

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

# БЕЗОПАСНОСТЬ И РИСК ФАРМАКОТЕРАПИИ

Safety and Risk of Pharmacotherapy

[www.risksafety.ru](http://www.risksafety.ru)

## ГЛАВНАЯ ТЕМА

Генетика и фармакология: исследования и достижения

TOM  
VOL. 12

№  
NO. 2

2024







## Дорогие читатели и авторы!

Фармакогенетика относится к области медицины, изучающей влияние генетических различий на ответ организма при применении лекарственных средств. Исторически возникновение фармакогенетики можно отнести к концу XX века. Одним из ключевых моментов стало открытие полиморфизма гена *CYP2D6*, кодирующего изоформу цитохрома P450, который участвует в метаболизме многих лекарственных средств. Это открытие, сделанное в 1980-х годах, показало, что люди могут различаться по скорости метаболизма лекарственных препаратов в зависимости от своей генетики.

В 1990-х годах начали проводить первые клинические исследования с целью изучения влияния генетических вариаций на эффективность и безопасность лекарственных средств. Одним из примеров является изучение влияния полиморфизма гена *TPMT* (тио-

пуринметилтрансфераза) на токсичность препаратов 6-меркаптопурина и азатиоприна при лечении соответственно острого лимфобластного лейкоза и ревматоидного артрита.

В 2005 году Управление по контролю за качеством продуктов питания и лекарственных средств (FDA) США опубликовало руководство по включению информации о фармакогенетических маркерах в инструкции к лекарственным препаратам. Это стало важным шагом в развитии фармакогенетики как части практической медицины.

Сегодня фармакогенетика является быстро развивающейся областью, которая позволяет улучшить эффективность и безопасность терапии, персонализировать подход к лечению различных заболеваний и снизить риск нежелательных побочных эффектов. К современным достижениям в этой области можно отнести:

- идентификацию новых генов, влияющих на ответ организма на лекарственные препараты;
- создание генетических тестов для определения индивидуальных особенностей ответа на лекарственные препараты;
- использование геномики и транскриптомики для идентификации новых целей для лекарственных препаратов;
- разработку стратегий индивидуализированной терапии на основе генетических данных.

В целом, фармакогенетика является важным полем для понимания различий в ответах организма на лекарственные препараты, для разработки стратегий индивидуализированной терапии и для создания более эффективных и безопасных лекарственных препаратов.

С уважением,  
Ренед 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, НИУ «БелГУ» (Белгород, 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 Кенсариневич**, 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](mailto:birf@expmed.ru)

<https://www.risksafety.ru>

#### Шеф-редактор

**Федотова Ольга Федоровна**

[Fedotovaof@expmed.ru](mailto: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**

#### Менеджер по развитию

**Мжельский Александр Анатольевич**

#### 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

28.06.2024

#### Дата выхода в свет

30.06.2024

#### Подписной индекс

в каталоге «Пресса России» — 57940,  
в каталоге агентства «Урал-Пресс» — 57940

**Ж**урнал 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 ЛАНЬ, DOAJ, WorldCat, Академия Google (Google Scholar), Base и др.

Требования к оформлению статей и порядок их предоставления размещены на сайте [www.risksafety.ru](http://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.

На обложке лицензированное изображение фото-банка ООО «Фотодженика» <https://photogenica.ru/zoom/PHX173858952/>

© 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., Belgorod State National Research University (Belgorod, Russia)

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

**Fatemeh Bashokouh**, 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. Krashennnikov**, 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](mailto:birf@expmed.ru)  
<https://www.risksafety.ru>

**Managing Editor**

**Olga F. Fedotova**

[Fedotovaof@expmed.ru](mailto: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**

**Development Manager**

**Alexander A. Mzhelsky**

**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**

28.06.2024

**Date of publication**

30.06.2024

**Subscription codes**

Pressa Rossii catalogue: 57940

Ural-Press agency catalogue: 57940

**S**afety 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](http://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.

The cover image is a licensed image from the Photogenica image bank <https://photogenica.ru/zoom/PHX173858952/>

## СОДЕРЖАНИЕ

Том 12, № 2, 2024

### АВТОРИТЕТНОЕ МНЕНИЕ

**«Генетические особенности пациента могут влиять на профиль эффективности и безопасности лекарственного препарата»**  
Д.А. Сычев

### ГЛАВНАЯ ТЕМА: ГЕНЕТИКА И ФАРМАКОЛОГИЯ: ИССЛЕДОВАНИЯ И ДОСТИЖЕНИЯ

**Роль фармакогенетического тестирования в оценке риска и безопасности применения вальпроатов: этнический аспект (обзор)**  
Н.А. Шнайдер, В.В. Гречкина, В.В. Архипов, Р.Ф. Насырова

**Лекарственное поражение печени, ассоциированное с антибиотиками, у детей в критических состояниях: проспективное наблюдательное исследование**  
А.В. Власова, Ю.Ф. Шубина, Д.А. Сычев

**Фармакогенетические предикторы лекарственного поражения печени, ассоциированного с антибиотиками у детей: результаты наблюдательного исследования**  
А.В. Власова, Ю.Ф. Шубина, И.Р. Газиев, Д.А. Сычев

**Фармакогенетические особенности пациентов и риск развития нежелательных реакций при применении нестероидных противовоспалительных препаратов: клинические случаи**  
А.С. Жирякова, Н.П. Денисенко, А.В. Крюков, К.А. Акмалова, С.Н. Тучкова, К.Б. Мирзаев, Д.А. Сычев

### РАЦИОНАЛЬНАЯ ФАРМАКОТЕРАПИЯ И ФАРМАКОНАДЗОР

**Деносумаб и синдром рикошета: актуальные аспекты терапии остеопороза (обзор)**  
Н.Ю. Вельц, О.В. Вельц, Р.Н. Аляутдин

**План управления рисками: экспертная оценка представления в зависимости от типа лекарственного препарата при регистрации в ЕАЭС (обзор)**  
Т.М. Букатина, Е.В. Шубникова

**Комбинированные оральные контрацептивы при синдроме поликистозных яичников: *pro* и *contra* (обзор)**  
И.А. Мазеркина, И.Г. Давыдов, О.С. Аляутдина

### КАЧЕСТВО ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ

**Определение содержания элементарных примесей в желатиновых капсулах методом масс-спектрометрии с индуктивно связанной плазмой**  
В.М. Шукин, Н.Е. Кузьмина, О.А. Матвеева, Ю.Н. Швецова, Е.С. Жигилей

## CONTENTS

Vol. 12, No. 2, 2024

### AUTHORITATIVE OPINION

**127 “Genetic features of a patient may influence the efficacy and safety profile of a medicinal product”**  
D.A. Sychev

### MAIN TOPIC: GENETICS AND PHARMACOLOGY: RESEARCH AND ADVANCES

**132 Role of Pharmacogenetic Testing in the Risk and Safety Assessment of Valproates: The Ethnic Aspect (Review)**  
N.A. Shnyder, V.V. Grechkina, V.V. Arkhipov, R.F. Nasyrova

**155 Antibiotic-Associated Drug-Induced Liver Injury in Critically Ill Children: A Prospective Observational Study**  
A.V. Vlasova, Yu.F. Shubina, D.A. Sychev

**167 Pharmacogenomic Predictors of Antibiotic-Associated Drug-Induced Liver Injury in Critically Ill Children: Observational Study Results**  
A.V. Vlasova, Yu.F. Shubina, I.R. Gaziev, D.A. Sychev

**178 Patients’ Pharmacogenetic Characteristics and the Risk of Adverse Reactions to Non-steroidal Anti-inflammatory Drugs: Case Reports**  
A.S. Zhiryakova, N.P. Denisenko, A.V. Kryukov, K.A. Akmalova, S.N. Tuchkova, K.B. Mirzaev, D.A. Sychev

### RATIONAL PHARMACOTHERAPY AND PHARMACOVIGILANCE

**190 Denosumab and the Rebound Effect: Current Aspects of Osteoporosis Therapy (Review)**  
N.Yu. Velts, O.V. Velts, R.N. Alyautdin

**201 Risk Management Plan: Expert Review of Applications for Marketing Authorisation in the EAEU Depending on the Type of Medicinal Product (Review)**  
T.M. Bukatina, E.V. Shubnikova

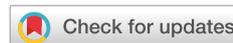
**214 Combined Oral Contraceptives for Polycystic Ovary Syndrome: *Pro* and *Contra* (Review)**  
I.A. Mazerkina, I.G. Davydov, O.S. Alyautdina

### QUALITY OF MEDICINES

**230 Determination of Elemental Impurities in Gelatine Capsules by Inductively Coupled Plasma Mass Spectrometry**  
V.M. Shchukin, N.E. Kuz'mina, O.A. Matveeva, Yu.N. Shvetsova, E.S. Zhigilei

<https://doi.org/10.30895/2312-7821-2024-12-2-127-131>

Интервью / Interview



Дмитрий СЫЧЕВ:  
«Генетические особенности  
пациента могут влиять  
на профиль эффективности  
и безопасности  
лекарственного препарата»

Dmitry SYCHEV:  
“Genetic features of a patient  
may influence the efficacy  
and safety profile  
of a medicinal product”

## РЕЗЮМЕ

Выявление генетических особенностей человека, определяющих индивидуальный ответ пациента на применение лекарственного препарата, и предоставление этой информации врачу позволяет прогнозировать эффективность терапии и риск развития нежелательных реакций. О важности персонализированного подхода к выбору лекарственного препарата и методов контроля его эффективности и безопасности рассказывает академик Российской академии наук, доктор медицинских наук, профессор, ректор ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России Дмитрий Алексеевич Сычев.

**Ключевые слова:** фармакогенетика; персонализированный подход; фармакогеномика; эффективность лекарственных препаратов; безопасность лекарственных препаратов; нежелательные реакции; полиморфизм; генетические факторы; фармакогенетический атлас

**Для цитирования:** Сычев Д.А. Генетические особенности пациента могут влиять на профиль эффективности и безопасности лекарственного препарата. *Безопасность и риск фармакотерапии*. 2024;12(2):127–131. <https://doi.org/10.30895/2312-7821-2024-12-2-127-131>

## ABSTRACT

Identification of the genetic features that determine a patient's individual response to a medicinal product and provision of this information to a doctor helps to predict the effectiveness of therapy and the risk of adverse drug reactions. Dmitry A. Sychev—Academician of the Russian Academy of Sciences, Doctor of Medical Sciences, Full Professor, Rector of the Russian Medical Academy of Continuous Professional Education—talks about the importance of a personalised approach to selecting medicinal products and methods for their efficacy and safety control.

© Д.А. Сычев, 2024

**Keywords:** pharmacogenetics; personalised approach; pharmacogenomics; efficacy; drug safety; adverse drug reactions; polymorphism; genetic factors; pharmacogenetics atlas

**For citation:** Sychev D.A. Genetic features of a patient may influence the efficacy and safety profile of a medicinal product. *Safety and Risk of Pharmacotherapy*. 2024;12(2):127–131. <https://doi.org/10.30895/2312-7821-2024-12-2-127-131>

— **Дмитрий Анатольевич, за относительно небольшой срок своего существования фармакогенетика получила стремительное развитие. Какие основные проблемы и вызовы, по вашему мнению, стоят перед фармакогенетикой сегодня?**

Цель любой системы здравоохранения, любого медицинского вмешательства — сделать так, чтобы люди жили дольше, а качество их жизни было лучше. Как социально ориентированное государство Российская Федерация в национальных целях своего развития ориентируется на программы увеличения продолжительности жизни<sup>1</sup>. Так, ожидаемая продолжительность жизни к 2030 г. составит 78 лет, а к 2036 г. — уже 81 год.

Лекарства с давних времен используются для продления жизни и улучшения ее качества. При этом лекарственные препараты применяются не только для лечения, но и для профилактики и диагностики заболеваний. В настоящее время в Российской Федерации зарегистрировано более 13 500 лекарственных препаратов. Разрабатываются и выводятся на фармацевтический рынок препараты с принципиально новым механизмом действия (моноклональные антитела, таргетные, генотерапевтические средства и др.), прежде всего для лечения онкологических, аутоиммунных и других тяжелых заболеваний. Активно внедряется методология доказательной медицины, то есть принятие решения о назначении того или иного препарата в той или иной дозе тому или иному пациенту на основе результатов рандомизированных клинических исследований, метаанализов и систематических обзоров. Профессиональными сообществами на основе принципов доказательной медицины разрабатываются и внедряются в практику клинические рекомендации, которые являются основой оказания медицинской помощи.

В то же время остается нерешенной такая серьезная проблема, как недостаточная эффективность лекарственных средств. Например,

в клинические рекомендации «Артериальная гипертензия у взрослых»<sup>2</sup> включены 5 групп антигипертензивных препаратов, однако 40–70% пациентов с артериальной гипертензией так и не достигают целевых значений артериального давления на фоне приема препаратов. Другой пример — большое количество пациентов с высоким уровнем холестерина в крови, что является фактором риска развития инфарктов и инсультов, несмотря на доступность статинов и других гиполипидемических препаратов. Даже при применении препаратов новой группы антагонистов пропротеиновой конвертазы субтилизин/кексин типа 9 (PCSK9) до 70% пациентов не достигают целевых уровней липопротеинов низкой плотности и общего холестерина в крови. Антиагреганты — блокаторы P2Y<sub>12</sub> рецепторов, применяемые при инфаркте, инсульте, после стентирования коронарных артерий, в частности препарат клопидогрел, эффективны только у 60% пациентов, а у 40% отмечается лабораторная резистентность к ним.

Еще одна серьезная проблема — недостаточная безопасность лекарственных препаратов. В 2023 г. в Росздравнадзор поступило более 45 тыс. спонтанных сообщений о нежелательных реакциях, главным образом серьезных. Но если проводить активный мониторинг нежелательных реакций, анализируя истории болезни в медицинских организациях и учитывая все нежелательные реакции, то в реальности их может быть в 10–20 раз больше. Помимо того что нежелательные реакции могут наносить существенный вред здоровью и даже приводить к летальному исходу, развитие нежелательных реакций является еще и серьезным экономическим бременем для системы здравоохранения. Опасными для жизни серьезными нежелательными реакциями могут быть поражения печени, почек, анафилактический шок, однако, согласно статистическим данным, самой опасной нежелательной реакцией, которая может привести

<sup>1</sup> Указ Президента Российской Федерации от 07.05.2024 № 309 «О национальных целях развития Российской Федерации на период до 2030 года и на перспективу до 2036 года».

<sup>2</sup> Клинические рекомендации — Артериальная гипертензия у взрослых — 2020–2021–2022 (20.01.2023). Министерство здравоохранения Российской Федерации; 2023.

к летальному исходу, является кровотечение — прежде всего при применении антитромботических препаратов.

**— Скажите, от чего зависит индивидуальный фармакологический ответ, когда один и тот же препарат эффективен у одного пациента, у другого развиваются нежелательные реакции, а третий пациент резистентен к нему?**

Если говорить о кровотечениях как нежелательных реакциях, то в трети случаев мы видим, что либо врач отклонился от клинических рекомендаций, либо у пациента низкая приверженность к лечению (не принимает препарат, не соблюдает режим приема или дозировку), либо есть проблемы в организации процесса лекарственного обеспечения. Иногда и врачи, и пациенты все делают корректно, но, тем не менее, наблюдается неадекватный ответ на лечение с развитием нежелательных реакций. Это может зависеть от таких факторов, как пол, возраст, сопутствующие заболевания (особенно печени и почек, которые участвуют в элиминации лекарственных препаратов), тяжесть основного заболевания, взаимодействие с другими препаратами, которые принимают пациенты, наличие вредных привычек (курение, злоупотребление алкоголем) и даже особенности пищевого поведения.

Но до половины вклада в фармакологический ответ вносят именно генетические особенности пациентов. Прежде всего это небольшие изменения в генах (нуклеотидные замены, реже — вставки или делеции), кодирующих белки и ферменты, участвующие в фармакодинамике и фармакокинетики. Выявление генетических особенностей пациентов и предоставление этой информации врачу позволит прогнозировать неэффективность лекарственных препаратов или риск развития нежелательных реакций, персонализированно подойти к выбору самого препарата, режимов применения, дозы, а также методов контроля его эффективности и безопасности. Это и есть так называемый фармакогенетический подход к персонализации применения лекарственных средств. На этом фоне фармакогенетика как наука, изучающая роль генетических факторов в формировании индивидуального ответа, приобретает все большее значение.

**— Какие именно факторы этому способствуют, как вы считаете?**

Возрастание роли фармакогенетики связано с тем, что накапливается все больше и больше

информации о влиянии генетических особенностей пациента на профиль эффективности и безопасности того или иного препарата. Фармакогенетические исследования проводятся как в России, так и за рубежом. Конечно, вклад генетических факторов в развитие нежелательных реакций и резистентности может быть очень разным: для одних препаратов более значимым, для других — менее. На основе таких ассоциаций сейчас активно разрабатываются модели прогнозирования и алгоритмы персонализированного выбора лекарственных препаратов. Вероятно, уже совсем скоро практически для любого препарата будет доступна информация о том, полиморфизмы каких именно генов ассоциированы с развитием нежелательных реакций или с неэффективностью лечения. Зная негенетические и генетические особенности пациента, врач сможет выбрать конкретный препарат, который, скорее всего, будет эффективен для данного пациента и не вызовет у него развития нежелательных реакций.

Информация о том, что генетические особенности пациента могут влиять на профиль эффективности и безопасности, в настоящее время включена в инструкции по медицинскому применению более чем 200 лекарственных препаратов. В некоторых клинических рекомендациях указана необходимость проведения фармакогенетических тестов. Во всем мире, в том числе и в России, увеличивается доступность генетических исследований, снижается стоимость определения так называемых однонуклеотидных полиморфизмов. Доступным становится и секвенирование, причем расширенное экзомное и даже полногеномное секвенирование, результаты которого позволяют детально оценить все индивидуальные генетические вариации. А это значит, что генетическая информация будет доступна для врача и поможет ему в принятии соответствующего решения по лечению конкретного пациента.

**— В каких направлениях медицины фармакогенетические методы наиболее востребованы сегодня?**

Самым ярким примером использования фармакогенетического тестирования является онкология. Именно так много лет назад появилась таргетная терапия. В настоящее время в этой области применяется большое количество фармакогенетических тестов для выбора эффективного препарата, применение которого позволит улучшить прогноз пациентов с онкологическими

заболеваниями. Большие успехи достигнуты в онкогематологии, в том числе в детской.

Фармакогенетика очень активно и успешно стала применяться в кардиологии для выбора антитромботических препаратов (антиагрегантов и антикоагулянтов). Классический пример — это индивидуализированный выбор дозы варфарина на основе генетических и негенетических особенностей пациента. По нашим данным, подобного рода алгоритмы персонализации на основе генетического тестирования снижают риск развития нежелательных реакций, в частности кровотечений, повышают эффективность терапии, позволяют добиться более стабильного отклика на терапию антикоагулянтами.

Фармакогенетика активно используется в психиатрии для разработки алгоритмов персонализации выбора антидепрессантов, антипсихотических препаратов и транквилизаторов. На основе этих алгоритмов разрабатываются компьютеризированные программы систем поддержки принятия решений, которые имплементируются в медицинские информационные системы и помогают врачу выбрать для пациента персонализированное нужное (правильное) лекарство в правильной дозе. Результаты клинико-экономических анализов подтвердили экономическую целесообразность внедрения такого фармакогенетического тестирования.

Нужно отметить еще один аспект фармакогенетики — этнический. Установлено, что генетические полиморфизмы, которые определяют чувствительность к лекарственным препаратам, имеют разную распространенность в этнических группах. Поэтому изучение распространенности и частоты встречаемости этих генетических полиморфизмов в различных этнических группах нашей многонациональной страны имеет большое значение как для учета этнической и расовой принадлежности, так и для оценки приоритетности внедрения фармакогенетических технологий в клиническую практику. В настоящее время ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России совместно с ФГБНУ «Медико-генетический научный центр имени академика Н.П. Бочкова» при поддержке Российского научного фонда принимает участие в создании фармакогенетического атласа Российской Федерации.

#### **– Какова роль фармакогенетики при разработке новых лекарственных препаратов?**

Регуляторные органы США и Европы уже давно обратили внимание на возможности использования фармакогенетического тестирования

при создании новых лекарственных препаратов. Это позволяет одновременно с изучением специфической фармакологической активности и безопасности лекарственного препарата установить, какие генетические особенности пациентов могут влиять на эффективность и безопасность лекарственного средства. То есть лекарственный препарат и генетический тест для прогнозирования его эффективности и безопасности разрабатывается одновременно. Ранее, при отсутствии такой методологии, многие препараты-кандидаты отсеивались на этапе клинических исследований, поскольку при их применении выявлялись проблемы с безопасностью. Впоследствии было установлено, что многие риски были генетически детерминированы.

В настоящее время генетическое тестирование нередко применяют при разработке препаратов для онкологии, ревматологии, для лечения орфанных моногенных заболеваний. Многие разработчики включают генетические тесты уже в I фазу клинических исследований. В результате они получают информацию о том, какой генетический полиморфизм действительно влияет на фармакологический ответ. Например, сотрудники нашей академии в клиническом исследовании III фазы при сравнении эффективности антикоагулянта дабигатрана этексилата с варфарином для профилактики и лечения тромботических осложнений при фибрилляции предсердий пациентам проводили полноценный ассоциативный анализ. Была предпринята попытка определить генетический полиморфизм, который мог повлиять на концентрацию препарата в крови и развитие кровотечений. И нашли! Определенный полиморфизм гена CES1 действительно ассоциирован с более низкой частотой кровотечений у пациентов, которым был назначен дабигатрана этексилат. Оказалось, что полиморфизм, ассоциируемый с меньшим риском развития кровотечений, наиболее часто встречается в Российской Федерации у представителей монголоидных этносов.

Генетические особенности, влияющие на фармакологический ответ, должны в будущем стать частью цифрового профиля пациента. Имея доступ к такой информации с помощью медицинской информационной системы, врач в любом уголке России сможет учитывать генетические особенности при выборе лекарственного препарата. Это колоссальный шаг вперед!

Роль фармакогенетики велика и в приверженности пациента лечению. Результаты проведенных исследований показали, что если

пациент знает, что лечение подобрано с учетом его генетических особенностей, то его приверженность лечению значительно возрастает. Повышается уровень доверия к врачу, пациент охотнее соблюдает режим приема и дозировку назначенных лекарственных препаратов. С другой стороны, мы видим, что если врач проходит обучение клинической фармакогенетике, особенно если в программу входит проведение тестирования обучающихся с последующим обсуждением полученных результатов, то увеличивается приверженность врачей данному подходу и они охотнее применяют свои знания в клинической практике.

**— Дмитрий Алексеевич, в России фактическим центром компетенции области фармакогенетики и фармакогеномики является Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования, которую вы представляете?**

Анализ российских научных публикаций в этой области — диссертационных работ, патентов, разработок алгоритмов персонализа-

ции применения лекарственных препаратов на основе генетического тестирования — показал, что авторами наибольшего их количества являются сотрудники кафедры клинической фармакологии и терапии имени академика Б.Е. Вотчала Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования Минздрава России. Другие кафедры тоже принимают активное участие: изучают возможность использования достижений фармакогенетики для персонализации применения лекарственных препаратов в офтальмологии, урологии, хирургии, анестезиологии, аллергологии, кардиологии и, конечно же, в психиатрии, неврологии и онкологии. Отдельной темой является фармакогенетика радиофармпрепаратов. В скором времени, наверное, не останется такой области, где фармакогенетика не помогала бы персонализировать применение лекарственных препаратов, потому что это действительно платформенная, универсальная история, которая может сделать лечение самых разных заболеваний в различных областях медицины максимально эффективным и безопасным.

---

## ОБ АВТОРЕ / AUTHOR

**Сычев Дмитрий Алексеевич**, академик РАН, д-р мед. наук, профессор  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4496-3680>

**Dmitry A. Sychev**, Academician of the Russian Academy of Sciences, Dr. Sci. (Med.), Professor  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4496-3680>

УДК 615.065:615.21:615.015.4  
<https://doi.org/10.30895/2312-7821-2024-12-2-132-154>



Обзор | Review

## Роль фармакогенетического тестирования в оценке риска и безопасности применения вальпроатов: этнический аспект (обзор)

Н.А. Шнайдер<sup>1,2,✉</sup>, В.В. Гречкина<sup>1</sup>, В.В. Архипов<sup>3</sup>, Р.Ф. Насырова<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Институт персонализированной психиатрии и неврологии, Центр общего пользования, Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии имени В.М. Бехтерева, ул. Бехтерева, д. 3, Санкт-Петербург, 192019, Российская Федерация

<sup>2</sup> Центр коллективного пользования «Молекулярные и клеточные технологии», Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого, ул. Партизана Железняка, д. 1, г. Красноярск, 660022, Российская Федерация

<sup>3</sup> Федеральное государственное автономное учреждение высшего образования «Белгородский государственный национальный исследовательский университет», ул. Победы, д. 85, г. Белгород, 308015, Российская Федерация

✉ Шнайдер Наталья Алексеевна [naschnaider@yandex.ru](mailto:naschnaider@yandex.ru)

### РЕЗЮМЕ

**ВВЕДЕНИЕ.** Фармакогенетическое тестирование (ФГТ) играет важную роль в прогнозировании риска развития нежелательных реакций при применении препаратов вальпроевой кислоты (ВК), которые являются одними из наиболее часто назначаемых в неврологии и психиатрии. Однако чувствительность и специфичность скрининговых панелей ФГТ может быть недостаточной в связи с межиндивидуальными различиями метаболизма вальпроатов у пациентов различных этнических/расовых групп.

**ЦЕЛЬ.** Выявить направления для реализации персонализированного подхода к разработке панелей ФГТ для оценки безопасности и риска фармакотерапии вальпроатами в различных этнических и расовых группах популяции Российской Федерации.

**ОБСУЖДЕНИЕ.** Проведен анализ результатов популяционных исследований частот нефункциональных и низкофункциональных аллелей генов, кодирующих ключевые изоферменты Р-окисления ВК в печени, опубликованных в период 2012–2022 гг. и размещенных в базах данных eLIBRARY.RU, PubMed, Scopus, Google Scholar. Критерии отбора публикаций: наличие полнотекстовой версии на русском или английском языках, тип публикации – оригинальная статья, систематический обзор, метаанализ, Кокрейновский обзор, клинический случай. Показано, что персонализированная оценка риска и безопасности ВК может зависеть от частоты аллелей риска замедления Р-окисления ВК в печени в различных расовых и этнических группах в мире в целом и в России в частности. Определены новые направления для реализации персонализированного подхода к разработке панелей ФГТ для оценки безопасности и риска фармакотерапии вальпроатами с учетом скорости Р-окисления ВК в печени у представителей различных этнических и расовых групп. Однако результаты проведенного обзора популяционных ассоциативных генетических исследований в мире демонстрируют, что прямая трансляция результатов зарубежных исследований в реальную клиническую практику в Российской Федерации путем разработки панелей ФГТ пока недостаточно ясна ввиду этнической и расовой неоднородности популяции и большой территориальной протяженности страны.

**ВЫВОДЫ.** Для повышения чувствительности и специфичности российских панелей ФГТ требуется проведение «мостовых» исследований, чтобы реплицировать полученные на других этнических группах ассоциации наиболее распространенных аллелей риска нарушения Р-окисления ВК для конкретной популяции регионов России.

© Н.А. Шнайдер, В.В. Гречкина, В.В. Архипов, Р.Ф. Насырова, 2024

**Ключевые слова:** вальпроевая кислота; вальпроат-индуцированные нежелательные реакции; этнос; генетические полиморфизмы; аллельные варианты; цитохром P450; фармакогенетическое тестирование; фармакогенетическая панель; персонализированная медицина

**Для цитирования:** Шнайдер Н.А., Гречкина В.В., Архипов В.В., Насырова Р.Ф. Роль фармакогенетического тестирования в оценке риска и безопасности применения вальпроатов: этнический аспект (обзор). *Безопасность и риск фармакотерапии*. 2024;12(2):132–154. <https://doi.org/10.30895/2312-7821-2024-12-2-132-154>

**Финансирование.** Работа выполнена без спонсорской поддержки.

**Потенциальный конфликт интересов.** В.В. Архипов – член редколлегии журнала «Безопасность и риск фармакотерапии» с 2021 г. Остальные авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

## Role of Pharmacogenetic Testing in the Risk and Safety Assessment of Valproates: The Ethnic Aspect (Review)

Natalia A. Shnayder<sup>1,2,✉</sup>, Violetta V. Grechkina<sup>1</sup>, Vladimir V. Arkhipov<sup>3</sup>, Regina F. Nasyrova<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Institute of Personalized Psychiatry and Neurology, Shared Use Center, V.M. Bekhterev National Medical Research Center for Psychiatry and Neurology, 3 Bekhterev St., St Petersburg 192019, Russian Federation

<sup>2</sup> Shared Core Facilities “Molecular and Cell Technologies”, Prof. V.F. Voino-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University, 1 Partizan Zheleznayak St., Krasnoyarsk 660022, Russian Federation

<sup>3</sup> Belgorod State National Research University, 85 Pobeda St., Belgorod 308015, Russian Federation

✉ Natalia A. Shnayder [naschnaider@yandex.ru](mailto:naschnaider@yandex.ru)

### ABSTRACT

**INTRODUCTION.** Pharmacogenetic (PGx) testing plays a significant role in predicting the risk of adverse drug reactions (ADRs) associated with valproic acid (VPA) products, which are among the most prescribed medicinal products in neurology and psychiatry. However, the sensitivity and specificity of PGx screening panels may be insufficient as individual valproate metabolism varies across ethnically/racially diverse patient populations.

**AIM.** The study aimed to identify implementation areas for a personalised approach to the development of PGx panels for assessing the safety and risk of valproate therapy in various ethnic and racial groups residing in the Russian Federation.

**DISCUSSION.** The authors reviewed the results of population studies concerning the frequency of non-functional and low-function alleles of genes encoding isoenzymes that play key roles in VPA P-oxidation in the liver. This review focused on studies published in eLIBRARY.RU, PubMed, Scopus, and Google Scholar in 2012–2022. The inclusion criteria were full-text original articles, systematic reviews, meta-analyses, Cochrane reviews, and clinical cases in Russian or English. The analysis revealed that the need for personalised assessment of the risk and safety of VPA may depend on the frequency of risk alleles for slowing down VPA P-oxidation in the liver across racial and ethnic groups worldwide, and particularly in Russia. The authors identified new areas to implement the personalised approach to the development of PGx panels for assessing the safety and risk of valproate therapy with consideration of the rates of hepatic VPA P-oxidation in patients of different ethnic and racial backgrounds. However, the review of population-based associative genetic research from around the world demonstrated the current lack of clarity in the prospects of translating international findings directly into Russian clinical practice through the development of PGx panels due to Russia's ethnic/racial diversity and vast territory.

**CONCLUSIONS.** To increase the sensitivity and specificity of Russian PGx panels, bridging studies are required to extrapolate the associations established between the most common risk alleles and VPA P-oxidation disorders in other ethnic groups to a specific population of a specific Russian region.

**Keywords:** valproic acid; valproate-induced adverse reactions; ethnicity; genetic polymorphisms; allelic variants; cytochrome P450; pharmacogenetic testing; pharmacogenetic panel; personalised medicine

**For citation:** Shnayder N.A., Grechkina V.V., Arkhipov V.V., Nasyrova R.F. Role of pharmacogenetic testing in the risk and safety assessment of valproates: the ethnic aspect (review). *Safety and Risk of Pharmacotherapy*. 2024;12(2):132–154. <https://doi.org/10.30895/2312-7821-2024-12-2-132-154>

**Funding.** The study was performed without external funding.

**Disclosure.** Vladimir V. Arkhipov has been a member of the Editorial Board of *Safety and Risk of Pharmacotherapy* since 2021. The other authors declare no conflict of interest.

## ВВЕДЕНИЕ

Персонализированная оценка риска и безопасности вальпроевой кислоты (ВК) и ее соединений (вальпроатов), которые относятся к наиболее часто применяемым лекарственным средствам (ЛС) в неврологии и психиатрии, базируется на оценке результатов прореактивного, или предиктивного (до назначения ВК), или реактивного (после развития ВК-индуцированных нежелательных реакций (НР)) фармакогенетического тестирования (ФГТ) [1]. ФГТ — это исследование, направленное на выявление носительства полиморфных вариантов генов, включая однонуклеотидные варианты (ОНВ; single-nucleotide variant, SNV) и варианты числа копий (copy number variant, CNV), которые определяют межиндивидуальные различия терапевтического ответа на ЛС. В основе ФГТ лежит полимеразная цепная реакция (ПЦР). В качестве источника генетического материала (ДНК) для ПЦР чаще всего используются кровь или Buccal-эпителий. Результаты ФГТ представляют собой идентифицированные генотипы пациента по тому или иному аллельному варианту генов-кандидатов, кодирующих ключевые ферменты метаболизма ЛС, белки-транспортеры ЛС и/или мишени действия ЛС (ферменты, рецепторы). Наличие у пациента определенных полиморфных вариантов генов, которые влияют на фармакокинетику и/или фармакодинамику ЛС, объясняет межиндивидуальные различия эффективности и безопасности применяемых ЛС [2–4].

По результатам ФГТ, целью которого является идентификация аллельных вариантов генов, кодирующих ферменты метаболизма ЛС в печени, предложено выделять пять фенотипов [5] в зависимости от скорости I фазы биотрансформации ЛС (P-окисления с участием изоферментов цитохрома P450) [6]: распространенные

или экстенсивные метаболитаторы (ЭМ); промежуточные метаболитаторы (ПМ); медленные метаболитаторы (ММ); быстрые метаболитаторы (БМ); ультрабыстрые метаболитаторы (УБМ) [7] (рис. 1). Однако типы метаболитаторов различаются в зависимости от консорциума, не все разделяют типы ЭМ и БМ. Консорциум по внедрению клинической фармакогенетики (Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium, CPIC)<sup>1</sup>, являющийся совместным проектом PharmGKB<sup>2</sup> и Исследовательской сети фармакогеномики (Pharmacogenomics Global Research Network, PGRN)<sup>3</sup>, выделяет также 5 градаций (как указано нами выше), тогда как Голландская рабочая группа по фармакогенетике (Dutch Pharmacogenetics Working Group, DPWG) — только 4 типа метаболитаторов: нормальный метаболитатор (НМ; normal metaboliser, NM), промежуточный метаболитатор (ПМ; intermediate metaboliser, IM), медленный метаболитатор (ММ; poor metaboliser, PM), ультрабыстрый метаболитатор (УБМ; ultra-rapid metaboliser, UM) [8].

Целью CPIC является «...определение функции аллеля, которая приводит к назначению фенотипа, который может повлиять на эффективность клинического назначения ЛС». Функция аллеля (по определению CPIC) может отличаться от биохимической функции, описанной в литературе [9]. Например, аллель может демонстрировать снижение функции в экспериментальных условиях (известный также как низкофункциональный аллель), но это снижение настолько мало в клинических условиях, что никаких изменений в назначении ЛС пациенту не требуется. В результате этот аллель может быть классифицирован CPIC как аллель нормальной функции (известный также как полнофункциональный аллель). В то же время следует отметить, что не у всех изоферментов цитохрома P450 встречаются все 4 (5) типа метаболизма.

<sup>1</sup> <https://cpicpgx.org>

<sup>2</sup> <https://www.pharmgkb.org>

<sup>3</sup> <http://www.pgrn.org>

Метаболизм ВК осуществляется в печени по трем основным путям: 1) Р-окисление посредством изоферментов цитохрома Р450 (СYPs); 2) глюкуронидация с участием изоферментов уридилглюкуронилтрансферазы; 3) ацетилирование в цикле трикарбоновых кислот (митохондриальное окисление) [10]. СYPs (в частности, СYP2А6, СYP2С9, СYP2В6, СYP3А4, СYP2D6) играют решающую роль в I фазе метаболизма (Р-окислении) ВК в гепатоцитах [11], поэтому генетически детерминированное изменение их функциональной активности ассоциировано с межиндивидуальной вариабельностью эффективности и безопасности применения вальпроатов в реальной клинической практике. Это объясняет важность ФГТ в прогнозировании и профилактике ВК-индуцированных НР, особенно при длительной терапии.

Панель ФГТ – это базовый генетический тест с использованием таргетного высокопроизводительного секвенирования ДНК, позволяющий исследовать часть генома пациента на наличие или отсутствие каузальных мутаций и/или ОНВ (аллелей риска), ассоциированных с индивидуальным профилем эффективности и безопасности фармакотерапии. Панель ФГТ предназначена для диагностики межиндивидуальных особенностей терапевтического ответа, ассоциированных с носительством аллелей риска в генах, ответственных за фармакокинетику и/или фармакодинамику ЛС [1].

Панели ФГТ, применяемые для оценки риска и безопасности ЛС в целом и ВК в частности, могут быть различных типов. Скрининговые панели используются для идентификации генетической предрасположенности к развитию

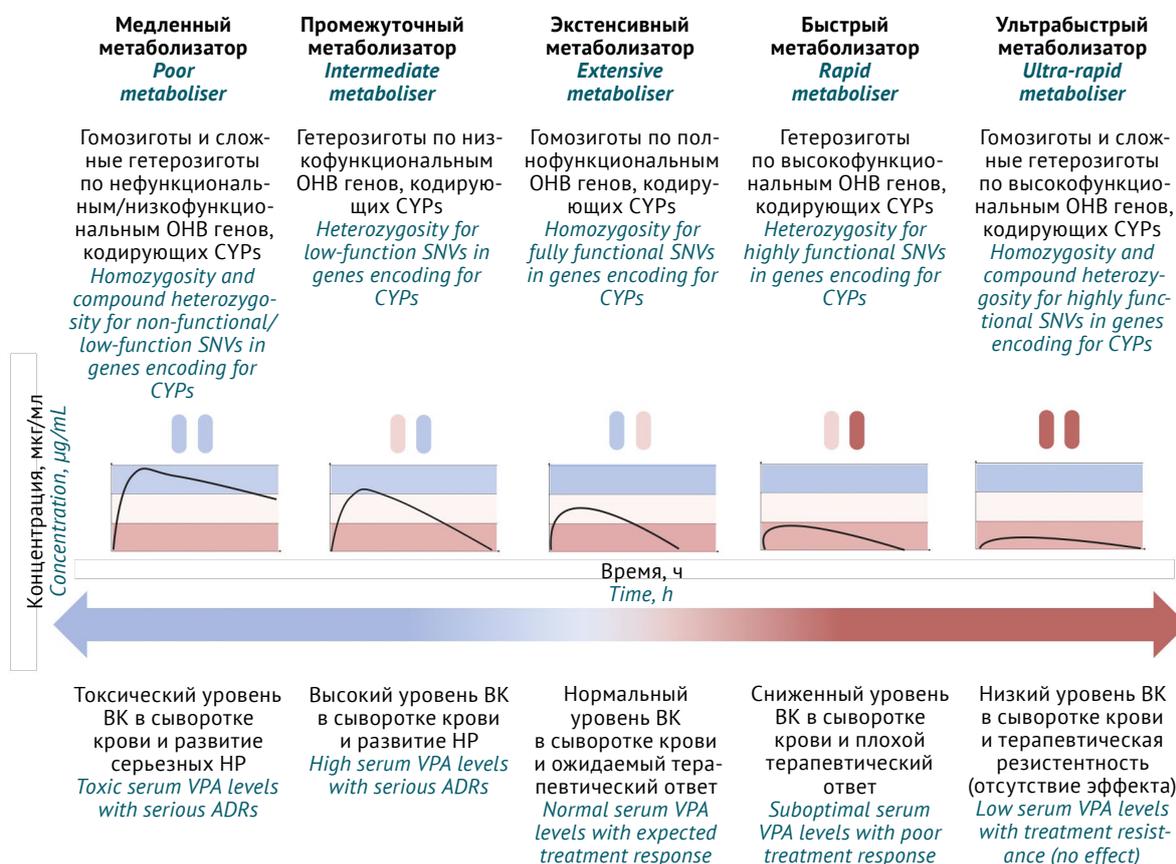


Рисунок подготовлен авторами / The figure is prepared by the authors

**Рис. 1.** Возможные фенотипы пациентов, получающих препараты вальпроевой кислоты по результатам фармакогенетического тестирования. ОНВ – однонуклеотидный вариант, СYPs – изоферменты цитохрома Р450 печени; ВК – вальпроевая кислота; НР – нежелательная реакция

**Fig. 1.** Possible phenotypes of patients receiving valproic acid products according to the pharmacogenetic testing results. SNVs, single-nucleotide variants; СYPs, hepatic cytochrome P450 isoenzymes; VPA, valproic acid; ADRs, adverse drug reactions

лекарственно-индуцированных НР или терапевтической резистентности с использованием нескольких (обычно не более 10) наиболее распространенных и хорошо изученных ОНВ/полиморфизмов без учета или с учетом этнических/расовых аллельных частот в конкретной популяции. Расширенные панели ФГТ предназначены для идентификации носительства как распространенных, так и редких аллелей риска, ассоциированных с клинически значимыми изменениями фармакокинетики и фармакодинамики ЛС с или без учета этнических/расовых аллельных частот в конкретной популяции [12, 13]. Таргетные панели ФГТ включают меньше генов, но представляют большую глубину (покрытие), под которой в секвенировании ДНК понимается количество уникальных считываний, которые включают данный нуклеотид в реконструированной последовательности (глубокое секвенирование относится к общей концепции стремления к большому количеству уникальных считываний каждой области последовательности ДНК). Кроме того, как вариант скрининговых панелей ФГТ могут быть использованы Hotspot панели, позволяющие идентифицировать так называемые «горячие точки» (мутации и генетические полиморфные варианты), которые наиболее часто встречаются в той или иной популяции. Конкурентные преимущества панелей ФГТ, особенно при наличии предварительной информации о низкой безопасности ВК или другого ЛС, могут варьировать за счет их стоимости, глубины (покрытия), скорости проведения исследования, времени анализа полученных результатов и их клинической интерпретации [1, 14].

Большинство аллельных вариантов генов-кандидатов не вносят значительного вклада в формирование метаболических фенотипов ПМ и ММ у пациентов, получающих ВК. Несмотря на это, риск развития ВК-индуцированных НР (например, гепатотоксичности, нейротоксичности, тератогенности, метаболического синдрома) [15] может быть переменным (низким, средним или высоким) у представителей различных популяций в зависимости от генетически детерминированных изменений ферментативной активности и/или экспрессии ключевых изоферментов цитохрома Р450 печени (СYPs), участвующих в Р-окислении ВК [16]. Несомненно, это следует учитывать при разработке панелей

ФГТ для различных этнических и расовых групп пациентов, проживающих на территории Российской Федерации, и их применения в реальной клинической практике невролога и психиатра [3, 17, 18].

В целом, разработка панелей ФГТ в неврологии и психиатрии актуальна прежде всего для наиболее часто назначаемых психоактивных ЛС с доказанной эффективностью, но с неблагоприятным профилем безопасности, включая развитие серьезных НР [1, 19]. К таким ЛС относится ВК и ее соединения [3], что нашло свое отражение в нормативных документах, утвержденных Минздравом России<sup>4</sup> и регламентирующих работу практикующих врачей. Чувствительность и специфичность разрабатываемых панелей ФГТ для пациентов, получающих вальпроаты, может варьировать в широком диапазоне, что в последние годы объясняется изменчивостью частот аллелей риска нарушения метаболизма ВК и ее соединений в различных расовых и этнических группах населения мира. Это подтверждают результаты ассоциативных и полногеномных генетических исследований, которые убедительно демонстрируют роль аллелей риска генов, кодирующих ключевые изоферменты цитохрома Р450 печени, в безопасности применения ВК у пациентов различных этнических/расовых групп [20]. Однако крупномасштабные международные исследования, посвященные экономической эффективности внедрения различных типов панелей ФГТ в реальную клиническую практику в неврологии и психиатрии, пока отсутствуют.

Рекомендации по дозированию препаратов ВК разрабатываются на основе результатов ФГТ во многих странах мира [21, 22], включая Россию [23]. Тем не менее, в реальной клинической практике вальпроаты продолжают назначаться пациентам с психическими расстройствами и неврологическими заболеваниями эмпирически, то есть без использования предиктивного (прореактивного) ФГТ. При этом предпочтение отдается реактивному ФГТ, которое назначается только в случае развития серьезных ВК-индуцированных НР. Использование терапевтического лекарственного мониторинга (ТЛМ) уровня ВК в плазме крови пока более популярно в реальной клинической практике [24], но на результаты этого диагностического метода влияют факторы межиндивидуальной (в том

<sup>4</sup> Письмо Министерства здравоохранения Российской Федерации от 19.05.2023 № 25-6/4732 «О рекомендации внесения изменений в инструкции по применению зарегистрированных в Российской Федерации лекарственных препаратов для медицинского применения, содержащих в качестве действующего вещества вальпроевую кислоту».

числе генетически детерминированной) вариабельности метаболизма ВК, а также других психотропных ЛС (межлекарственное взаимодействие) при политерапии. Кроме того, ФГТ можно проводить до назначения ВК, тогда как ТЛМ — только после того, как уровень ВК и ее реактивных метаболитов достигнет стабильного уровня в крови, и у пациента уже могут возникнуть ВК-индуцированные НР [25]. После того как уровень ВК достигнет стабильных показателей в крови, могут быть применены ТЛМ [26] и исследование активных метаболитов ВК [3] для персонализированной оценки безопасности и риска терапии вальпроатами, профилактики и коррекции ВК-индуцированных НР в каждом конкретном клиническом случае [27].

Разработчики панелей ФГТ и все больше исследователей поддерживают прогностическое (упреждающее) или прореактивное ФГТ, то есть перед назначением вальпроатов или на старте терапии (на стадии титрации дозы) [20, 27], то есть до развития НР. Однако следует признать, что доказательная база как прореактивного, так и реактивного ФГТ для прогнозирования и диагностики ВК-индуцированных НР пока остается ограниченной [20, 22].

Таким образом, с позиции персонализированной медицины<sup>5</sup> неврологу или психиатру важно учитывать все имеющиеся генетические, эпигенетические, экологические и этнические предикторы для оптимального выбора дозы в начале терапии ВК у каждого конкретного пациента.

**Цель работы** — выявить направления для реализации персонализированного подхода к разработке панелей ФГТ для оценки безопасности и риска фармакотерапии вальпроатами в различных этнических и расовых группах популяции Российской Федерации.

Проведен анализ результатов популяционных исследований частот нефункциональных и низкофункциональных аллелей (известных как аллели риска) генов, кодирующих ключевые изоферменты Р-окисления ВК в печени, поступивших в базы данных eLIBRARY.RU, PubMed, Scopus, Google Scholar в период 2012–2022 гг. Критерии включения статей в исследование: наличие полнотекстовой версии на русском или английском языке, тип публикации — оригинальная статья, систематический обзор, метаанализ, Кокрейновский обзор, клинический случай.

<sup>5</sup> Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 24.04.2018 № 186 «Об утверждении Концепции предиктивной, превентивной и персонализированной медицины».

Из анализа были исключены дублирующие публикации, постеры, материалы конференций (тезисы), статьи, в которых: данные были статистически незначимыми; ОНВ не соответствовали международным номенклатурам баз данных; не указаны ассоциации с конкретными аллелями/генами; выборки составляли менее 100 человек; изучены нечеловеческие генетические биомаркеры (например, микробиомные ОНВ); изучены генетические биомаркеры, которые использовались для диагностики моногенных заболеваний (например, мутации и генетические варианты гена *POLG* [27, 28]), но могли влиять на метаболизм ВК в печени.

## ОСНОВНАЯ ЧАСТЬ

### Р-окисление вальпроевой кислоты в печени

Генетические и негенетические факторы риска (рис. 1) могут оказывать влияние на фармакокинетику ВК, развитие и тяжесть ВК-индуцированных НР [29]. При этом все больший интерес исследователей и клиницистов уделяется роли Р-окисления как важному этапу I фазы метаболизма ВК в гепатоцитах [17], которое осуществляется с участием изоферментов цитохрома P450 (CYPs). Известно, что CYPs представлены суперсемейством гемопротеинов, выполняющих важнейшие функции в метаболизме как эндогенных, так и ксенобиотических соединений [16]. Для ключевых изоферментов цитохрома P450, участвующих в Р-окислении ВК (в частности, CYP2A6, CYP2C9, CYP2B6, CYP3A4, CYP2D6), известны как частые, так и редкие аллельные варианты генов семейства *CYPs*, которые приводят к изменению экспрессии или функциональным изменениям этих изоферментов, вызывая снижение или потерю функции [3]. Носительство таких низкофункциональных и нефункциональных аллелей (аллелей риска) приводит к межличностным различиям в концентрациях ВК и ее активных метаболитов (терапевтических и токсических) в биологических жидкостях и тканях организма человека, существенно влияя на риск и безопасность фармакотерапии.

При Р-окислении ВК в гепатоцитах образуются ее активные метаболиты 4-гидрокси(ОН)-ВК и 5-гидрокси(ОН)-ВК, преимущественно с участием изоферментов CYP2C9, CYP2B6 и CYP2A6, хотя в Р-окислении ВК принимают участие

и другие CYPs (CYP2C19, CYP2D6). Изоферменты CYP2A6 и CYP2B6 вместе обеспечивают образование около 20–25% активных метаболитов ВК (4-ене-ВК, 4-ОН-ВК и 5-ОН-ВК). Изофермент CYP2A6 опосредует Р-окисление ВК до 3-ОН-ВК, но при политерапии (например, при совместном назначении ВК с мощными ингибиторами CYP2A6) образование 3-ОН-ВК в микросомах печени человека ингибируется [3]. Скорость Р-окисления ВК ассоциирована с экспрессией и функциональной активностью вышеуказанных CYPs, но межиндивидуальная вариабельность этих характеристик генетически детерминирована.

### Аллельные варианты генов, кодирующих ключевые ферменты Р-окисления ВК

Аллельные варианты — это различные нуклеотиды в пределах одного и того же гена, расположенные в одинаковых участках (локусах) гомологичных хромосом. Замена одного варианта гена может влиять на транскрипцию и трансляцию генов количественно или качественно, а также на структуру и функцию кодируемых ими белков (ферментов). Различные аллельные варианты генов, кодирующих CYPs, могут существенно влиять на межиндивидуальную изменчивость скорости Р-окисления ВК в печени и риск развития НР, что объясняет важность персонализированного подхода к выбору и дозированию вальпроатов [30]. В свою очередь, аллельная частота — это частота, которая является характеристикой встречаемости (накопления) конкретного аллельного варианта в популяции. На аллельную частоту влияет дрейф генов, приводящий к колебанию частот аллелей в конечных популяциях. Со временем генетический дрейф может привести к фиксации или потере отдельных аллельных вариантов генов семейства CYPs, тем самым систематически устраняя разнообразие из популяции. Эта тенденция уравновешена мутациями *de novo*, постоянно производящими новые аллельные варианты [31], которые со временем (в случае их фиксации и накопления) могут влиять на риск и безопасность соединений ВК.

В разных странах мира выявлены значимые различия популяционной частоты некоторых минорных («мутантных» или вариативных) низкофункциональных и нефункциональных аллелей, ассоциированных с замедлением Р-окисления ВК. Это обуславливает различия частоты встречаемости пациентов с неврологическими заболеваниями и психическими расстройствами, которые являются гомозиготами и гетерозиготами

по аллелю (аллелям) риска гена (генов) семейства CYPs, ассоциированных с формированием метаболических фенотипов ПМ и ММ и с развитием НР [32–34].

Несмотря на то, что результаты некоторых исследований фармакогенетики ВК противоречивы, в последние годы отношение к применению ФГТ для оценки скорости ее Р-окисления в печени пересматривается как в России [13, 20], так и за рубежом [35]. Это связано с тем, что использование результатов ТЛМ вальпроатов в качестве предиктора [25], то есть для прогнозирования ВК-индуцированных НР на старте терапии, может быть неинформативно [27]. Во-первых, ТЛМ используется не до, а во время приема вальпроатов и только по достижении их целевой или максимальной суточной доз. Во-вторых, референсный коридор для ВК достаточно широкий (50–100 мкг/мл), а результаты ТЛМ могут быть ложноотрицательными [36]. Это зависит как от времени забора образца крови для исследования (для оценки риска развития НР важна пиковая, а не остаточная плазменная концентрация ВК), так и от пробоподготовки и хранения образцов (необходимо проведение ТЛМ в течение ближайших 30–60 мин от забора крови или быстрое помещение образца в низкотемпературный холодильник), поскольку ВК как жирорастворимая кислота относится к нестойким *ex vivo* соединениям. В-третьих, известно, что развитие нейротоксических и метаболических НР в некоторых случаях не коррелирует с результатами ТЛМ, то есть носит так называемый «дозонезависимый характер» (например, ВК-индуцированные экстрапирамидные расстройства, ВК-индуцированная гипераммонемия и аггравация эпилептических приступов, ВК-индуцированный метаболический синдром, ВК-индуцированные остеопения и остеопороз) [37–41]. Этот феномен связан не с общей концентрацией ВК в плазме по данным ТЛМ, а с повышением уровней свободной ВК и реактивных токсических метаболитов ВК, на которые могут оказывать существенное влияние генетически детерминированные изменения метаболизма ВК, в частности индивидуальная скорость ее Р-окисления в печени с участием некоторых изоферментов цитохрома P450. В клинической практике широкое распространение получил ТЛМ общей концентрации ВК, тогда как за фармакологические и токсические эффекты вальпроатов ответственна не общая, а свободная фракция ВК [42]. При этом общая и свободная концентрации ВК сильно отличаются из-за

высокой степени связывания ВК с белками и способности к насыщению. Поэтому в последние годы рекомендуется ТЛМ свободной концентрации ВК, что пока не нашло широкого применения. Тем не менее корреляция между концентрацией свободной ВК и ассоциированными с ней НР пока остается недостаточно изученной [42]. Для исследования этих реактивных токсических метаболитов ВК применяются масс-спектрометрия и газожидкостная хроматография [3], что пока технически и экономически затруднено в большинстве медицинских учреждений. В связи с этим предложена стратегия фармакогенетически информированной фармакометабомики для определения пациентов группы риска, которым показано фармакометаболическое исследование [3, 10]. Наконец, результаты ТЛМ могут быть ложноположительными у пациентов с гипопроотеинемией (например, уровень свободной фракции ВК в плазме может повышаться у вегетарианцев, у пациентов с нарушением питания или анорексией, а также у беременных женщин с гестозом первого триместра беременности). Это объясняется тем, что клиренс ВК низкий (6–20 мл/ч/кг) из-за ее высокого связывания с белками (87–95%) [43].

Применение ФГТ, в отличие от ТЛМ, проводится однократно в течение жизни и позволяет прогнозировать развитие ВК-индуцированных НР на старте терапии и во время длительного приема вальпроатов [1, 4]. ФГТ также позволяет определить, уровень каких реактивных токсических метаболитов ВК может повышаться при приеме среднетерапевтических доз вальпроатов, и оценить необходимость проведения фармакометаболического исследования у конкретного пациента в зависимости от его метаболического фенотипа [4, 10, 18]. Таким образом, ФГТ наряду с ТЛМ является эффективным инструментом персонализации терапии вальпроатами.

Фармакокинетические и фармакогенетические исследования последних лет свидетельствуют о том, что безопасность терапии ВК может варьировать в различных этнических/расовых группах [44, 45]. Например, метаанализ Н. Fang и соавт. [46] продемонстрировал, что снижение дозы ВК должно быть рекомендовано детям, носителям нефункционального аллеля С (1075A>С) гена *CYP2C9*, особенно азиатам. Авторы отметили, что ассоциация гетерозиготного генотипа АС с высокими концентрациями

ВК в плазме наблюдалась у азиатов (уровень значимости  $p < 0,00001$ , показатель гетерогенности  $I_2 = 0\%$ ), но не у европеоидов ( $p = 0,34$ ,  $I_2 = 87\%$ ). Сопоставимые результаты были получены в этнически и расово гетерогенной популяции Российской Федерации в более раннем исследовании Д.В. Дмитренко и соавт. [47].

Изофермент *CYP2A6* является членом 6 подсемейства А семейства 2 цитохрома P450. Он экспрессируется преимущественно в гепатоцитах и в специализированных типах внепеченочных клеток [16, 48]. *CYP2A6* относят к основным ферментам Р-окисления ВК [49], в частности он активно участвует в метаболизме ВК путем 3-гидроксилирования с образованием 3-гидрокси-ВК [3]. Ген, кодирующий изофермент *CYP2A6*, является высокополиморфным, на сегодняшний день охарактеризовано более 40 генетических вариантов, обобщенных Консорциумом фармакогенных вариаций (PharmVar)<sup>6</sup>. При этом различные этнические/расовые группы демонстрируют различные паттерны генетической изменчивости *CYP2A6* [49]. Например, аллель *CYP2A6\*7* обнаружен преимущественно в азиатских популяциях [50], а аллели *CYP2A6\*17*, *\*20*, *\*23-25* и *\*28* идентифицированы у людей африканского происхождения [51]. Несмотря на расовые различия в аллельных частотах, влияние каждого аллеля на активность изофермента *CYP2A6* одинаково в разных этнических/расовых популяциях. Например, аналогичное снижение активности фермента *CYP2A6* на 33 и 39% соответственно наблюдается у белых и афроамериканцев с генотипом *CYP2A6\*1/\*9* по сравнению с генотипом *CYP2A6\*1/\*1* (генотип дикого типа) [49].

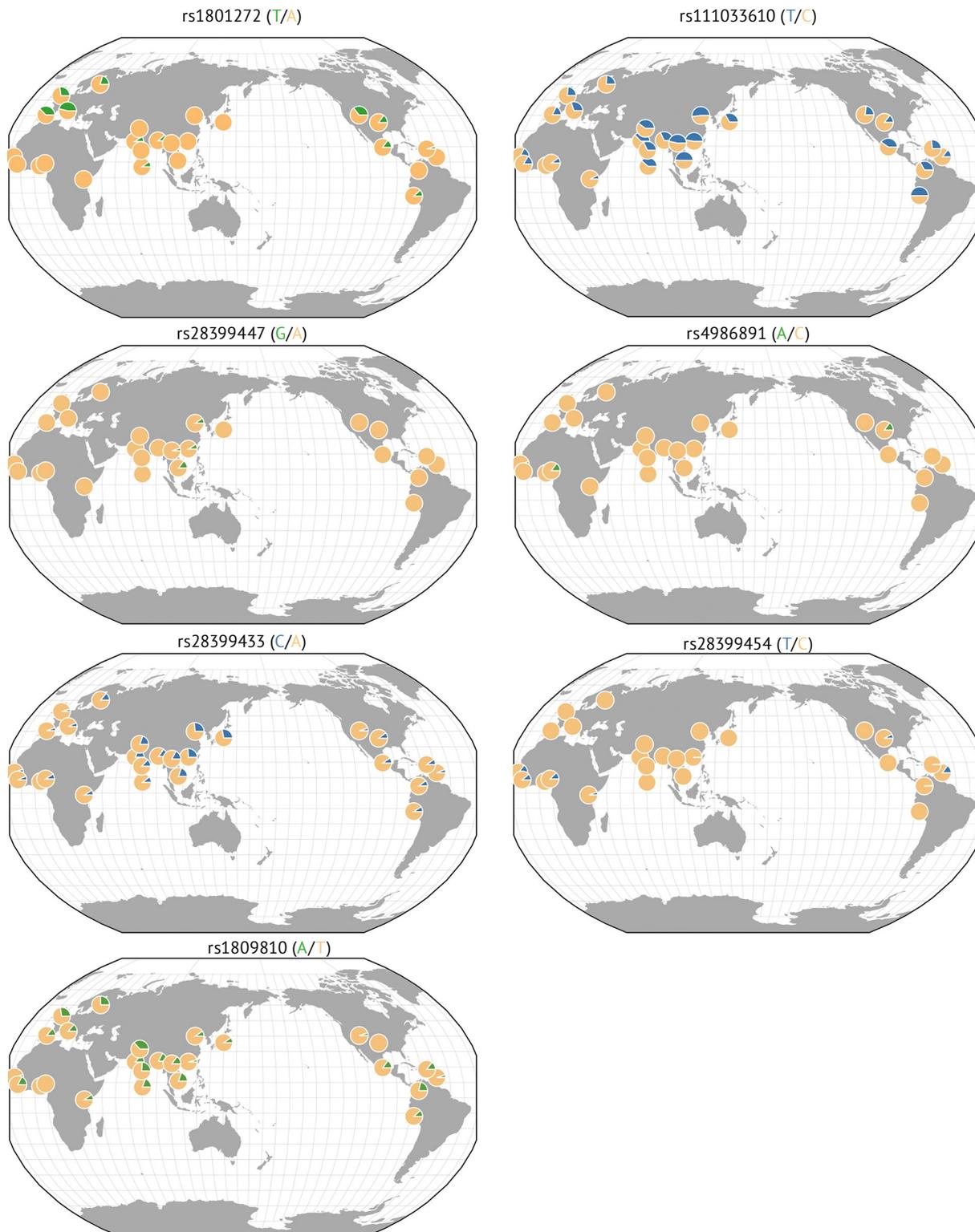
Частоты наиболее изученных аллелей риска, которые могут приводить к замедлению Р-окисления ВК, представлены на рисунке 2, выполненном с помощью находящегося в открытом доступе интернет-ресурса Geography of Genetic Variants<sup>7</sup> [52]. Азиаты и африканцы (афроамериканцы), как правило, имеют более высокую частоту низкофункциональных и нефункциональных генетических вариантов со снижением или потерей функции изофермента *CYP2A6* и, следовательно, демонстрируют меньшую активность *CYP2A6* по сравнению с европеоидами [49]. В то же время обращает на себя внимание, что аллельная частота ОНВ rs1801272 гена *CYP2A6* выше среди европейцев, проживающих в регионах Северной Америки

<sup>6</sup> [www.PharmVar.org](http://www.PharmVar.org)

<sup>7</sup> Geography of Genetic Variants Browser. <https://popgen.uchicago.edu/ggv/>

и Западной Европы, а аллельная частота ОНВ rs4986891 выше среди африканцев, проживающих в Западной Африке и Северной Америке. Среди азиатов наибольшую аллельную частоту имеют ОНВ rs28399433 и rs1809810 [53, 54].

Изофермент CYP2C9 является членом 9 подсемейства С семейства 2 цитохрома Р450. Это наиболее изученный изофермент подсемейства CYP2C человека. Он экспрессируется преимущественно в печени [16, 55]. Участие изофермента



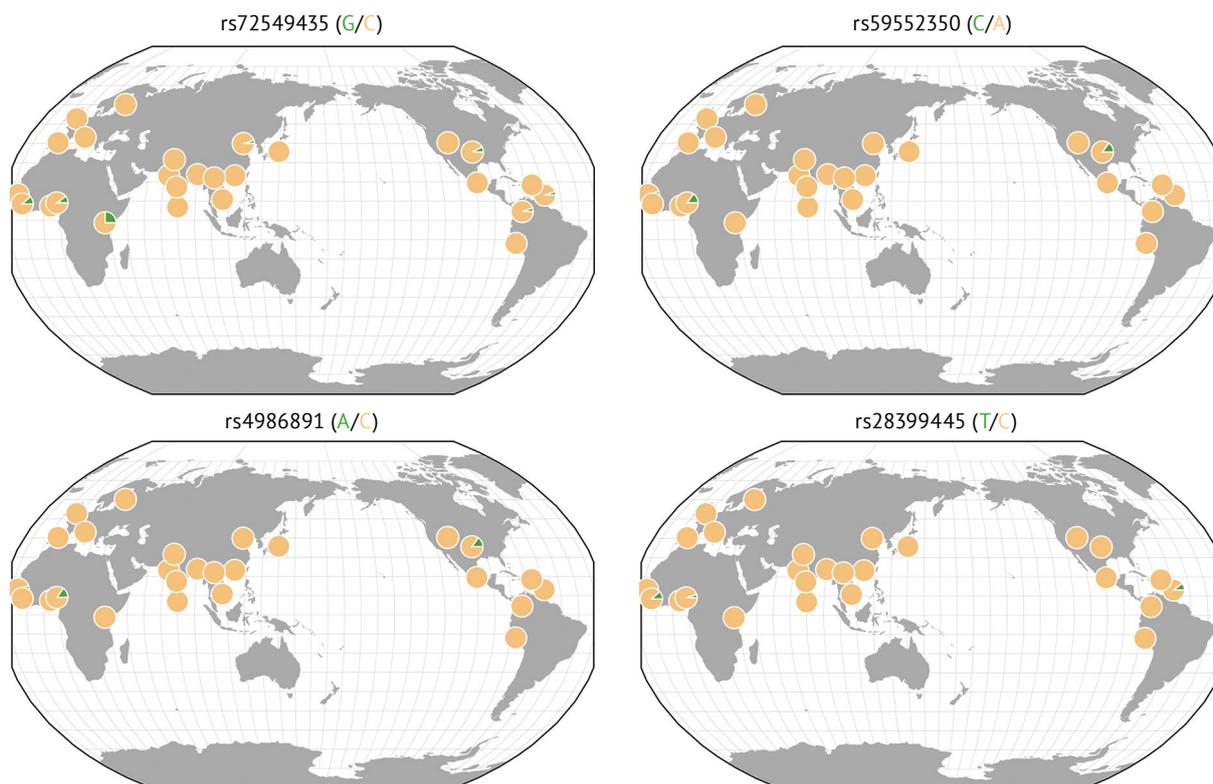


Рисунок подготовлен авторами с помощью ресурса Geography of Genetic Variants / The figure is prepared by the authors using the Geography of Genetic Variants browser (<https://popgen.uchicago.edu/ggv/>)

**Рис. 2.** Распределение частот наиболее изученных аллелей риска гена *CYP2A6*, ассоциированных с замедлением Р-окисления вальпроевой кислоты в печени

**Fig. 2.** Frequency distribution of the most studied risk alleles of the *CYP2A6* gene associated with slowing down the P-oxidation of valproic acid in the liver

*CYP2C9* в метаболизме ВК приводит к образованию таких активных метаболитов ВК, как 2-ене-ВК, 4-ене-ВК, 4-гидрокси-ВК и 5-гидрокси-ВК [3]. ОНВ гена *CYP2C9*, кодирующего этот изофермент, активно изучаются в Российской Федерации [56–58], странах СНГ [59] и за рубежом [60, 61] как генетические предикторы кумуляции ВК в крови и развития НР. Частоты наиболее изученных аллелей риска замедления Р-окисления ВК представлены на рисунке 3. Аллельная частота ОНВ rs1799853 гена *CYP2C9* выше среди европейцев, проживающих в регионах Северной Америки и Западной Европы, а аллельная частота ОНВ rs7900194, rs28371685 и rs28371686 выше среди африканцев, проживающих в Западной Африке и Северной Америке. В популяции стран Азии (азиаты) наибольшую аллельную частоту имеет ОНВ rs72558187 и rs1057910 [62]. Анализ работ российских авторов показал, что частота ОНВ rs1799853 оказалась ниже в популяции русских и составила 6,7%, в то время как среди таких народностей Кавказа, как черкесы, лакцы, аварцы

и даргинцы, данный ОНВ оказался широко распространен. Среди аварцев, даргинцев и лакцев распространенность составила 19,57, 17,00 и 15,50% соответственно [63, 64]. Аллельная частота rs1799853 гена *CYP2C9* выше у русских и армян как представителей европеоидной расы и редко встречается у представителей монголоидной расы, а именно у якутов, бурятов, тувинцев [63].

Изофермент *CYP2B6* является членом 6 подсемейства В семейства 2 цитохрома Р450 [16]. Этот изофермент имеет высокий уровень экспрессии в печени и в меньшей степени – во внепеченочных тканях, включая головной мозг, почки, пищеварительный тракт и легкие [65, 66]. *CYP2B6* является активным катализатором образования 4-ене-ВК, 4-гидрокси-ВК и 5-гидрокси-ВК, которые обладают как терапевтическими, так и (преимущественно) токсическими эффектами [3], поэтому фармакогенетические исследования роли ОНВ гена *CYP2B6*, кодирующего этот изофермент, активно проводятся

за рубежом [67–71]. При этом все больший интерес исследователей вызывает межэтническая вариативность частот низкофункциональных/нефункциональных аллелей [70], что может дать ключ к разработке новых направлений персонализированной медицины при выборе и дозировании препаратов ВК. Например, аллельная частота нефункционального ОНВ rs12721655 гена *CYP2B6* выше среди европейцев, проживающих в регионах Северной Америки

и Западной Европы, а аллельная частота ОНВ rs28399499 выше среди африканцев, проживающих в Западной Африке, и среди азиатов. Нефункциональный ОНВ rs36079186 преимущественно распространен среди жителей Восточной Африки и жителей Азии [69], но очень редок в других популяциях (рис. 4).

Изофермент *CYP3A4* является членом 4 подсемейства А семейства 3 цитохрома P450. Он экспрессируется преимущественно

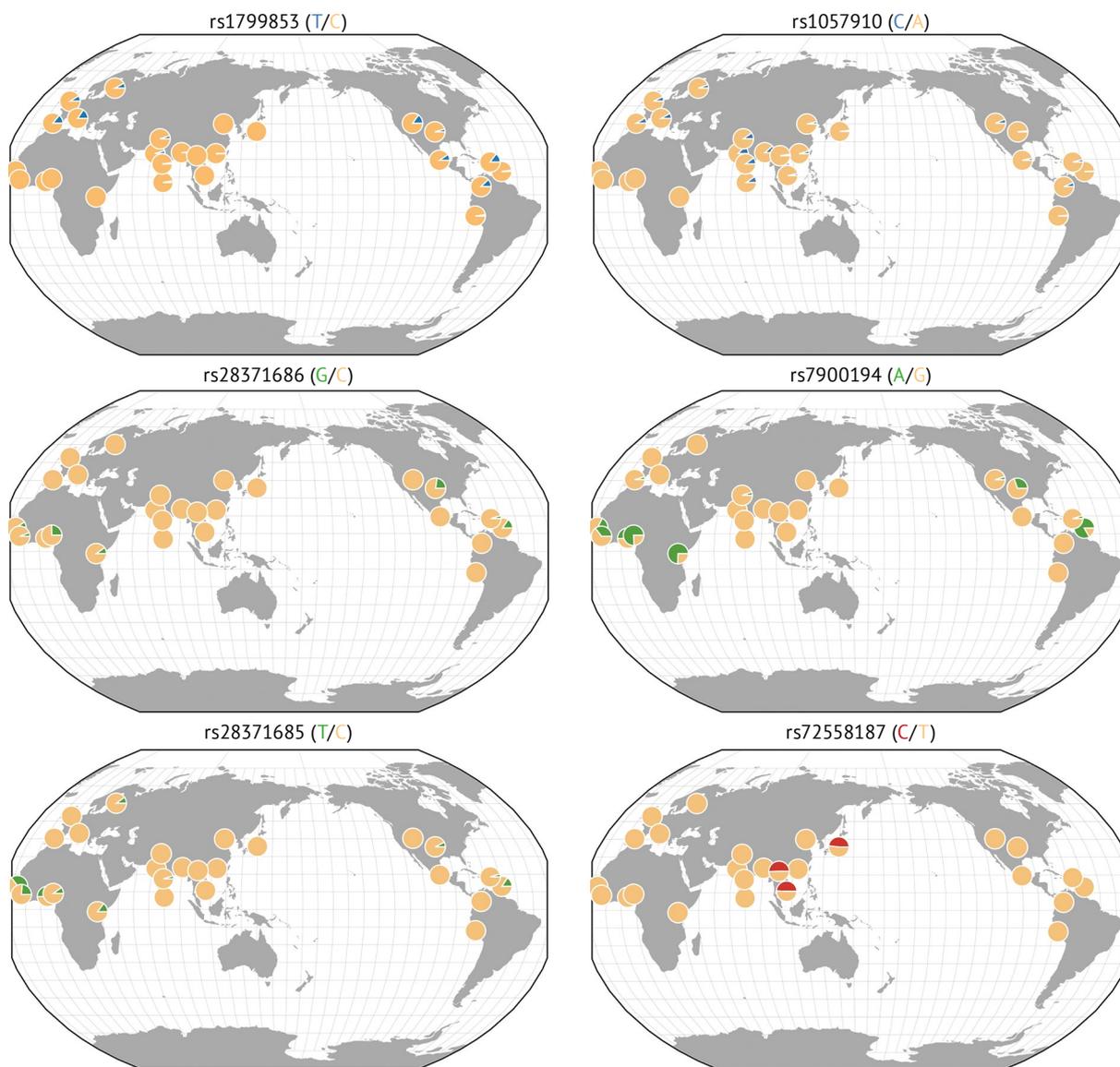


Рисунок подготовлен авторами с помощью ресурса Geography of Genetic Variants / The figure is prepared by the authors using the Geography of Genetic Variants browser (<https://popgen.uchicago.edu/ggv/>)

**Рис. 3.** Распределение частот наиболее изученных аллелей риска гена *CYP2C9*, ассоциированных с замедлением Р-окисления вальпроевой кислоты в печени

**Fig. 3.** Frequency distribution of the most studied risk alleles of the *CYP2C9* gene associated with slowing down the P-oxidation of valproic acid in the liver

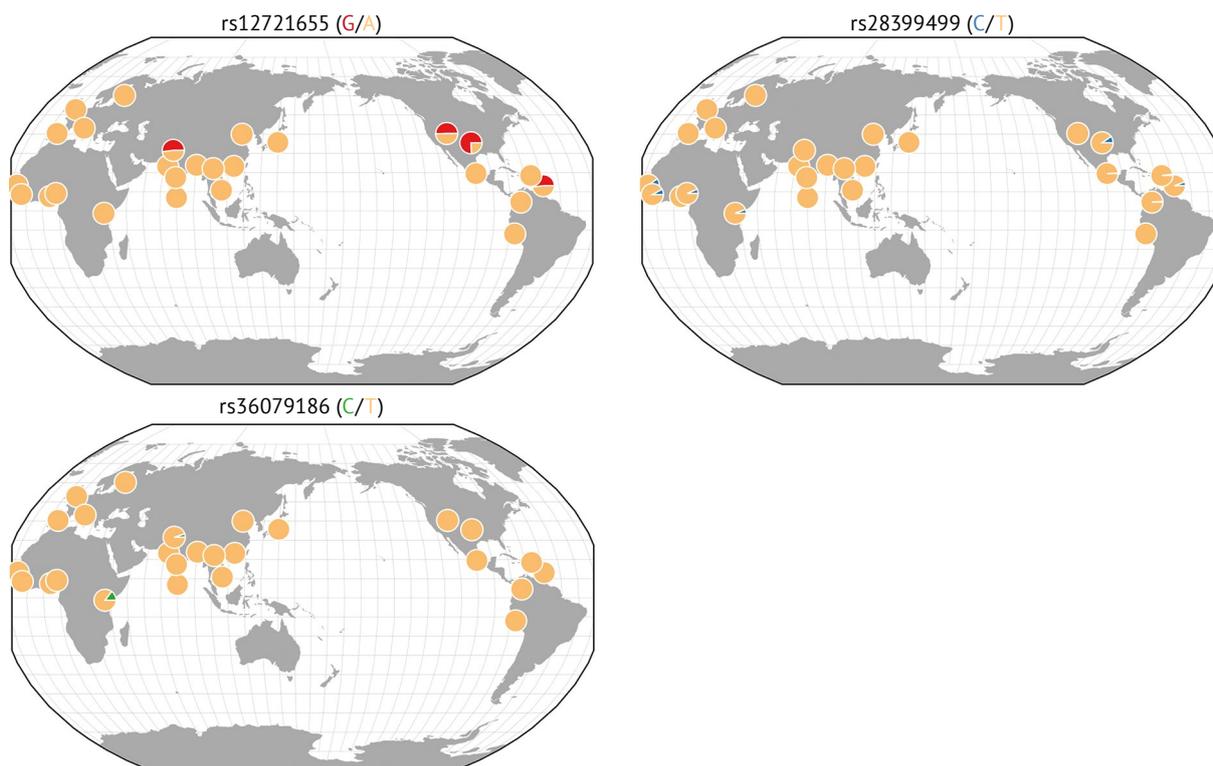


Рисунок подготовлен авторами с помощью ресурса Geography of Genetic Variants / The figure is prepared by the authors using the Geography of Genetic Variants browser (<https://popgen.uchicago.edu/ggv/>)

**Рис. 4.** Распределение частот наиболее изученных аллелей риска гена *CYP2B6*, ассоциированных с замедлением Р-окисления вальпроевой кислоты в печени

**Fig. 4.** Frequency distribution of the most studied risk alleles of the *CYP2B6* gene associated with slowing down the P-oxidation of valproic acid in the liver

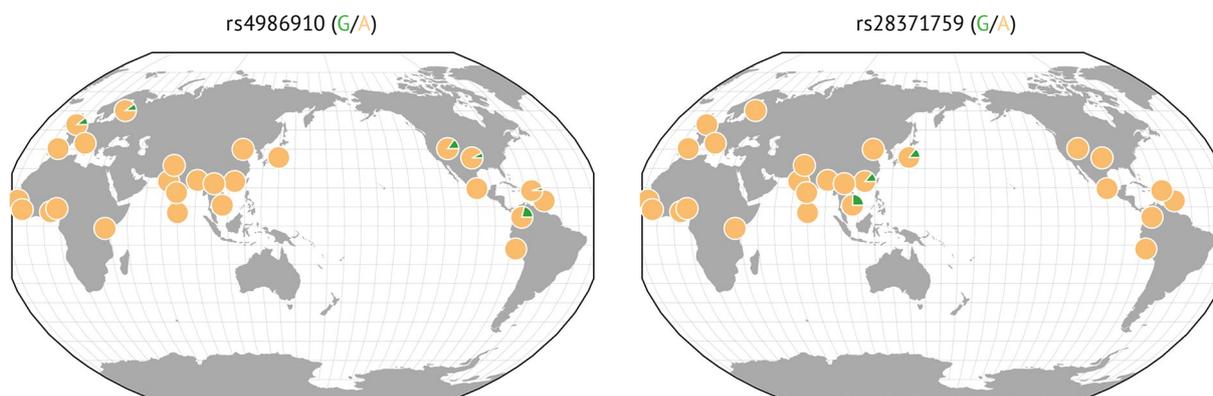


Рисунок подготовлен авторами с помощью ресурса Geography of Genetic Variants / The figure is prepared by the authors using the Geography of Genetic Variants browser (<https://popgen.uchicago.edu/ggv/>)

**Рис. 5.** Распределение частот наиболее изученных аллелей риска гена *CYP3A4*, ассоциированных с замедлением Р-окисления вальпроевой кислоты в печени

**Fig. 5.** Frequency distribution of the most studied risk alleles of the *CYP3A4* gene associated with slowing down the P-oxidation of valproic acid in the liver

в гепатоцитах и в специализированных типах клеток кишечника [16]. Фармакогенетические исследования последних лет демонстрируют ассоциацию полиморфных вариантов гена, кодирующего этот изофермент, с изменением скорости метаболизма ВК [72]. Аллельная частота нефункционального ОНВ rs4986910 гена *CYP3A4* выше среди европейцев, проживающих в регионах Северной и Центральной Америки, а также Западной Европы. Нефункциональный ОНВ rs28371759 встречается преимущественно среди жителей Азии [73]. Эти аллели риска не описаны у африканцев (рис. 5). В Российской Федерации частота встречаемости аллельного варианта rs2740574 гена *CYP3A4* составила 4,0% среди русских, 0,5% среди татарского населения и 0,9% среди башкирского населения [74].

Изофермент *CYP2C19* – член 19 подсемейства С семейства 2 цитохрома Р450. Он является клинически значимым изоферментом семейства *CYP* и составляет около 16% от общего содержания изоферментов *CYP* в печени [16]. Прогностическая роль ОНВ гена *CYP2C19*,

кодирующего этот изофермент, продемонстрирована российскими [58, 75] и зарубежными [35, 76, 77] исследователями. Показано, что аллельная частота ОНВ rs4244285 гена *CYP2C19* выше среди европейцев, проживающих в регионах Северной и Южной Америки, Западной Европы, а также превалирует среди азиатов. В то же время аллельная частота ОНВ rs41291556 выше среди жителей Азии и Северной Америки (США), а rs28399504 – среди жителей Западной Европы, Центральной Америки и Юго-Восточной Азии [78, 79] (рис. 6). Анализ работ российских исследователей выявил широкую распространенность в популяции аллельных вариантов rs4244285 и rs12248560, в то время как rs4986893 встречается реже и преимущественно у представителей монголоидной расы [63]. Распространенность аллеля А полиморфного локуса 681G/A гена *CYP2C19* в популяции Забайкальского края составила 14,2% и оказалась сопоставимой с европейцами, но встречалась реже, чем у китайцев и японцев. Распространенность гомозиготного

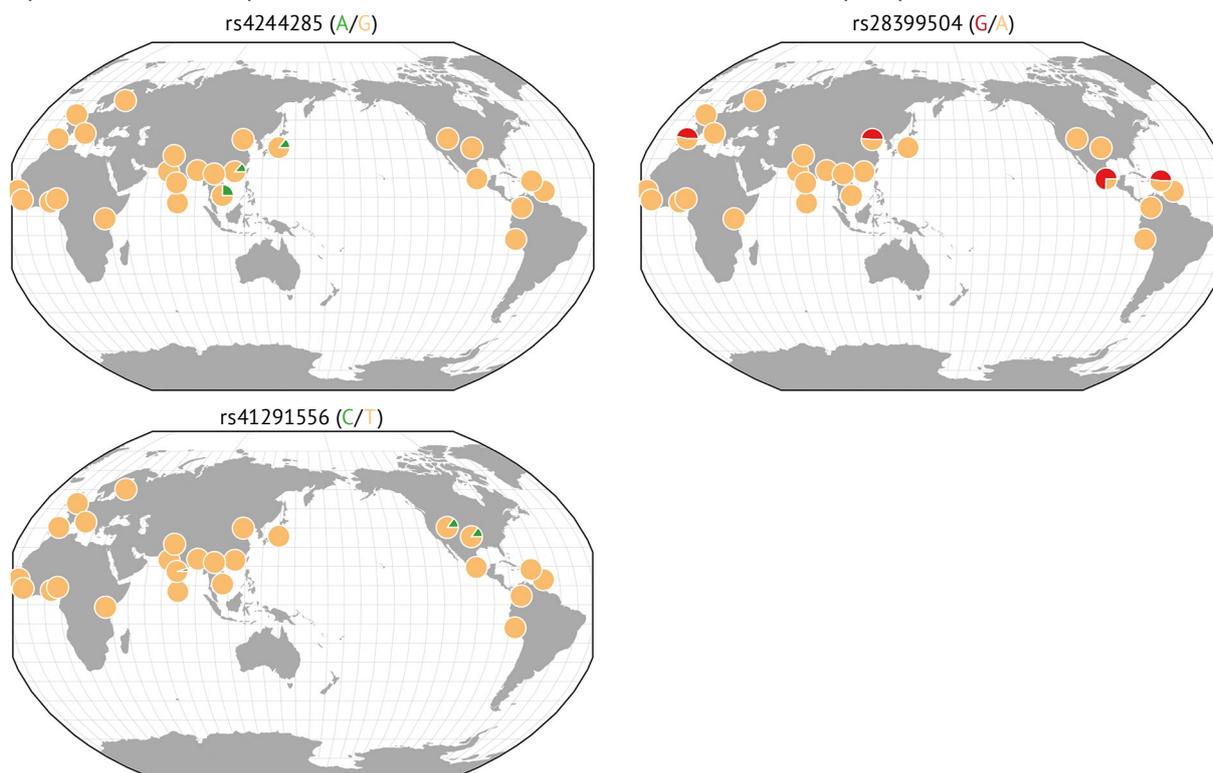


Рисунок подготовлен авторами с помощью ресурса Geography of Genetic Variants / The figure is prepared by the authors using the Geography of Genetic Variants browser (<https://popgen.uchicago.edu/ggv/>)

**Рис. 6.** Распределение частот наиболее изученных аллелей риска гена *CYP2C19*, ассоциированных с замедлением Р-окисления вальпроевой кислоты в печени

**Fig. 6.** Frequency distribution of the most studied risk alleles of the *CYP2C19* gene associated with slowing down the P-oxidation of valproic acid in the liver

генотипа 681A/A гена *CYP2C19* составила 1,5%, что соответствовало мировым данным среди европеоидных популяций и встречалась реже, чем у азиатов [80]. При сравнении частот аллелей среди популяции русских и этнической группы Республики Дагестан было выявлено, что частота носительства rs12248560 в русской популяции составила 27,3%, а в популяции аварцев – 20% [64].

Изофермент *CYP2D6* – член 6 подсемейства D семейства 2 цитохрома P450 экспрессируется в печени и желудочно-кишечном тракте человека [16]. Участие изофермента *CYP2D6* в метаболизме ВК показано у 1–8% пациентов [3, 13, 17, 48, 81]. Аллельная частота нефункциональных ОНВ rs3892097 и rs1065852 гена *CYP2D6* выше среди европейцев, проживающих в регионах Северной и Южной Америки, Западной Европы, а частота аллеля риска rs1065852 наиболее высока среди азиатов, особенно в Центральной и Юго-Восточной Азии. Аллельная частота нефункционального ОНВ rs5030865 высока среди жителей Центральной Азии, а частота

аллеля риска rs28371706 наиболее высока в популяциях стран Африки и Центральной Америки [82, 83] (рис. 7). Российскими исследователями показано, что носительство ОНВ rs3892097 широко распространено в общей популяции. В то же время частота встречаемости дикого гомозиготного генотипа ОНВ rs1065852, который ассоциирован с метаболическим фенотипом БМ, была самой высокой в Сибирском федеральном округе, в то время как в Северо-Западном федеральном округе она была ниже (82,6 и 64,2% соответственно). Частота гетерозиготного генотипа rs1065852 (метаболический фенотип ПМ) в Северо-Западном регионе была значительно выше и составила 35,8%, в то время как у пациентов из Сибирского федерального округа выявлена самая низкая его встречаемость – 17,4% [81]. Частота носительства минорного аллеля rs3892097 сопоставима с таковой в европейской популяции и составляет около 30% [84], при этом она в 3,6 раза выше у представителей русской этнической группы по сравнению с этническими казахами [85].

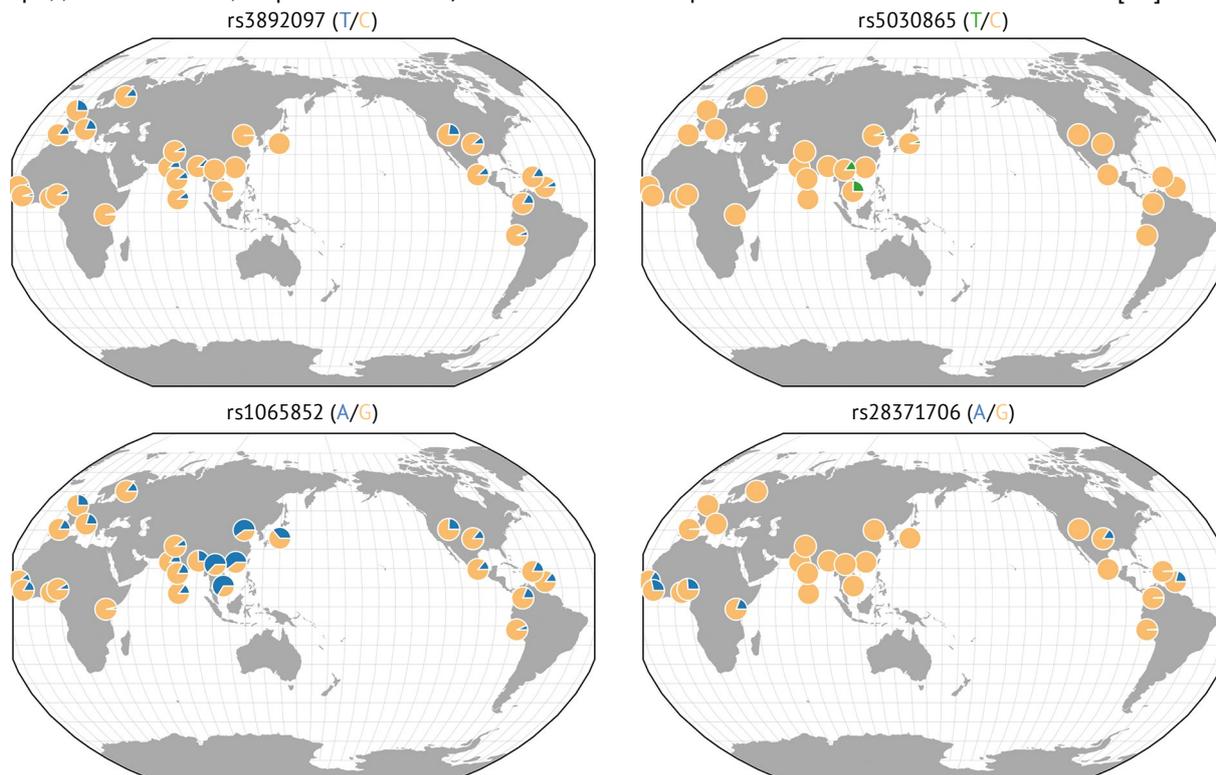


Рисунок подготовлен авторами с помощью ресурса Geography of Genetic Variants / The figure is prepared by the authors using the Geography of Genetic Variants browser (<https://popgen.uchicago.edu/ggv/>)

**Рис. 7.** Распределение частот наиболее изученных аллелей риска гена *CYP2D6*, ассоциированных с замедлением Р-окисления вальпроевой кислоты в печени

**Fig. 7.** Frequency distribution of the most studied risk alleles of the *CYP2D6* gene associated with slowing down the P-oxidation of valproic acid in the liver

## Персонализированный подход к разработке панелей ФГТ для оценки безопасности и риска фармакотерапии вальпроатами

Несмотря на то, что безопасность применения вальпроатов, ассоциированная с индивидуальной скоростью их метаболизма в печени (в частности, Р-окисления) у конкретного пациента, является результатом слаженной работы нескольких изоферментов цитохрома Р450, а значит, и нормальным функционированием нескольких генов, носительство нефункциональных аллельных вариантов (также известных как аллели риска) может быть связано с развитием серьезных ВК-индуцированных НР. Наличие этих аллелей часто приводит к серьезным ошибкам метаболизма ЛС и отбраковывается в процессе эволюции — пациенты с такими аллелями риска не выживают и/или имеют нарушения фертильности [1]. Однако некоторые клинически значимые нефункциональные аллельные варианты генов суперсемейства *CYP* сохраняются в популяции различных регионов (стран) мира и накапливаются в геноме в виде гетерозигот. При этом некоторые нефункциональные/низкофункциональные аллельные варианты *CYPs* могут проявляться клинически далеко не сразу после старта назначения препаратов ВК. Например, генетическая предрасположенность к нарушению Р-окисления вальпроатов в печени и развитию ВК-индуцированных НР выявляется чаще всего при применении этого ЛС длительно (3 и более месяцев) и/или в высоких дозах [27, 81]. Это объясняет, почему такие аллельные варианты генов семейства *CYP* могут никак не отбраковываться в естественных условиях, и поэтому их аллельная частота может быть высокой в некоторых популяциях. Естественным образом гомозиготные носители минорных (редких или, по новой номенклатуре, вариативных) нефункциональных аллелей (аллелей риска) генов *CYPs* встречаются в популяции достаточно редко, а гетерозиготное носительство некоторых клинически значимых аллелей риска может долго оставаться не диагностированным.<sup>8</sup>

Практикующие неврологи и психиатры, эмпирически назначающие вальпроаты без использования ФГТ, на старте терапии могут не подозревать о существующих у пациента проблемах с Р-окислением ВК в печени, пока не возникнет необходимость повышения дозы

ВК или назначения длительной терапии вальпроатами в случае хронических неврологических заболеваний и психических расстройств, а также в случаях, требующих назначения нескольких психотропных ЛС и/или ЛС других фармакологических групп, но со схожим путем метаболизма, или ЛС — ингибиторов ключевых изоферментов Р-окисления ВК. Отказ от использования предиктивного ФГТ не позволяет прогнозировать межиндивидуальную вариабельность безопасности вальпроатов и снизить риск развития ВК-индуцированных НР.

Таким образом, для реализации персонализированного подхода к оценке безопасности и риска фармакотерапии вальпроатами (как в монотерапии, так и в политерапии) клинически и экономически обоснованным является прореактивное (предиктивное или прогностическое) ФГТ с детекцией валидных (индивидуальных и специальных) для конкретной популяции аллелей риска. Скрининговые панели ФГТ, позволяющие оценить генетические детерминанты замедления Р-окисления ВК, имеют определенную ценность в связи с относительно небольшой ценой и достаточной чувствительностью. Однако клинический и экономический эффекты [86] можно повысить за счет включения в эти скрининговые панели ФГТ для оценки риска и безопасности ВК только тех аллельных вариантов генов *CYPs*, для которых подтверждена клиническая значимость именно в рамках этнической и расовой неоднородности популяции Российской Федерации [47, 81, 87]. Такой персонализированный подход с включением в панель ФГТ этнически-ориентированных клинически значимых аллелей риска генов *CYPs* позволит неврологу/психиатру или клиническому фармакологу уже на стартовом этапе терапии объяснить пациенту наличие рисков применения ВК, связанных с его индивидуальными генетическими особенностями, и необходимость их своевременной идентификации с помощью расширенной панели ФГТ [26, 27, 34, 47, 56, 58, 75].

Однако важно помнить о том, что проблема риска и безопасности применения вальпроатов может быть ассоциирована также с вариативными аллелями риска генов, кодирующих ферменты глюкуронидации и ацетилирования ВК [3, 40], а также быть следствием коморбидных заболеваний печени и нездорового образа жизни (злоупотребление алкоголем, курение,

<sup>8</sup> Яковлев В.В. Популяционная генетика человека. Томск; 2005.

употребление психоактивных веществ, несбалансированное питание и др.) (рис. 8).

Этнически ориентированная фармакогенетически информированная фармакометаболомика [10] может позволить улучшить прогнозирование риска и безопасности ВК до начала приема вальпроатов или в течение первых недель от старта терапии у представителей конкретной популяции. Так, риск развития НР при назначении ВК может быть более высоким у представителей азиатских этнических групп, проживающих на территории Российской Федерации [47, 81].

Перспективным направлением для реализации персонализированного подхода к оценке безопасности и риска фармакотерапии вальпроатами также является разработка системы поддержки принятия решений для врачей при назначении препаратов ВК, основанной на оценке аддитивного эффекта

метаболического фенотипа пациента по результатам ФГТ [88, 89] и других основных факторов риска нарушения Р-окисления ВК в печени. Это актуальная междисциплинарная проблема, поскольку многие из наиболее значимых факторов риска развития ВК-индуцированных НР могут иметь не только клинический, но и психосоциальный характер.

### Рекомендации по дозированию ВК

С учетом результатов ФГТ, полученных ранее [26, 27, 34, 47, 56, 58, 75, 89], не рекомендуется назначение ВК пациентам с метаболическим фенотипом ММ, хотя возможно назначение вальпроатов коротким курсом в дозе на 50% ниже средней терапевтической. Назначение ВК возможно пациентам с фенотипом ПМ, но дозировка вальпроатов должна быть снижена в среднем на 25% от средней терапевтической. При этом не рекомендуется дополнительное назначение

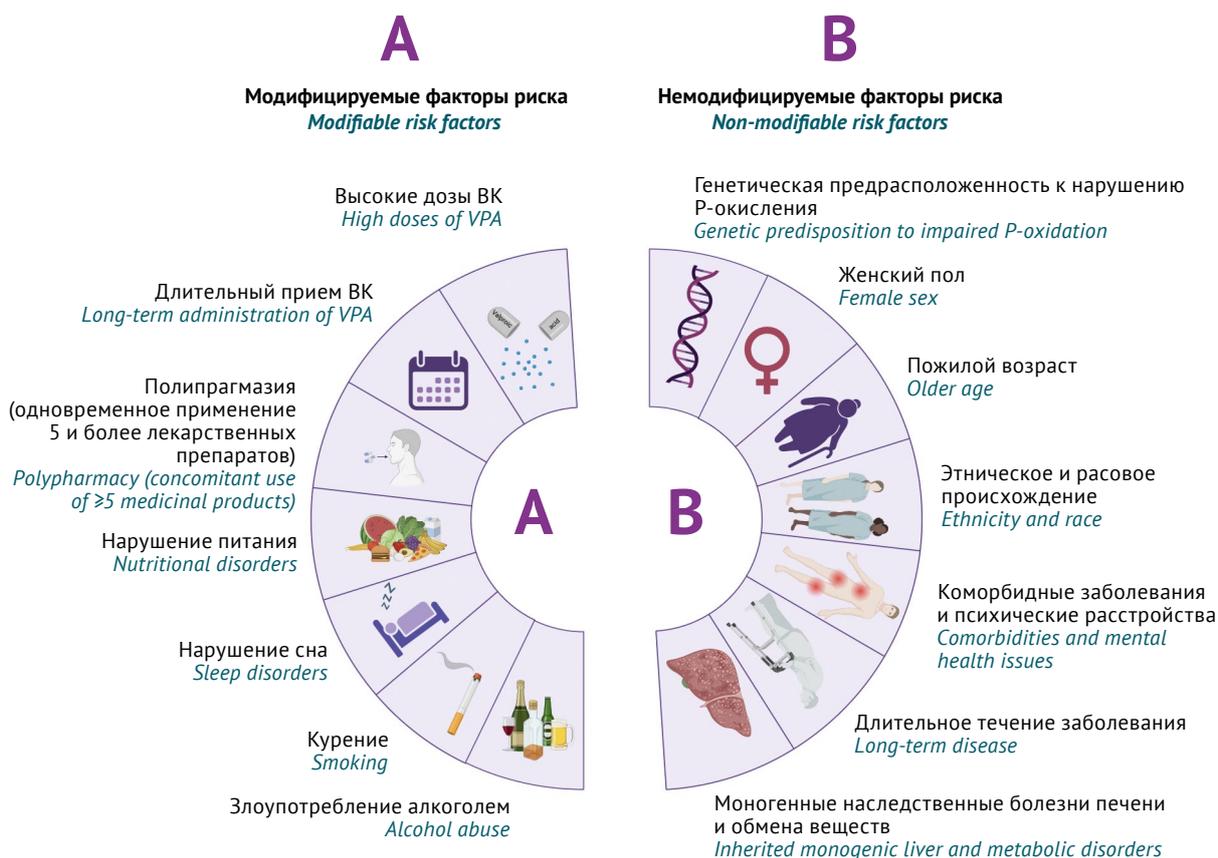


Рисунок подготовлен авторами / The figure is prepared by the authors

**Рис. 8.** Основные факторы риска нарушения Р-окисления вальпроевой кислоты (ВК) в гепатоцитах человека

**Fig. 8.** Key risk factors for impaired P-oxidation of valproic acid (VPA) in human hepatocytes

других ЛС со схожим путем Р-окисления в печени и/или препаратов – ингибиторов низкофункциональных CYPs у конкретного пациента.

Пациентам с фенотипом ЭМ возможно назначать ВК в средней терапевтической дозировке, в том числе длительно. Наконец, пациентам с фенотипами БМ и УБМ рекомендуется повышение дозы на 25–50% от средней терапевтической в зависимости от гетерозиготного или гомозиготного носительства высокофункциональных аллельных вариантов гена (генов), кодирующих CYPs, ассоциированных с ускорением метаболизма этого ЛС и низкой концентрации ВК в крови.

Пациентам с фенотипом ММ и ПМ, а также пациентам с профилем ЭМ (в случае длительного приема высоких доз ВК или одновременного длительного приема ингибиторов ключевых изоферментов Р-окисления ВК по поводу сопутствующих заболеваний) рекомендуется проведение ТЛМ [90] пиковой общей (при наличии технической возможности, свободной) концентрации ВК в крови или слюне в динамике не реже 1 раза в 3 месяца и исследование токсических метаболитов ВК в крови [91], моче и/или других биологических жидкостях (ликвор, слюна, пот, выдыхаемый воздух) [3, 40], если это технически доступно в медицинском учреждении или регионе проживания пациентов с генетически-детерминированными высоким риском развития ВК-индуцированных НР (рис. 2–7).

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведенный обзор литературы позволил выявить новые направления для реализации персонализированного подхода к разработке панелей ФГТ для оценки безопасности и риска

фармакотерапии вальпроатами с учетом скорости Р-окисления ВК в печени у представителей различных этнических и расовых групп, что может представлять несомненную практическую значимость. Однако перспективы прямой трансляции результатов ранее проведенных исследований в реальную клиническую практику в Российской Федерации путем разработки панелей ФГТ пока недостаточно ясны ввиду этнической и расовой неоднородности популяции и большой территориальной протяженности нашей страны.

Для повышения чувствительности и специфичности разрабатываемых российских панелей ФГТ требуется проведение «мостовых» исследований, чтобы реплицировать полученные на других этнических группах ассоциации наиболее распространенных аллелей риска нарушения Р-окисления ВК для конкретной популяции регионов России. Частоты аллелей риска замедления I фазы метаболизма (Р-окисления) ВК в печени широко варьируют в расовых и этнических группах различных регионов мира, что может существенно влиять на чувствительность и специфичность панелей ФГТ. Таким образом, оценка риска и безопасности ВК и ее соединений с позиции персонализированной медицины должна проводиться с использованием этнически-ориентированного подхода. Это, в свою очередь, может способствовать повышению безопасности терапии психических расстройств и неврологических заболеваний с использованием препаратов ВК в режиме моно- и политерапии и снижению риска развития ВК-индуцированных НР в этнически/расово гетерогенной популяции Российской Федерации.

## Литература / References

1. Насырова Р.Ф., Незнанов Н.Г., ред. *Клиническая психофармакогенетика*. СПб: ДЕАН; 2019. Nasyrova RF, Neznanov NG, eds. *Clinical psychopharmacogenetics*. St Petersburg: DEAN; 2019 (In Russ.). EDN: [QCOSIL](#)
2. Idda ML, Zoledziwska M, Urru SAM, McInnes G, Bilotta A, Nuvoli V, et al. Genetic variation among pharmacogenes in the Sardinian population. *Int J Mol Sci*. 2022;23(17):10058. <https://doi.org/10.3390/ijms231710058>
3. Shnyder NA, Grechkina VV, Khasanova AK, Bochanova EN, Dontceva EA, Petrova MM, et al. Therapeutic and toxic effects of valproic acid metabolites. *Metabolites*. 2023;13(1):134. <https://doi.org/10.3390/metabo13010134>
4. Сычев Д.А. Рекомендации по применению фармакогенетического тестирования в клинической практике. *Качественная клиническая практика*. 2011;(1):3–10. Sychev D.A. Recommendations on the use of pharmacogenetic testing in clinical practice. *Good Clinical Practice*. 2011;(1):3–10 (In Russ.). EDN: [RWVOVT](#)
5. Ricardo-Silgado ML, Singh S, Cifuentes L, Decker PA, Gonzalez-Izundegui D, Moyer AM, et al. Association between CYP metaboliser phenotypes and selective serotonin reuptake inhibitors induced weight gain: a retrospective cohort study. *BMC Medicine*. 2022;20(1):261. <https://doi.org/10.1186/s12916-022-02433-x>
6. Шнайдер НА, Хасанова АК, Насырова Р.Ф. Первая фаза метаболизма антипсихотиков в печени: роль

- окисления. *Фармакогенетика и фармакогеномика*. 2022;(1):15-30.
- Shnayder NA, Khasanova AK, Nasyrova RF. First phase of antipsychotic metabolism in the liver: the role of oxidation. *Pharmacogenetics and Pharmacogenomics*. 2022;(1):15-30 (In Russ.). <https://doi.org/10.37489/2588-0527-2022-1-15-30>
7. Kane M. CYP2D6 overview: allele and phenotype frequencies. 2021 Oct 15. In: Pratt VM, Scott SA, Pirmohamed M, et al., eds. *Medical Genetics Summaries* [Internet]. Bethesda (MD): National Center for Biotechnology Information (US); 2012-2021.
  8. Brouwer JM, Nijenhuis M, Soree B, Guchelaar HJ, Swen JJ, van Schaik RHN, et al. Dutch Pharmacogenetics Working Group (DPWG) guideline for the gene-drug interaction between CYP2C19 and CYP2D6 and SSRIs. *EJHG*. 2022;30(10):1114-20. <https://doi.org/10.1038/s41431-021-01004-7>
  9. Caudle KE, Dunnenberger HM, Freimuth RR, Peterson JF, Burlison JD, Whirl-Carrillo M, et al. Standardizing terms for clinical pharmacogenetic test results: consensus terms from the Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium (CPIC). *Genetics in Medicine: Official Journal of the American College of Medical Genetics*. 2017;19(2):215-23. <https://doi.org/10.1038/gim.2016.87>
  10. Шнайдер НА, Гречкина ВВ, Архипов ВВ, Насырова РФ. Фармакогенетически-информированная фармакометабономика как инновационный подход к оценке безопасности и риска фармакотерапии препаратами вальпроевой кислоты. *Безопасность и риск фармакотерапии*. 2023;11(4):450-62. Shnayder NA, Grechkina VV, Arkhipov VV, Nasyrova RF. Pharmacogenetics-informed pharmacometabolomics as an innovative approach to assessing the safety and risk of pharmacotherapy with valproic acid. *Safety and Risk of Pharmacotherapy*. 2023;11(4):450-62 (In Russ.). <https://doi.org/10.30895/2312-7821-2023-386>
  11. Шнайдер НА, Хасанова АК, Насырова РФ. Первая фаза метаболизма антипсихотиков в печени: роль окисления. *Фармакогенетика и фармакогеномика*. 2022;(1):15-30. Shnayder NA, Khasanova AK, Nasyrova RF. First phase of antipsychotic metabolism in the liver: the role of oxidation. *Pharmacogenetics and Pharmacogenomics*. 2022;(1):15-30 (In Russ.). <https://doi.org/10.37489/2588-0527-2022-1-15-30>
  12. Насырова РФ, Добродеева ВС, Скопин СД, Шнайдер НА, Незнанов НГ. Проблемы и перспективы внедрения фармакогенетического тестирования в реальной клинической практике в Российской Федерации. *Вестник неврологии, психиатрии и нейрохирургии*. 2020;(3):6-8. Nasyrova RF, Dobrodeeva VS, Skopin SD, Shnayder NA, Neznanov NG. Problems and prospects for the implementation of pharmacogenetic testing in real clinical practice in the Russian Federation. *Bulletin of Neurology, Psychiatry and Neurosurgery*. 2020;(3):6-8 (In Russ.). <https://doi.org/10.33920/med-01-2003-01>
  13. Дроков АП, Липатова ЛВ, Шнайдер НА, Насырова РФ. Фармакогенетические маркеры метаболических нарушений при лечении вальпроевой кислотой. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2018;118(10-2):82-9. Drokov AP, Lipatova LV, Shnaider NA, Nasyrova RF. Pharmacogenetic markers of metabolic disorders in the treatment with valproic acid. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2018;118(10-2):82-9 (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/jnevro201811810282>
  14. Москалева ПВ, Шнайдер НА, Насырова РФ. Сроки проведения фармакогенетического тестирования: до или после развития нежелательных лекарственных реакций? *Фармакогенетика и фармакогеномика*. 2018;(2):56-7. Moskaleva PV, Shnayder NA, Nasyrova RF. Timing of pharmacogenetic testing: before or after the development of adverse drug reactions? *Pharmacogenetics and Pharmacogenomics*. 2018;(2):56-7 (In Russ.). <https://doi.org/10.24411/2588-0527-2018-10030>
  15. Бочанова ЕН, Шнайдер НА, Зырянов СК, Дмитренко ДВ, Веселова ОФ, Курц ЕМ, Гордеева НВ. Оценка знаний врачей о системе фармаконадзора. *Уральский медицинский журнал*. 2016;4:142-4. Bochanova EN, Shnayder NA, Zyryanov SK, Dmitrenko DV, Veselova OF, Kurtz EM, Gordeeva NV. Assessment of knowledge of physicians about pharmacovigilance system. *Ural Medical Journal*. 2016;4:142-4 (In Russ.). EDN: [WELQLP](https://doi.org/10.24411/2588-0527-2018-10030)
  16. Shnayder NA, Abdyrakhmanova AK, Nasyrova RF. Phase I of antipsychotics metabolism and its pharmacogenetic testing. *Personalized Psychiatry and Neurology*. 2022;2(1):4-21. <https://doi.org/10.52667/2712-9179-2022-2-1-4-21>
  17. Насырова РФ, Сивакова НА, Липатова ЛВ, Ивашченко ДВ, Сосина КА, Дроков АП, Шнайдер НА. Биологические маркеры эффективности и безопасности противосудорожных препаратов: фармакогенетика и фармакокинетика. *Сибирское медицинское обозрение*. 2017;103(1):17-25. Nasyrova RF, Sivakova NA, Lipatova LV, Ivashchenko DV, Sosina KA, Drokov AP, Shnayder NA. Biological markers of the antiepileptic drugs efficacy and safety: pharmacogenetics and pharmacokinetics. *Siberian Medical Review*. 2017;103(1):17-25 (In Russ.). <https://doi.org/10.20333/2500136-2017-1-17-25>
  18. Sychev DA. "Multiomic" studies as a promising clinical pharmacological tool for personalization of socially significant diseases pharmacotherapy in Russia. *Personalized Psychiatry and Neurology*. 2022;2(2):1-2. <https://doi.org/10.52667/2712-9179-2022-2-2-1-2>
  19. Бочанова Е, Шнайдер Н, Дмитренко Д, Шаповалова Е, Веселова О, Шилкина О, Потупчик Т. Опыт регистрации нежелательных побочных реакций на противосудорожные препараты в клинике Красноярского медицинского университета. *Врач*. 2016;(4):6-8. Bochanova E, Shnayder N, Dmitrenko D, Shapovalova E, Veselova O, Shilkina O, Potupchik T. Experience

- in recording undesirable side effects from antiepileptic drugs in the Krasnoyarsk Medical University clinic. *Vrach*. 2016;(4):6–8 (In Russ.). EDN: [YVNJRJN](#)
20. Власов ПН, Орехова НВ, Антониук МВ, Филатова НВ, Шнайдер НА, Дмитренко ДВ и др. Эффективность и безопасность препаратов вальпроевой кислоты с замедленным высвобождением активного вещества у взрослых в реальной клинической практике с позиции фармакокинетического и фармакогенетического подхода. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2017;9(15):11–20. Vlasov PN, Orekhova NV, Antoniuk MV, Filatova NV, Shnayder NA, Dmitrenko DV, et al. The efficacy and safety of valproic acid medications with controlled active ingredient release in adults in real clinical practice from the position of pharmacokinetic and pharmacogenetic approaches *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2017;9(15):11–20 (In Russ.). <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2017-15-11-20>
  21. Zhu MM, Li HL, Shi LH, Chen XP, Luo J, Zhang ZL. The pharmacogenomics of valproic acid. *J Hum Genet*. 2017;62(12):1009–14. <https://doi.org/10.1038/jhg.2017.91>
  22. Iannaccone T, Sellitto C, Manzo V, Colucci F, Giudice V, Stefanelli B, et al. Pharmacogenetics of carbamazepine and valproate: focus on polymorphisms of drug metabolizing enzymes and transporters. *Pharmaceuticals (Basel)*. 2021;14(3):204. <https://doi.org/10.3390/ph14030204>
  23. Бочанова ЕН. Фармакогенетика противозепилептических препаратов (обзор литературы). *Качественная клиническая практика*. 2017;(1):51–5. Bochanova EN. Pharmacogenetics of antiepileptic drugs (literature review). *Good Clinical Practice*. 2017;(1):51–5. <https://doi.org/10.24411/2588-0519-2017-00008>
  24. Абаимов ДА, Сариев АК, Носкова ТЮ, Шведков ВВ, Ширяева МВ, Стырова ЕЮ и др. Современные технологии в терапевтическом лекарственном мониторинге. *Эпилепсия и пароксизмальные состояния*. 2013;5(2):31–41. Abaimov DA, Sariyev AK, Noskova TY, Shvedkov BB, Shiryayeva MV, Styrova EY, et al. Modern technologies in therapeutic drug monitoring (review). *Epilepsy and Paroxysmal Conditions*. 2013;5(2):31–41 (In Russ.).
  25. Дмитренко Д, Шнайдер Н, Бочанова Е, Артюхов И, Зырянов С, Веселова О и др. Терапевтический лекарственный мониторинг в лечении эпилепсии. *Врач*. 2017;(1):81–3. Dmitrenko D, Shnayder N, Bochanova E, Artyukhov I, Zyryanov S, Veselova O, et al. Therapeutic drug monitoring in the treatment of epilepsy. *Vrach*. 2017;(1):81–3 (In Russ.). EDN: [XVSRQT](#)
  26. Шнайдер НА, Дмитренко ДВ, Говорина ЮБ, Муравьева АВ, Котловский ЮВ, Бочанова ЕН и др. Влияние полиморфизмов гена CYP2C9 на уровень вальпроевой кислоты в крови у женщин репродуктивного возраста с эпилепсией. *Фармакогенетика и фармакогеномика*. 2015;(2):24–8. Shnayder NA, Dmitrenko DV, Govorina YB, Muravyeva AV, Kotlovsky YV, Bochanova EN, et al. Effect of polymorphisms in the CYP2C9 gene on valproic acid levels in the blood of women's in a reproductive age with epilepsy. *Pharmacogenetics and Pharmacogenomics*. 2015;(2):24–8 (In Russ.).
  27. Бочанова ЕН, Шнайдер НА, Шилкина ОС, Дмитренко ДВ. Каскад нежелательных лекарственных реакций у девочки с юношеской миоклонической эпилепсией (клинический случай). *Фармакогенетика и фармакогеномика*. 2018;(1):21–4. Bochanova EN, Shnayder NA, Shilkina OS, Dmitrenko DV. The cascade of adverse drug reactions in a girl with juvenile myoclonic epilepsy (clinical case). *Pharmacogenetics and Pharmacogenomics*. 2017;(1):21–24. (In Russ.)
  28. Шилкина ОС, Шнайдер НА, Артюхов ИП, Москалева ПВ, Панина ЮС. Проблемы дифференциальной диагностики миоклонус-эпилепсии, ассоциированной с мутацией гена POLG1, и юношеской миоклонической эпилепсии: клинический случай. *Русский журнал детской неврологии*. 2018;13(1):57–63. Shilkina OS, Shnayder NA, Artyukhov IP, Moskaleva PV, Panina YuS. Problems of differential diagnosis of myoclonus-epilepsy associated with the mutation of the POLG gene and juvenile myoclonic epilepsy: a clinical case. *Russian Journal of Child Neurology*. 2018;13(1):57–63 (In Russ.). <https://doi.org/10.17650/2073-8803-2018-13-1-57-63>
  29. Aka I, Bernal CJ, Carroll R, Maxwell-Horn A, Oshikoya KA, Van Driest SL. Clinical pharmacogenetics of cytochrome P450-associated drugs in children. *J Pers Med*. 2017;7(4):14. <https://doi.org/10.3390/jpm7040014>
  30. Шнайдер НА, Дмитренко ДВ. Хроническая интоксикация вальпроевой кислотой в эпилептологии: диагностика и лечение. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2016;8(2):94–9. Shnayder NA, Dmitrenko DV. Chronic valproic acid intoxication in epileptology: diagnosis and treatment. *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2016;8(2):94–9. <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2016-2-94-99>
  31. Messer PW. Neutral models of genetic drift and mutation. In: Kliman RM, ed. *Encyclopedia of Evolutionary Biology*. Academic Press. 2016;119–23. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-800049-6.00031-7>
  32. Zhou HH, Liu ZQ. Ethnic differences in drug metabolism. *Clin Chem Lab Med*. 2000;38(9):899–03. <https://doi.org/10.1515/CCLM.2000.131>
  33. Monti B, Polazzi E, Contestabile A. Biochemical, molecular and epigenetic mechanisms of valproic acid neuroprotection. *Curr Mol Pharmacol*. 2009;2(1):95–109. <https://doi.org/10.2174/1874467210902010095>
  34. Бочанова ЕН, Гусев СД, Дмитренко ДВ, Шнайдер НА, Насырова Р.Ф. Алгоритм персонализированного назначения препаратов вальпроевой кислоты для лечения эпилепсии. *Доктор.Ру*. 2019;161(6):6–11.

- Bochanova EN, Gusev SD, Dmitrenko DV, Shnayder NA, Nasyrova RF. A protocol for personalized valproic acid therapy for epilepsy. *Doctor.Ru*. 2019;161(6):6–11 (In Russ.).  
<https://doi.org/10.31550/1727-2378-2019-161-6-6-11>
35. Wang S, Li J, Song M, Yan P, Ju X, Liu J, Wang C, Shi J. Effect of CYP2C19 polymorphisms on serum valproic level acid in Chinese Han patients with schizophrenia. *Scientific Reports*. 2021;11(1):23150.  
<https://doi.org/10.1038/s41598-021-02628-x>
36. Patsalos PN, Spencer EP, Berry DJ. Therapeutic drug monitoring of antiepileptic drugs in epilepsy. *Therapeutic Drug Monitoring*. 2018;40(5):526–48.  
<https://doi.org/10.1097/FTD.0000000000000546>
37. Muralidharan A, Rahman J, Banerjee D, Hakim Mohammed AR, Malik BH. Parkinsonism: a rare adverse effect of valproic acid. *Cureus*. 2020;12(6):e8782.  
<https://doi.org/10.7759/cureus.8782>
38. Sekiguchi K, Mashiko T, Koide R, Kawai K, Fujimoto S, Tanaka R. A case of long-term exposure to valproic acid mimicking tremor-dominant Parkinson's disease. *Tremor Other Hyperkinet Mov (NY)*. 2023;13:17.  
<https://doi.org/10.5334/tohm.755>
39. Vázquez M, Fagiolino P, Maldonado C, Olmos I, Ibarra M, Alvariza S, Guevara N, Magallanes L, Olano I. Hyperammonemia associated with valproic acid concentrations. *Biomed Res Int*. 2014;2014:217269.  
<https://doi.org/10.1155/2014/217269>
40. Shnayder NA, Grechkina VV, Trefilova VV, Efremov IS, Dontceva EA, Narodova EA, et al. Valproate-induced metabolic syndrome. *Biomedicines*. 2023;11:1499.  
<https://doi.org/10.3390/biomedicines11051499>
41. Донцева ЕА, Пилипенко ПИ, Шнайдер НА, Петрова ММ, Насырова РФ. Частота встречаемости антиконвульсант-индуцированного дефицита витамина D. *Эпилепсия и пароксизмальные состояния*. 2022;14(3):304–15.  
Dontseva EA, Pilipenko PI, Schneider NA, Petrova MM, Nasyrova RF. Frequency of occurrence of anticonvulsant-induced vitamin D deficiency. *Epilepsy and Paroxysmal Conditions*. 2022;14(3):304–15 (In Russ.).  
<https://doi.org/10.17749/2077-8333/epi.par.con.2022.117>
42. Tseng YJ, Huang SY, Kuo CH, Wang CY, Wang KC, Wu CC. Safety range of free valproic acid serum concentration in adult patients. *PLoS One*. 2020;15(9):e0238201.  
<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0238201>
43. Safdar A, Ismail F. A comprehensive review on pharmacological applications and drug-induced toxicity of valproic acid. *Saudi Pharm J*. 2023;31(2):265–78.  
<https://doi.org/10.1016/j.jsps.2022.12.001>
44. Sun Y, Yu J, Yuan Q, Wu X, Wu X, Hu J. Early post-traumatic seizures are associated with valproic acid plasma concentrations and UGT1A6/CYP2C9 genetic polymorphisms in patients with severe traumatic brain injury. *Scandinavian Journal of Trauma, Resuscitation and Emergency Medicine*. 2017;25(1):85.  
<https://doi.org/10.1186/s13049-017-0382-0>
45. Usman M, Shaukat QU, Khokhar MI, Bilal R, Khan RR, Saeed HA, Ali M, Khan HM. Comparative pharmacokinetics of valproic acid among Pakistani and South Korean patients: a population pharmacokinetic study. *PLoS One*. 2022;17(8):e0272622.  
<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0272622>
46. Fang H, Wang X, Hou K, Zhang Y, Shao S, Zhang G, Feng Y, Huang L. The association of adjusted plasma valproic acid concentration with CYP2C9 gene polymorphism in patients with epilepsy: a systematic review and meta-analysis. *Annals of Translational Medicine*. 2021;9(10):846.  
<https://doi.org/10.21037/atm-21-1459>
47. Дмитренко ДВ, Шнайдер НА, Говорина ЮБ, Николаева ТЯ, Попова ТЕ, Шаравии Л.К. и др. Этнические аспекты носительства полиморфизмов гена CYP2C9 у детей и подростков с эпилепсией в Восточной и Северо-Восточной Сибири. *Современные проблемы науки и образования*. 2015;(6):84.  
Dmitrenko DV, Shnayder NA, Govorina YuB., Nikolaeva TY, Popova TE, Sharavii LK, et al. Ethnic aspects of carriage of CYP2C9 gene polymorphism in children and adolescents with epilepsy in Eastern and North-eastern Siberia. *Modern Problems of Science and Education*. 2015;(6):84 (In Russ.). EDN: [VJPQSZ](https://doi.org/10.1016/B978-0-12-386882-4.00017-7)
48. Alsanosi SMM, Skiffington C, Padmanabhan S. Chapter 17 – Pharmacokinetic pharmacogenomics. In: *Handbook of Pharmacogenomics and Stratified Medicine*. Academic Press; 2014. P. 341–64.  
<https://doi.org/10.1016/B978-0-12-386882-4.00017-7>
49. Tanner JA, Tyndale RF. Variation in CYP2A6 activity and personalized medicine. *J Pers Med*. 2017;7(4):18.  
<https://doi.org/10.3390/jpm7040018>
50. Mwenifumbo JC, Myers MG, Wall TL, Lin SK, Sellers EM, Tyndale RF. Ethnic variation in CYP2A6\*7, CYP2A6\*8 and CYP2A6\*10 as assessed with a novel haplotyping method. *Pharmacogenet. Genom.* 2005;15:189–192.  
<https://doi.org/10.1097/01213011-200503000-00008>
51. Ho MK, Mwenifumbo JC, Al Koudsi N, Okuyemi KS, Ahluwalia JS, Benowitz NL, Tyndale RF. Association of nicotine metabolite ratio and CYP2A6 genotype with smoking cessation treatment in African-American light smokers. *Clin. Pharmacol. Ther.* 2009;85:635–43.  
<https://doi.org/10.1038/clpt.2009.19>
52. Marcus JH, Novembre J. Visualizing the geography of genetic variants. *Bioinformatics*. 2017;3(4):594–95.  
<https://doi.org/10.1093/bioinformatics/btw643>
53. Francis LYW. Chapter 1 – Principles of pharmacogenomics: pharmacokinetic, pharmacodynamic, and clinical implications. In: *Pharmacogenomics*. Academic Press. 2019;1–53.  
<https://doi.org/10.1016/B978-0-12-812626-4.00001-2>
54. Пономаренко ТМ, Сычёв ДА, Чикало АО, Бердникова НГ, Кукес ВГ. Система цитохрома Р450 в лёгких: роль в патогенезе заболеваний и фармакокинетике лекарственных средств. *Фармакокинетика и Фармакодинамика*. 2012;(1):25–8.  
Ponomarenko TM, Sychev DA, Chikalo AO, Berdnikova NG, Kukes VG. Cytochrome P450 system in the lungs: role in disease pathogenesis and

- pharmacokinetics of drugs. *Pharmacokinetics and Pharmacodynamics*. 2012;(1):25–8 (In Russ.).
55. Sangkuhl K, Claudio-Campos K, Cavallari LH, Agundez JAG, Whirl-Carrillo M, Duconge J, et al. PharmVar GeneFocus: CYP2C9. *Clin Pharmacol Ther*. 2021;110(3):662–76.  
<https://doi.org/10.1002/cpt.2333>
  56. Шнайдер НА, Пилюгина МС, Дмитренко ДВ. Стратификация больных эпилепсией по группам риска развития нежелательных лекарственных явлений на фоне приема препаратов вальпроевой кислоты. *Заместитель главного врача*. 2011;(7):50–63.  
Shnyder NA, Pilyugina MS, Dmitrenko DV. Stratification of patients with epilepsy by risk groups for the development of undesirable medicinal phenomena in patients receiving valproic acid preparations. *Deputy Chief Physician*. 2011;(7):50–63 (In Russ.). EDN: [QBJXB](https://doi.org/10.1002/cpt.2333)
  57. Сокова ЕА, Архипов ВВ, Чилова РА, Демидова ОА, Проклова ГФ, Пикуза ТВ. Эффективность и безопасность противосудорожных лекарственных средств у беременных: фармакогенетические аспекты. *Ведомости Научного центра экспертизы средств медицинского применения*. 2018;8(2):72–6 (In Russ.).  
Sokova EA, Arkhipov VV, Chilova RA, Demidova OA, Proklova GF, Pikuza TV. Efficacy and safety of antiepileptic drugs during pregnancy: pharmacogenetic aspects. *Bulletin of the Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products*. 2018;8(2):72–6.  
<https://doi.org/10.30895/1991-2919-2018-8-2-72-76>
  58. Данилова ММ, Глотов АС, Сергеева ТВ, Баранов ВС. Влияние полиморфизма генов CYP2C9, CYP2C19 и MDR1 на риск развития побочных эффектов при лечении вальпроатами больных эпилепсией. *Клинико-лабораторный консилиум*. 2013;4(47):4–11.  
Danilova MM, Glotov AS, Sergeeva TV, Baranov VS. Analysis of side effects due to valproic acid in patients with epilepsy respective of SNPs in CYP2C9, CYP2C19 and MDR1. *Clinical and Laboratory Council*. 2013;4(47):4–11 (In Russ.). EDN: [TCUOSV](https://doi.org/10.30895/1991-2919-2018-8-2-72-76)
  59. Докукина ТВ, Гилеп АА, Голубева ТС, Махров МВ, Гайдукевич ИВ. Совершенствование фармакогенетического тестирования с целью персонализации терапии – доктрина мирового развития здравоохранения. *Медицинские новости*. 2017;(5):45–9.  
Dokukina TV, Giler AA, Golubeva TS, Makhrov MV, Gaidukevich IV. Improvement of pharmacogenetic testing to personalize therapy—a doctrine of global health development. *Medical News*. 2017;(5):45–9 (In Russ.). EDN: [YPHSYV](https://doi.org/10.30895/1991-2919-2018-8-2-72-76)
  60. Monostory K, Nagy A, Tóth K, Búdi T, Kiss Á, Déri M, Csukly G. Relevance of CYP2C9 function in valproate therapy. *Curr Neuropharmacol*. 2019;17(1):99–106.  
<https://doi.org/10.2174/1570159X15666171109143654>
  61. Song C, Li X, Mao P, Song W, Liu L, Zhang Y. Impact of CYP2C19 and CYP2C9 gene polymorphisms on sodium valproate plasma concentration in patients with epilepsy. *European Journal of Hospital Pharmacy: Science and Practice*. 2022;29(4):198–201.  
<https://doi.org/10.1136/ejhpharm-2020-002367>
  62. Van Booven D, Marsh S, McLeod H, Carrillo MW, Sangkuhl K, Klein TE, Altman RB. Cytochrome P450 2C9-CYP2C9. *Pharmacogenet Genomics*. 2010;20(4):277–81.  
<https://doi.org/10.1097/FPC.0b013e3283349e84>
  63. Мирзаев КБ, Федоринов ДС, Иващенко ДВ, Сычев ДА. Мультиэтнический анализ кардиологических фармакогенетических маркеров генов цитохрома P450 и мембранных транспортеров в российской популяции. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии*. 2019;15(3):393–406.  
Mirzaev KB, Fedorinov DS, Ivashchenko DV, Sychev DA. Multi-ethnic analysis of cardiac pharmacogenetic markers of cytochrome P450 and membrane transporter genes in the Russian population. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2019;15(3):393–406 (In Russ.).  
<https://doi.org/10.20996/1819-6446-2019-15-3-393-406>
  64. Рыжикова КА. Распространенность полиморфизмов генов системы цитохрома P-450 и генов белков-транспортеров среди популяции русских и трех этнических групп Республики Дагестан. *Кремлевская медицина. Клинический вестник*. 2018;(1):32–8.  
Ryzhikova KA. The prevalence of polymorphisms of cytochrome P-450 genes and transporter genes of proteins in Russian population and in three ethnic groups of the Republic of Dagestan. *Kremlin Medicine Journal*. 2018;(1):32–8 (In Russ.). EDN: [YKKUNR](https://doi.org/10.20996/1819-6446-2019-15-3-393-406)
  65. Zhou Y, Nevasadová L, Eliasson E, Lauschke VM. Global distribution of functionally important CYP2C9 alleles and their inferred metabolic consequences. *Hum Genomics*. 2023;17(1):15.  
<https://doi.org/10.1186/s40246-023-00461-z>
  66. Schaffenburg WC, Lockshin BN, DeKlotz CMC. 3 – Polymorphisms: why individual drug responses vary. In: Wolverton SE, ed. *Comprehensive Dermatologic Drug Therapy*. Elsevier; 2021;2:21–33.  
<https://doi.org/10.1016/B978-0-323-61211-1.00003-6>
  67. Kiang TK, Ho PC, Anari MR, Tong V, Abbott FS, Chang TK. Contribution of CYP2C9, CYP2A6, and CYP2B6 to valproic acid metabolism in hepatic microsomes from individuals with the CYP2C9\*1/\*1 genotype. *Toxicological Sciences*. 2006;94(2):261–71.  
<https://doi.org/10.1093/toxsci/kfl096>
  68. Hedrich WD, Hassan HE, Wang H. Insights into CYP2B6-mediated drug–drug interactions. *Acta Pharm Sin B*. 2016;6(5):413–25.  
<https://doi.org/10.1016/j.apsb.2016.07.016>
  69. Langmia IM, Just KS, Yamoune S, Brockmüller J, Masimirembwa C, Stingl JC. CYP2B6 functional variability in drug metabolism and exposure across populations—implication for drug safety, dosing, and individualized therapy. *Front Genet*. 2021;12:692234.  
<https://doi.org/10.3389/fgene.2021.692234>
  70. Ahmed S, Khan H, Khan A, Bangash MH, Hussain A, Qayum M, Hamdard MH. Inter-ethnic genetic varia-

- tions and novel variant identification in the partial sequences of CYP2B6 gene in Pakistani population. *Peer J*. 2021;9:11149. <https://doi.org/10.7717/peerj.11149>
71. Filiptsova O, Kobets M, Kobets J, Naboka O, Koירו O, Ochkur A, Galiy L. Distribution of CYP2B6 516G/T pharmacogenetically important polymorphism in the Ukrainian population. *Saudi Pharm J*. 2018;26(5): 651–55. <https://doi.org/10.1016/j.jsps.2018.02.027>
  72. Feng W, Mei S, Zhu L, Yu Y, Yang W, Gao B, et al. Effects of UGT2B7, SCN1A and CYP3A4 on the therapeutic response of sodium valproate treatment in children with generalized seizures. *Seizure*. 2018;58:96–100. <https://doi.org/10.1016/j.seizure.2018.04.006>
  73. Dasgupta A. Chapter 4 – Genetic factors associated with opioid therapy and opioid addiction. *Elsevier*. 2020;61–88. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-820075-9.00004-1>
  74. Mustafina OE, Tuktarova IA, Karimov DD. CYP2D6, CYP3A5, and CYP3A4 gene polymorphisms in Russian, Tatar, and Bashkir populations. *Russ J Genet*. 2015;51:98–107. <https://doi.org/10.1134/S1022795415010081>
  75. Кантемирова БИ, Стародубцев АК, Сычев ДА, Белопасов ВВ, Цоцонава ЖМ, Григанов ВИ. Пути совершенствования фармакотерапии эпилепсии у детей: фокус на индивидуальные особенности биотрансформации лекарственных средств. *Эпилепсия и пароксизмальные состояния*. 2012;4(3):14–8. Кантемирова БИ, Стародубцев АК, Сычев ДА, Белопасов ВВ, Цоцонава ЖМ, Григанов ВИ. Ways of improvement of pharmacotherapy of epilepsy in children: focus on specific features of drug biotransformation. *Epilepsy and Paroxysmal Conditions*. 2012;4(3):14–8 (In Russ.). EDN: [PEJLZZ](https://doi.org/10.1134/S1022795415010081)
  76. Mani B, Nair PP, Sekhar A, Kamalanathan S, Narayan SK, Kesavan R. CYP2C19 & UGT1A6 genetic polymorphisms and the impact on valproic acid-induced weight gain in people with epilepsy: prospective genetic association study. *Epilepsy Research*. 2021;177:106786. <https://doi.org/10.1016/j.eplepsyres.2021.106786>
  77. Islamiyah WR, Nasronudin, Machin A, Ernowati I, Sugianto P. Relationship between CYP2C19 polymorphisms and weight gain in epilepsy patients treated with divalproex sodium: does gender matter? *Bali Medical Journal*. 2022;11(3):1800–4. <https://doi.org/10.15562/bmj.v11i3.3748>
  78. Klein K, Zanger UM. Pharmacogenomics of cytochrome P450 3A4: recent progress toward the “missing heritability” problem. *Front Genet*. 2013;4:12. <https://doi.org/10.3389/fgene.2013.00012>
  79. Dehbozorgi M, Kamalidehghan B, Hosseini I, Dehghanfard Z, Sangtarash MH, Firoozi M. Prevalence of the CYP2C19\*2 (681 G>A), \*3 (636 G>A) and \*17 (-806 C>T) alleles among an Iranian population of different ethnicities. *Mol Med Rep*. 2018;17(3):4195–202. <https://doi.org/10.3892/mmr.2018.8377>
  80. Жилина АА, Ларева НВ, Лузина ЕВ, Цвингер СМ, Морозова ЕИ. Клиническая значимость полиморфизма гена цитохрома P450C19(681G/A) у жителей Забайкальского края при лечении кислото-зависимых заболеваний. *Архивъ внутренней медицины*. 2022;12(2):123–8. Zhilina AA, Lareva NV, Luzina EV, Zwinger SM, Morozova EI. Clinical significance of cytochrome P450C19(681G/A) gene polymorphism in residents of the Trans-Baikal in Treatment of Acid-Dependent Diseases. *Archives of Internal Medicine*. 2022;12(2):123–8 (In Russ.). <https://doi.org/10.20514/2226-6704-2021-12-2-123-128>
  81. Сивакова НА, Шнайдер НА, Дмитренко ДВ, Липатова ЛВ, Толмачев МЮ, Насырова РФ. Распространенность аллельных вариантов гена CYP2D6\*10 (100C>T, rs1065852) у больных эпилепсией Северо-Западного региона и Сибири. *Обзорные психиатрии и медицинской психологии имени В.М. Бехтерева*. 2019;4(1):91–2. Sivakova NA, Shnayder NA, Dmitrenko DV, Lipatova LV, Tolmachev MY, Nasyrova RF. The prevalence of CYP2D6\*10 (100C>T, rs1065852) gene polymorphism in Russian patients with epilepsy (North-Western and Siberian Districts). *V.M. Bekhterev Review of Psychiatry and Medical Psychology*. 2019;4(1):91–2 (In Russ.). <https://doi.org/10.31363/2313-7053-2019-4-1-91-92>
  82. Payan M, Tajik N, Rouini MR, Ghahremani MH. Genotype and allele frequency of CYP2C19\*17 in a healthy Iranian population. *Med J Islam Repub Iran*. 2015;29:269. PMID: 26793660
  83. Зобова СН, Дмитренко ДВ, Шнайдер НА, Яковлева КД, Первунина АВ, Правдин ДЕ, Прусова ТИ. Роль носительства однонуклеотидных вариантов генов CYP2D6 и ABCB1 в эффективности терапии препаратами вальпроевой кислоты у пациентов с эпилепсией. *Фармакогенетика и фармакогеномика*. 2019;(2):12–3. Zobova SN, Dmitrenko DV, Shnayder NA, Yakovleva KD, Pervunina AV, Pravdin DE, Prusova TI. Role of carriage of single nucleotide variants of CYP2D6 and ABCB1 genes in the effectiveness of therapy with valproic acid preparations in patients with epilepsy. *Pharmacogenetics and Pharmacogenomics*. 2019;(2):12–3 (In Russ.). <https://doi.org/10.24411/2588-0527-2019-10046>
  84. Любченко ЛН, Филиппова МГ, Шендрикова ТА, Жукова ЛГ, Мехтиева НИ, Крохина ОВ, Портной СМ. Фармакогенетическое тестирование аллельных вариантов гена CYP2D6 при гормоноположительном раке молочной железы. *Успехи молекулярной онкологии*. 2017;4(3):57–66. Lyubchenko LN, Filippova MG, Shendrikova TA, Zhukova LG, Mehtieva NI, Krokina OV, Portnoy SM. Pharmacogenetic testing of allelic variants of the CYP2D6 gene in hormone-positive breast cancer. *Advances in Molecular Oncology*. 2017;4(3):57–66 (In Russ.). <https://doi.org/10.17650/2313-805X-2017-4-3-57-66>
  85. Кантемирова БИ. Состояние фармакогенетических исследований в Российской Федерации

- и за рубежом. *Астраханский медицинский журнал*. 2012;7(4):134–8.
- Kantemirova BI. The condition of pharmacogenetic research in Russian Federation and abroad. *Astrakhan Medical Journal*. 2012;7(4):134–8 (In Russ.). EDN: [PWTCXN](https://doi.org/10.21103/Article8(1)_OA3)
86. Abdyrakhmanova AK, Nasyrova RF. Pharmacogenetic testing of cytochrome P450 metabolizing enzymes in 28-year-old man with treatment-resistant schizophrenia. *Personalized Psychiatry and Neurology*. 2022;2(1):81–8. <https://doi.org/10.52667/2712-9179-2022-2-1-81-88>
87. Бочанова ЕН. Фармакоэкономические исследования: ликбез для провизоров и фармацевтов. *Новая аптека*. 2018;(11):96–102.
- Bochanova EN. Pharmacoeconomic research: a crash course for pharmacists and pharmacy technicians. *New Pharmacy*. 2018;(11):96–102 (In Russ.). EDN: [VRJAFM](https://doi.org/10.17749/2077-8333.2018.10.2.035-042)
88. Розочкин ИН, Застрожин МС, Скрябин ВЮ, Петросян ТР, Нестеренко ЕВ, Иванченко ВА и др. Фармакогенетические системы поддержки принятия решений (обзор литературы). *Наркология*. 2021;20(11):36–50.
- Rozochkin IN, Zastrozhin MS, Skryabin VY, Petrosyan TR, Nesterenko EV, Ivanchenko VA, et al. Pharmacogenetic decision support systems (literature review). *Narcology*. 2021;20(11):36–50 (In Russ.).
89. Bochanova EN, Shnayder NA, Dmitrenko DV, Artyukhov IP, Gusev SD, Yurjeva EA, Shilkina OS. Process of personalized prescription of valproic acid as the main element of the management of epilepsy. *International Journal of Biomedicine*. 2018;8(1):26–32. [https://doi.org/10.21103/Article8\(1\)\\_OA3](https://doi.org/10.21103/Article8(1)_OA3)
90. Бэрри Д, Кукес ВГ, Соколов АВ, Городецкий ВВ, Городецкая ГИ, Жестовская АС. Терапевтический лекарственный мониторинг: его задачи, принципы проведения и клинические результаты. *Лекарственные средства и рациональная фармакотерапия*. 2013;(1):5–21.
- Barry D, Kukes VG, Sokolov AV, Gorodetsky BB, Gorodetskaya GI, Zhestovskaya AS. Therapeutic drug monitoring: its task, principles and clinical results. *Drugs and Rational Pharmacotherapy*. 2013;(1):5–21 (In Russ.). EDN: [RUISEH](https://doi.org/10.17749/2077-8333.2018.10.2.035-042)
91. Малыгин АС, Попов НС, Демидова МА, Кудряшова МН. Определение вальпроевой кислоты и ее метаболитов в плазме крови методом ВЭЖХ-масс-спектрометрии (ВЭЖХ-МС/МС). *Эпилепсия и пароксизмальные состояния*. 2018;10(2):35–42.
- Malygin AS, Popov NS, Demidova MA, Kudryashova MN. Chromatography-tandem MASS spectrometry (HPLC-MS/MS) for the detection of valproic acid and its metabolites in blood plasma. *Epilepsy and Paroxysmal Conditions*. 2018;10(2):35–42 (In Russ.). <https://doi.org/10.17749/2077-8333.2018.10.2.035-042>

**Вклад авторов.** Все авторы подтверждают соответствие своего авторства критериям ICMJE. Наибольший вклад распределен следующим образом: *Н.А. Шнайдер* – концепция и дизайн исследования, написание текста рукописи; *В.В. Гречкина* – сбор и анализ данных литературы; *В.В. Архипов* – анализ нормативных документов, доработка текста рукописи; *Р.Ф. Насырова* – общее руководство, редактирование текста рукописи, утверждение окончательной версии рукописи для публикации.

**Authors' contributions.** All the authors confirm that they meet the ICMJE criteria for authorship. The most significant contributions were as follows. *Natalia A. Shnayder* conceptualised and designed the study, and drafted the manuscript. *Violetta V. Grechkina* collected and analysed literature data. *Vladimir V. Arkhipov* analysed regulatory documents and finalised the manuscript. *Regina F. Nasyrova* administered the project, edited the manuscript, and approved the final version for publication.

## ОБ АВТОРАХ / AUTHORS

**Шнайдер Наталья Алексеевна**, д-р мед. наук, профессор

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2840-837X>

**Гречкина Виолетта Владимировна**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8279-4198>

**Архипов Владимир Владимирович**, д-р мед. наук, доцент

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1441-3418>

**Насырова Регина Фаритовна**, д-р мед. наук

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1874-9434>

Поступила 25.01.2024

После доработки 07.03.2024

Принята к публикации 06.03.2024

**Natalia A. Shnayder**, Dr. Sci. (Med.), Professor

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2840-837X>

**Violetta V. Grechkina**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8279-4198>

**Vladimir V. Arkhipov**, Dr. Sci. (Med.), Associate Professor

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1441-3418>

**Regina F. Nasyrova**, Dr. Sci. (Med.)

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1874-9434>

Received 25 January 2024

Revised 7 March 2024

Accepted 6 March 2024

УДК 615.065:616-053.2:612.354:577.18  
<https://doi.org/10.30895/2312-7821-2023-389>



Оригинальная статья | Original article

# Лекарственное поражение печени, ассоциированное с антибиотиками, у детей в критических состояниях: проспективное наблюдательное исследование

А.В. Власова<sup>1,2,✉</sup>, Ю.Ф. Шубина<sup>1</sup>, Д.А. Сычев<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Морозовская детская городская клиническая больница Департамента здравоохранения города Москвы», 4-й Добрынинский пер., д. 1/9, Москва, 119049, Российская Федерация

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

✉ Власова Анна Викторовна [annavlasova75@mail.ru](mailto:annavlasova75@mail.ru)

## РЕЗЮМЕ

**ВВЕДЕНИЕ.** Лекарственные поражения печени или лекарственно-индуцированные заболевания (ЛИЗ) печени у детей, развивающиеся в том числе при применении антибиотиков, могут стать причиной острой печеночной недостаточности и привести к летальному исходу. Однако в литературе практически не представлены данные о возможности дифференцировки характера поражения ткани печени у детей для своевременной диагностики потенциально жизнеугрожающего состояния – ЛИЗ печени.

**ЦЕЛЬ.** Описать фенотип ассоциированного с применением антибактериальных препаратов впервые возникшего лекарственного поражения печени у детей в критических состояниях с нозокомиальной инфекцией.

**МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ.** В проспективном наблюдательном исследовании в ГБУЗ «Морозовская ДГКБ ДЗМ» в период с 01.02.2020 по 01.09.2021 проведена оценка распространенности ЛИЗ печени, связанной с применением антибактериальных препаратов, методом глобальных триггеров. В исследование было включено 100 детей в критических состояниях с нозокомиальной инфекцией в возрасте от 0 до 17 лет (44 мальчика, 56 девочек), находившихся на лечении в отделениях реанимации и интенсивной терапии.

**РЕЗУЛЬТАТЫ.** Проявления гепатотоксичности были выявлены у 19 пациентов, из них у 8 наблюдали отклонения биохимических показателей сыворотки крови, характеризующих функцию печени, а у 11 эти отклонения сопровождалось клиническими проявлениями нарушений со стороны печени. Распространенность впервые возникшей гепатотоксичности при применении антибиотиков составила 12,9 случая на 100 000 пациентов детского возраста, а ЛИЗ печени – 7,5 случая на 100 000 детей. На основе анализа медицинской документации и биохимических показателей, определения связи событий по времени появления с клинической картиной у 11 детей был описан фенотип идиосинкразического холестатического гепатита. При применении антибиотиков у детей в критических состояниях было отмечено повышение активности аланиновой трансаминазы до 10 высших пороговых норм (ВПН), уровня билирубина – до 4,45 ВПН, активности гамма-глутамилтрансферазы – до 5 ВПН. Шансы развития впервые возникающего ЛИЗ печени были наиболее высокими при применении тигециклина (OR: 4,07; 95% CI: 1,32–12,50) и меропенема (OR: 1,84; 95% CI: 1,01–3,36). Клинические проявления идиосинкразического холестатического гепатита у 5 пациентов были сопряжены с развитием летального исхода, у 6 пациентов разрешились в течение нескольких недель.

**ВЫВОДЫ.** Описан фенотип холестатического идиосинкразического поражения печени у детей в критических состояниях, связанного с применением антибиотиков. Требуется дальнейшие исследования для оценки роли фармакогенетических маркеров в развитии ЛИЗ печени, ассоциированного с антибиотиками

© А.В. Власова, Ю.Ф. Шубина, Д.А. Сычев, 2023

у детей в критических состояниях, для реализации риск-ориентированного подхода и возможности предотвращения рисков возникновения этого состояния.

Исследование зарегистрировано на платформе ClinicalTrials.gov, идентификатор NCT04141657, дата регистрации 24.10.2019.

**Ключевые слова:** педиатрия; антибиотики; лекарственно-индуцированные заболевания печени; гепатотоксичность; холестатический гепатит; нежелательные реакции; метод глобальных триггеров; клиническое исследование

**Для цитирования:** Власова А.В., Шубина Ю.Ф., Сычев Д.А. Лекарственное поражение печени, ассоциированное с антибиотиками, у детей в критических состояниях: проспективное наблюдательное исследование. *Безопасность и риск фармакотерапии*. 2024;12(2):155–166. <https://doi.org/10.30895/2312-7821-2023-389>

**Финансирование.** Работа выполнена без спонсорской поддержки.

**Потенциальный конфликт интересов.** Д.А. Сычев – член редколлегии журнала «Безопасность и риск фармакотерапии» с 2019 г. Остальные авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

## Antibiotic-Associated Drug-Induced Liver Injury in Critically Ill Children: A Prospective Observational Study

Anna V. Vlasova<sup>1,2,✉</sup>, Yuliya F. Shubina<sup>1</sup>, Dmitry A. Sychev<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Morozov Children's City Clinical Hospital,  
1/9 4th Dobryninsky Ln., Moscow 119049, Russian Federation

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

✉ Anna V. Vlasova [annavlasova75@mail.ru](mailto:annavlasova75@mail.ru)

### ABSTRACT

**INTRODUCTION.** Drug-induced liver injury (DILI) is associated, among other things, with the use of antibiotics. Children with DILI are at risk of acute liver failure and even death. However, the literature on the subject provides little information on the possibility of distinguishing the types of hepatic lesions to diagnose potentially life-threatening DILI in time.

**AIM.** The study aimed to describe the phenotype of new-onset DILI associated with antibiotics in critically ill children with nosocomial infection.

**MATERIALS AND METHODS.** The authors conducted a prospective observational study in the resuscitation and intensive care units of the Morozov Children's City Clinical Hospital from 1 February 2020 to 1 September 2021. The study assessed the incidence of antibiotic-associated DILI using the Global Trigger Tool. The study enrolled 100 critically ill children aged 0 to 17 years (44 boys and 56 girls) with nosocomial infection.

**RESULTS.** Signs of hepatotoxicity were detected in 19 patients, including 8 with abnormal liver function tests but normal liver function and 11 with abnormal liver function tests and clinically apparent liver disease. Thus, the incidence of new-onset hepatotoxicity associated with antibiotics amounted to 12.9 cases per 100,000 paediatric patients, and the incidence of DILI was 7.5 cases per 100,000 children. Based on the analysis of medical records, biochemical findings, and relationships between the time of dosing and the manifestation of signs of liver disorder in 11 children, the authors characterised the phenotype of idiosyncratic cholestatic hepatitis. Critically ill children treated with antibiotics showed alanine transaminase activity up to 10 times the upper limit of normal (ULN), bilirubin levels up to 4.45 times the ULN, and gamma-glutamyl transferase activity up to 5 times the ULN. The odds of developing new-onset DILI were the highest with tigecycline (OR: 4.07; 95% CI: 1.32–12.50) and meropenem (OR: 1.84; 95% CI: 1.01–3.36). In 6 patients, clinical signs of idiosyncratic cholestatic hepatitis resolved within a few weeks after antibiotic discontinuation. The other 5 patients with clinical signs of idiosyncratic cholestatic hepatitis died.

**CONCLUSIONS.** The authors described the phenotype of idiosyncratic cholestatic liver injury associated with antibiotics in critically ill children. The role of pharmacogenetic markers in the development of DILI associated with antibiotics in critically ill children needs to be assessed further to implement a risk-based approach and mitigate the risks.

The study was registered at ClinicalTrials.gov under No. NCT04141657 on 24 October 2019.

**Keywords:** paediatrics; antibiotics; drug-induced liver diseases; DILI; hepatotoxicity; cholestatic hepatitis; adverse drug reactions; Global Trigger Tool; clinical trial

**For citation:** Vlasova A.V., Shubina Yu.F., Sychev D.A. Antibiotic-associated drug-induced liver injury in critically ill children: a prospective observational study. *Safety and Risk of Pharmacotherapy*. 2024;12(2):155–166. <https://doi.org/10.30895/2312-7821-2023-389>

**Funding.** The study was performed without external funding.

**Disclosure.** Dmitry A. Sychev has been a member of the Editorial Board of *Safety and Risk of Pharmacotherapy* since 2019. The other authors declare no conflict of interest.

## ВВЕДЕНИЕ

Лекарственные поражения печени или лекарственно-индуцированные заболевания (ЛИЗ) печени могут стать причиной острой печеночной недостаточности и привести к летальному исходу [1–7]. По данным метаанализа, выполненного в Китае, в мире проведено 279 исследований у 24112 пациентов азиатской и европейской популяций, включая детей, по изучению гепатотоксического действия лекарственных препаратов (ЛП) и механизмов развития ассоциированного с ними ЛИЗ печени [8]. По оценкам популяционных исследований, заболеваемость ЛИЗ печени у взрослых колеблется в пределах 13,9–19,1 случаев на 100 000 населения в год [9], причем у пациентов в возрасте 15–29 лет она составила 9 на 100 000 населения, 70 лет и старше – 41 на 100 000 населения. Авторами исследования высказаны обоснованные сомнения о возрасте пациентов или количестве применяемых ЛП как основных причинах увеличения заболеваемости в возрастном аспекте [9].

Частота развития ЛИЗ печени у детей до настоящего времени не изучена по ряду причин: во-первых, детский возраст включается в оценочные процедуры в составе взрослой популяции при проведении проспективных наблюдательных исследований, во-вторых, существуют различия в определениях и подходах к диагностике данного состояния у разных групп исследователей [4, 5]. Имеются лишь отдельные спонтанные сообщения о клинических случаях ЛИЗ печени у младенцев [10].

Причинно-значимыми ЛП, вызывающими ЛИЗ печени, долгое время считались нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) [11, 12]. Однако согласно данным

американской сети по изучению лекарственно-индуцированного поражения печени у взрослых (Drug Induced Liver Injury Network, DILIN) наиболее распространенной причиной ЛИЗ печени является применение антимикробных препаратов (45,4% случаев) со значительным увеличением их доли в динамике за последние 10 лет [10]. По причинной значимости антибиотиков обогнали ЛП для терапии сердечно-сосудистых заболеваний (9,8% случаев), неврологических заболеваний (9,1%), противоопухолевые препараты (5,5%) и НПВП (3,7%) [3, 8, 13, 14]. Европейскими и американскими исследователями было установлено, что среди антимикробных препаратов наиболее часто вызывает развитие ЛИЗ печени препарат амоксициллин+клавулановая кислота [11, 15], сходные данные получены в популяционных исследованиях в Индии и других странах восточного региона [1, 4].

По мнению M.D. Amin и соавт. [1], развитие ЛИЗ печени у детей связано преимущественно с использованием антимикробных препаратов для системного применения и НПВП. Как показывают наблюдения отдельных исследователей, в Европе ЛИЗ печени является главной причиной острой печеночной недостаточности и, если не удастся выполнить трансплантацию печени, приводит к летальному исходу [3]. В 2020 г. в ретроспективном наблюдении при оценке связи развития ЛИЗ печени у детей с применением ЛП методом глобальных триггеров Yu.Y. Cheng и соавт. [7] по данным медицинской документации из 1196 ЛП выделили 12, которые с наибольшей вероятностью вызвали нарушения функции печени, причем половина из них являлась антимикробными препаратами. Информация о роли антибиотиков в развитии ЛИЗ печени у детей очень

важна, поскольку в Европе эта группа препаратов наиболее часто применяется у детей в амбулаторных условиях [16]. Риск развития ЛИЗ печени значительно повышается при применении антибиотиков в сочетании с ЛП, оказывающими противосудорожное действие, и ЛП, влияющими на сердечно-сосудистую систему, вследствие лекарственных взаимодействий [17–19].

В настоящее время доступно определение рангов значения рисков гепатотоксичности ЛП на основе базы данных LiverTox<sup>1</sup> Совета международных научно-медицинских организаций (Council for International Organizations of Medical Sciences, CIOMS). Однако распространенность и структура нежелательных реакций при применении ЛП у детей в критических состояниях не изучена [20–22].

ЛИЗ печени является диагнозом-исключением всех иных возможных заболеваний: ставится после исключения других причин заболевания печени, оценки временной связи между употреблением ЛП и инициальных клинических проявлений и изменений в биохимических печеночных показателях; также проводится уточнение возможных механизмов повреждения печени для конкретного потенциально значимого ЛП с обязательной оценкой улучшения клинических и биохимических показателей после отмены препарата [1, 23, 24]. ЛИЗ печени может протекать по двум основным типам: идиосинкразическому и аутоиммунному. При идиосинкразическом поражении печени потенциально значимый ЛП может непосредственно или через активный метаболит повреждать клетки и вызывать быстрое появление ЛИЗ печени. Другие ЛП, напротив, взаимодействуют с тканевыми белками, вызывая иммунный ответ и, как результат, более отсроченные проявления ЛИЗ печени, протекающие с клинической картиной аутоиммунного гепатита [1, 20, 25, 26]. В реальной клинической практике на начальных стадиях поражения органа дифференцировать аутоиммунное поражение от идиосинкразического ЛИЗ печени крайне сложно, и основным фактором, позволяющим их различить, может служить время от момента применения ЛП до появления признаков повреждения печени [10, 16, 22].

По результатам проведенных исследований, включавших гистологические исследования ткани печени [24], ЛИЗ печени, ассоциированное с антибиотиками, описано как идиосинкразическое поражение, обусловленное сочетанием

нескольких переменных: доза ЛП, продолжительность терапии, метаболизм ЛП в печени, липофильность ЛП, а также наличие факторов риска (возраст, пол, генетические полиморфизмы) [11, 13, 14, 27–29].

J.H. Hoofnagle и E.S. Björnsson предложили методологическую основу, позволяющую по изменениям паттерна клинико-биохимических показателей дифференцировать характер поражения ткани печени у взрослых в условиях ограниченных возможностей и недоступности выполнения гистологического исследования печени в реальной клинической практике [29]. Данная методика позволяет подкреплять клинические решения и оценивать динамику поражения печени с целью уменьшения сроков установления диагноза ЛИЗ печени рутинными биохимическими тестами для всех вариантов идиосинкразического и аутоиммунного поражения при ЛИЗ печени. Однако у детей предложенный метод ранее не применялся.

Генетические факторы, вероятно, повышают риск развития ЛИЗ печени: было показано, что наличие аллеля 5701 локуса В главного комплекса гистосовместимости человека (генотипа *HLA B\*5701*) в 80,6 раза повышает шансы развития ЛИЗ печени, вызванного флуклоксациллином [30], тогда как отсутствие данного генотипа *HLA* имеет 88% отрицательную прогностическую значимость [3, 11]. Однако публикаций о значении фармакогенетики для развития ЛИЗ печени у детей, ассоциированной с антибиотиками, в доступной литературе не обнаружено.

**Цель работы** – описать фенотип ассоциированного с применением антибактериальных препаратов впервые возникшего лекарственного поражения печени у детей в критических состояниях с нозокомиальной инфекцией.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В проспективном наблюдательном исследовании, проводившемся в ГБУЗ «Морозовская ДГКБ ДЗМ» с 01.02.2020 по 01.09.2021, была изучена структура нежелательных реакций (НР), ассоциированных с применением антимикробных ЛП, у 100 детей в возрасте от 0 до 17 лет включительно (44 мальчика, 56 девочек) в критическом состоянии с нозокомиальной инфекцией. Средний возраст детей составил  $5,36 \pm 5,5$  года, значительных различий по полу и возрасту не отмечено. В период с 20.02.2020 до 30.11.2020 на время приема стационаром

<sup>1</sup> <https://livertox.nih.gov>

пациентов с новой коронавирусной инфекцией COVID-19 включение пациентов в исследование было остановлено.

Включение пациентов в исследование проводилось на момент развития инфекции, при этом у 81 ребенка инфекция манифестировала во время пребывания в отделении реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) на фоне течения основного заболевания или состояния после оперативного вмешательства, у 19 детей инфекция, вызванная резистентными возбудителями, стала причиной госпитализации в ОРИТ.

Набор пациентов проводили в трех ОРИТ: для педиатрических соматических пациентов (заведующий отделением д-р мед. наук А.В. Харькин), для хирургических пациентов (заведующий отделением Д.В. Горохов), на базе блока анестезиологии и реанимации отделения экстренной кардиохирургии и интервенционной кардиологии (заведующий отделением д-р мед. наук М.А. Абрамян).

Критериями включения пациентов в исследование были наличие:

1) инфекции с факторами риска полирезистентных возбудителей – типы II–IV при стратификации по СКАТ<sup>2</sup>;

2) симптомокомплекс по критериям соответствия нозокомиальной инфекции определенной, вероятной или возможной на основе микробиологических данных по определению Центров по контролю и профилактике заболеваний США (Centers for Disease Control and Prevention, CDC)<sup>3</sup> и Европейского центра профилактики и контроля заболеваний (European Centre for Disease Prevention and Control, ECDC)<sup>4</sup>;

3) положительных результатов микробиологического исследования биологического материала с выделением этиологически значимого микроорганизма с высоковероятным нозокомиальным происхождением.

Критерии невключения в исследование: наличие новой коронавирусной инфекции COVID-19; наличие онкологических заболеваний; внебольничные инфекции без факторов риска полирезистентных возбудителей – тип I при стратификации по СКАТ; терминальные стадии недостаточности органов и систем

как конкурирующие с инфекцией за основной диагноз или состояние. Другие критерии исключения: дети, находящиеся под опекой.

Предыдущая/сопутствующая терапия для включения в исследование значения не имела.

Все пациенты имели показания к применению антимикробных препаратов в соответствии с установленными критериями соответствия стандартному случаю определения нозокомиальной инфекции, вызванной резистентными микроорганизмами, по критериям CDC и ECDC<sup>5</sup>.

**Оценочные процедуры в рамках проспективного наблюдательного протокола.** Основой протокола оценочных процедур настоящего исследования безопасности фармакотерапии у детей явились руководящие принципы Европейского агентства по лекарственным средствам (European Medicines Agency, EMA) по определению целей, дизайна исследований и методических инструментов для выбора педиатрической дозы [31].

Синдром органной дисфункции у детей в критических состояниях оценивали по адаптированной шкале Paediatric SOFA (paediatric sequential organ failure assessment, pSOFA) [31]. Системный воспалительный ответ оценивали с учетом маркеров системного воспаления в динамике: уровней С-реактивного белка и прокальцитонина в сыворотке крови [17].

Биохимические исследования выполнены на автоматическом биохимическом анализаторе AU 5800 (Beckman Coulter, США) с использованием реагентов и расходных материалов того же производителя.

Для поиска признаков НР был использован метод глобальных триггеров (ГТ) (Global Trigger Tool), разработанный в Институте усовершенствования здравоохранения (Institute for Healthcare Improvement, IHI) [32, 33]. Суть метода ГТ заключается в ретроспективном анализе историй болезни с целью выявления особых триггеров – элементов, которые косвенно указывают на наличие НР. Триггерами могут быть, например, изменение дозы ЛП, его внезапная отмена, назначение ЛП – корректора побочных эффектов, проведение дополнительных обследований. В педиатрии используется адаптированный

<sup>2</sup> Яковлев СВ, Брико НИ, Сидоренко СВ, Проценко ДН. Программа СКАТ (Стратегия Контроля Антимикробной Терапии) при оказании стационарной медицинской помощи: Российские клинические рекомендации. М.: Перо; 2018.

<sup>3</sup> <https://www.cdc.gov/hai/vap/vap.html>

<sup>4</sup> <https://www.ecdc.europa.eu/en/search?s=VAP>

<sup>5</sup> <https://www.cdc.gov/hai/vap/vap.html>  
<https://www.ecdc.europa.eu/en/search?s=VAP>

вариант ГТ – алгоритм GAPPs (Global Assessment of Paediatric Patient Safety)<sup>6</sup> [33]. Данный вариант алгоритма ГТ апробирован на детском контингенте и рекомендован к практическому применению, в том числе имеется отечественный опыт его применения у подростков [34].

В протокол исследования включены результаты оценки основных показателей жизнедеятельности (масса, рост, частота сердечных сокращений, частота дыхания, систолическое артериальное давление), оценка медицинской истории, результатов полного физикального осмотра с оценкой сопутствующих ранее установленных заболеваний и фармакотерапии препаратами регулярного применения, результаты электрокардиографии в 12 отведениях (при включении в исследование, по показаниям в динамике, измерение интервалов PR, QPS, QT, QTc).

Под понятием «проявление НР» у детей в описании клинической характеристики понимали любые изменения со стороны органов и систем, выявленные по клиническим симптомам или синдромам, результатам лабораторных и инструментальных методов диагностики. Исследователь устанавливал диагноз на основании признаков, симптомов и (или) другой клинической информации. При наличии возможности постановки диагноза с установленной связью с применением фармакотерапии (не для отдельных признаков/симптомов, а для болезни в целом) выявленные нежелательные явления / серьезные нежелательные явления документировали как проявление НР в виде лекарственно-индуцированного заболевания органа/системы.

Триггеры, потребовавшие усиленного биохимического мониторинга и дифференциальной диагностики: аланиновая трансаминаза (АЛТ)  $\geq 3$  высших пороговых норм (ВПН), но менее 8 ВПН; билирубин  $\geq 2$  ВПН (или более 35% от уровня прямого билирубина); международное нормализованное отношение (МНО)  $>1,5$ ; фибриноген  $\leq 1,2$  г/л; заместительная почечная терапия; судорожный синдром, возникший впервые в жизни; увеличение интервала QT или QTc  $\geq 25\%$ .

Триггеры, потребовавшие отмены предполагаемого значимого препарата: QTc  $>600$  мс или увеличение интервала QT или QTc на 50% и более; симптомы поражения печени или гиперчувствительность; АЛТ  $\geq 8$  ВПН; закон Хая:

АЛТ  $\geq 3$  ВПН и билирубин  $\geq 2$  ВПН ( $>35\%$  прямой) или МНО  $>1,5$  [3, 7].

Учитывали оценку связи событий «применение ЛП – развитие НР»: «обоснованная вероятность» связи означает наличие причинной связи с большей вероятностью, чем ее отсутствие. Для определения связи исследователь использовал субъективное клиническое суждение.

Графическое представление результатов настоящего исследования выполнено по методике, предложенной J.H. Hoofnagle и E.S. Björnsson [29], позволяющей оценивать динамику поражения печени на основании анализа динамики биохимических показателей сыворотки крови (АЛТ, щелочной фосфатазы (ЩФ), билирубина общего): каждая точка на кривой представляет собой среднее арифметическое значение показателя у всех 11 пациентов за каждую из 6 недель наблюдения от момента манифестации ЛИЗ печени. Значение показателей сравнивали с ВПН. ВПН билирубина была установлена на уровне 17,1 мкмоль/л [29, 35].

**Этическая экспертиза.** Проведение диссертационного исследования одобрено локальным этическим комитетом ГБУЗ «Морозовская ДГКБ ДЗМ», г. Москва (протокол от 14.11.2019 № 149) и Комитетом по этике научных исследований ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, г. Москва (протокол от 11.08.2022 № 14). Протокол наблюдательного исследования зарегистрирован на международной платформе ClinicalTrials.gov (ClinicalTrials.gov ID: NCT04141657, Unique Protocol ID: 07819001, Official Title: Observational Prospective Multidirectional Study on the Safety of Antimicrobial Pharmacotherapy in Intensive Care Unit (ICU) Children Aged 0–17).

Данная публикация подготовлена в рамках диссертационной работы Власовой А.В., одобренной этическим комитетом ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России.

**Статистическая обработка данных.** Использован пакет компьютерных программ IBM SPSS Statistics v26. Для определения прогностической возможности переменных применяли ROC-анализ. Для сравнения количественных переменных по двум группам при нормальном распределении использовали *t*-критерий Стьюдента. Различия признавали статистически значимыми на уровне значимости  $p < 0,05$ . Для оценки выживаемости применялся метод построения кривых выживаемости Каплана–Мейера.

<sup>6</sup> Сычев Д.А., ред. Полипрагмазия в клинической практике: проблема и решения: учебное пособие для врачей. СПб: Профессия; 2018.

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Проявления гепатотоксичности, ассоциированной с антибиотиками, были выявлены у 19 из 100 детей, включенных в исследование. У 8 детей отмечались отклонения биохимических показателей сыворотки крови, характеризующих функцию печени, без клинических проявлений, а именно признаки закона Хая: активность АЛТ  $\geq 3$  ВПН, но  $< 8$  ВПН и уровень билирубина 2 ВПН (прямой билирубин  $> 35\%$ ), или МНО  $> 1,5$ , активность АЛТ  $\geq 3$  ВПН или уровень фибриногена  $\leq 1,2$  г/л. У 11 пациентов критериями установления ЛИЗ печени явились иктеричность кожных покровов и слизистых на фоне крайней выраженности биохимических отклонений: активность АЛТ  $\geq 8$  ВПН, уровень билирубина  $> 2$  ВПН

(прямой билирубин  $> 35\%$ ), МНО  $> 1,5$ , активность АЛТ  $\geq 3$  ВПН, уровень фибриногена  $\leq 1,2$  г/л.

Распространенность впервые возникшей гепатотоксичности, ассоциированной с применением антибиотиков у детей, составила 12,9 на 100 000 пациентов, а ЛИЗ печени – 7,5 на 100 000 пациентов.

Для определения фенотипа биохимических отклонений у 11 пациентов, имевших ЛИЗ печени, был проведен анализ всех биохимических показателей суммарно в динамике в течение 6 недель от возникновения клинических и (или) лабораторных проявлений (рис. 1).

У 11 пациентов клиническая картина соответствовала идиосинкразическому холестатическому гепатиту. Кожный зуд и желтуха развивались

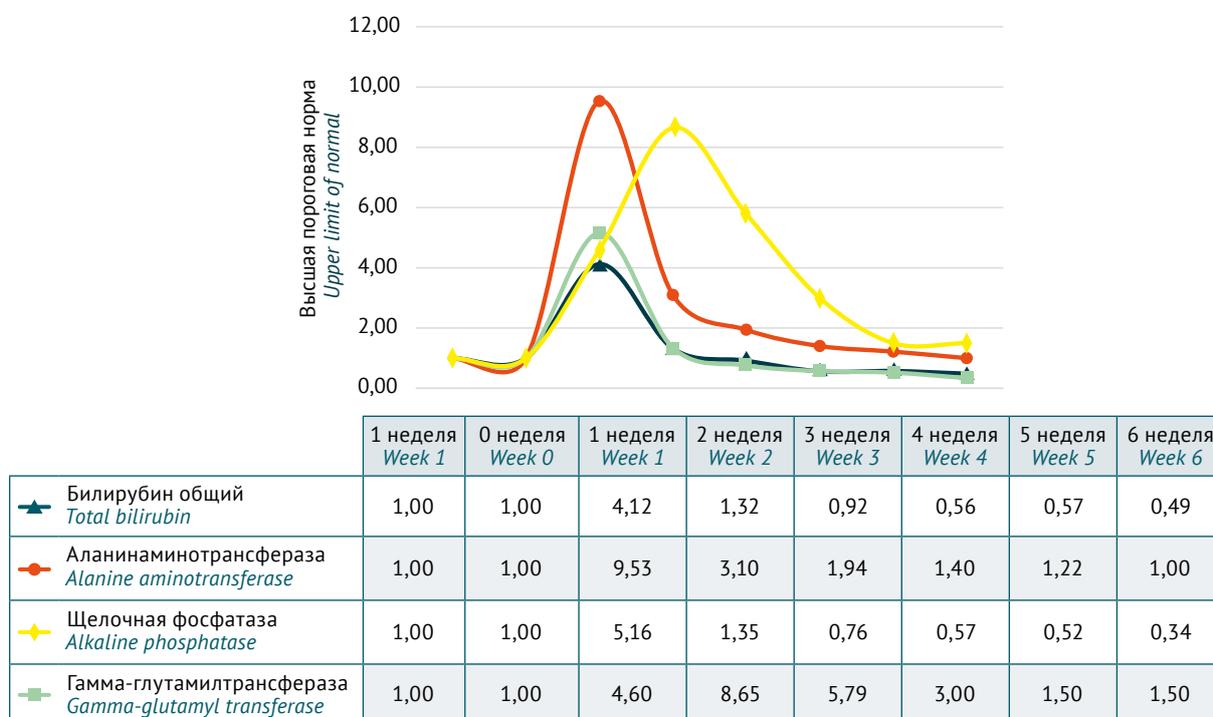


Рисунок подготовлен авторами по собственным данным / The figure is prepared by the authors using their own data

**Рис. 1.** Фенотип идиосинкразического лекарственно-индуцированного поражения печени (на основании данных биохимического анализа крови у 11 пациентов детского возраста в течение 6 нед.). Каждая точка на кривой представляет собой среднее арифметическое значение показателей за каждую неделю от начала клинических проявлений поражения печени в течение последующих 6 нед. у каждого из 11 пациентов. Результаты определения уровня билирубина общего, активностей аланиновой трансаминазы, гамма-глутамилтрансферазы, щелочной фосфатазы представлены в виде количества высших пороговых норм (ВПН). Для билирубина общего принята ВПН 17,1 мкмоль/л

**Fig. 1.** Phenotype of idiosyncratic drug-induced liver injury (DILI) based on the findings of liver function tests conducted in 11 paediatric patients for 6 weeks. Each point on the curves represents an arithmetic mean of the test results obtained for each of 11 paediatric patients every week starting from the clinical manifestation of DILI. Total bilirubin levels and activity values of alanine aminotransferase, alkaline phosphatase, and gamma-glutamyl transferase are shown as multiples of upper limits of normal (xULN). For total bilirubin, the upper limit of normal was considered to be 17  $\mu\text{mol/L}$

у детей через 5–7 сут после начала стартовой комбинированной терапии, включающей меропенем или тигециклин. Отмечалось умеренное повышение активности АЛТ до 10 ВПН, увеличение уровня билирубина до 4,45 ВПН и ЩФ до 5,16 ВПН, наиболее выраженные на первой неделе, а также медленное нарастание активности ГГТ — до 5 ВПН на первой неделе и более заметное ее повышение — до 8,65 ВПН — на второй неделе. У 5 пациентов нарушение функции печени привело к летальному исходу, у 6 пациентов — разрешилось в течение нескольких недель после выявления ЛИЗ печени и отмены подозреваемого антибиотика.

При сравнении фенотипа отклонений биохимических показателей сыворотки крови у детей в проведенном нами исследовании с результатами, полученными у взрослых J.H. Hoofnagle и E.S. Vjörnsson [29], было выявлено, что отличительной особенностью у детей явились менее выраженное повышение уровня билирубина (до 4,45-кратного) по сравнению со взрослыми, у которых уровень билирубина повышался в 10 раз от установленного исследователями уровня 17,1 ммоль/л, и более высокий уровень маркеров холестаза: активность ЩФ 5,16 ВПН и ГГТ от 5 до 8,65 ВПН, что оказалось выше активности ГГТ у взрослых — до 4 ВПН. В целом выявленный у детей фенотип был аналогичен

варианту идиосинкразического поражения печени по типу холестатического гепатита у взрослых на фоне применения цефазолина, описанного исследователями ранее [29]. Полученные нами данные согласовывались с описанием особенностей ЛИЗ печени в педиатрической популяции для подростков [27].

Анализ рисков у 11 детей в критических состояниях с нозокомиальной инфекцией, у которых развивалось тяжелое поражение печени при применении антимикробной и сопутствующей терапии, по сравнению с пациентами, не имевшими поражения печени, показал, что само по себе течение инфекции не повлияло на развитие ЛИЗ печени. Результаты статистической оценки рисков сопутствующей терапии показали, что шансы развития ЛИЗ печени у пациентов с инфекцией при применении НПВП в течение 3 сут и более повышались в 1,12 раза, диуретиков — в 1,02 раза, вазопрессоров — в 0,37 раза, а при регулярном применении антиконвульсантов (при их назначении на амбулаторном этапе и продолжении приема в стационаре) — в 0,58 раза (рис. 2). При проведении статистического анализа не удалось получить достоверные данные о влиянии сочетанного применения антиконвульсантов, вазопрессорной, диуретической терапии и НПВП в течение 3 сут и более на развитие ЛИЗ печени для данной популяции пациентов.

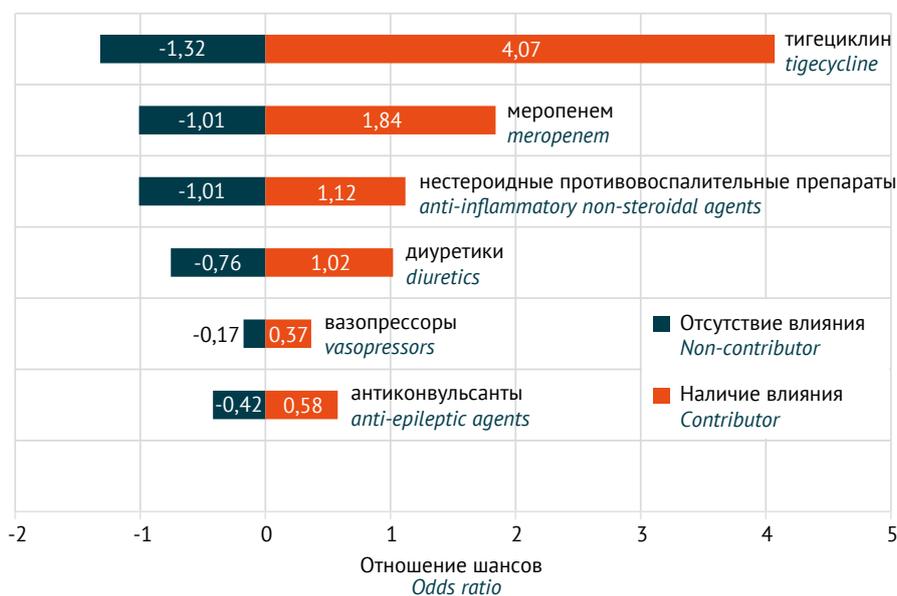


Рисунок подготовлен авторами по собственным данным / The figure is prepared by the authors using their own data

**Рис. 2.** Оценка влияния рисков лекарственной терапии у 11 пациентов детского возраста с идиосинкразическим лекарственно-индуцированным поражением печени

**Fig. 2.** Pharmacotherapy risk assessment in 11 paediatric patients with idiosyncratic drug-induced liver injury

При применении антибактериальных препаратов шансы развития ЛИЗ печени (рис. 2) были более выражены при применении тигециклина (отношение шансов (OR): 4,07; 95% доверительный интервал (CI): 1,32–12,50) и меропенема (OR: 1,84; 95% CI: 1,01–3,36).

В настоящем исследовании описана клиническая картина идиосинкразического холестатического гепатита, ассоциированного с применением тигециклина и меропенема. Схожие результаты для меропенема были получены в 2020 г. в ретроспективном исследовании развития ЛИЗ печени у детей с оценкой 1196 потенциально гепатотоксичных ЛП [36]. По данным анализа медицинской документации исследователи обнаружили связь между развитием ЛИЗ печени и применением 6 антимикробных препаратов (в порядке убывания по уровню значимости отношения шансов): ванкомицин, меропенем, ко-тримоксазол, фузидовая кислота, нистатин и флуконазол.

Синдром билиарной обструкции (так называемый синдром исчезающих желчных протоков) при применении меропенема был впервые описан в 2010 г. [23]. В 2021 г. был описан случай клинически значимого острого повреждения печени при введении меропенема: через 3 сут после начала антибиотикотерапии у пациентки развилось смешанное гепатоцеллюлярное и холестатическое поражение печени с желтухой и кожным зудом. По результатам проведенных диагностических исследований все иные возможные причины холестаза у пациентки были исключены. Было предположено меропенем-ассоциированное развитие ЛИЗ печени. После прекращения введения меропенема были отмечены улучшение состояния пациентки, нормализация активности печеночных ферментов и уровня билирубина.

Гепатотоксические свойства тигециклина подтверждены в исследованиях *in vitro*, однако механизм поражения клеток печени не уточнен [37].

Возможно, выявленные нами особенности фенотипа идиосинкразического холестатического гепатита, ассоциированного с применением тигециклина и меропенема, связаны с тем, что, с одной стороны, объем клеток печени у детей меньше, чем у взрослых [38], с другой – холестаз является защитным механизмом, ограничивающим повреждение клеток печени, и у детей его преобладание над цитолизом становится очевидным. Полученные данные подтверждают защитную роль холестаза при ЛИЗ

печени и перекликаются с полученными ранее в исследовании С. Acevedo и соавт. [39].

## ОГРАНИЧЕНИЯ ИССЛЕДОВАНИЯ

Анализ клинических случаев развития ЛИЗ печени у детей в критических состояниях проведен на уникальной уязвимой группе пациентов малой выборки. Включение пациентов в исследование было сопряжено со значительными сложностями в связи с необходимостью проведения отбора детей с начальными проявлениями синдрома полиорганной недостаточности, когда сохраняется возможность оценки определенности и приоритетности связи ЛП с развитием лекарственного повреждения печени.

Требуются дополнительные исследования для уточнения особенностей течения ЛИЗ печени у амбулаторных пациентов детского возраста. Следует отметить ограничение в настоящем протоколе исследования возможностей сравнения детской популяции, поскольку имеющиеся скудные данные ранее были получены на группе амбулаторных пациентов [36].

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В настоящем наблюдательном исследовании описана клиническая картина идиосинкразического холестатического гепатита, развившегося при применении тигециклина (OR: 4,07; 95% CI: 1,32–12,50) и меропенема (OR: 1,84; 95% CI: 1,01–3,36) у 11 детей в критических состояниях с нозокомиальной инфекцией. Выявлены особенности фенотипа холестатического идиосинкразического поражения печени у детей в критических состояниях по сравнению с подобным состоянием у взрослых, в частности, более низкий уровень билирубина в сыворотке крови при относительно высоких показателях биохимических маркеров холестаза (активность ЩФ и ГГТ) в ответ на введение потенциально гепатотоксичного антибиотика. Можно предположить, что создание условий для выявления группы риска развития ЛИЗ печени у детей в критических состояниях при риск-ориентированном подходе к назначению персонализированной терапии с ограничением применения потенциально гепатотоксичного антибиотика у предрасположенных лиц позволит улучшить результат лечения.

Необходимо проведение дальнейших исследований для выявления фармакогенетических особенностей у пациентов детского возраста с фенотипом холестатического идиосинкразического поражения печени, связанного с применением антибиотиков.

## Литература / References

- Amin MD, Harpavat S, Leung DH. Drug-induced liver injury in children. *Curr Opin Pediatr*. 2015;27(5):625–33. <https://doi.org/10.1097/mop.0000000000000264>
- Lee HH, Ho RH. Interindividual and interethnic variability in drug disposition: polymorphisms in organic anion transporting polypeptide 1B1 (OATP1B1; SLCO1B1). *Br J Clin Pharmacol*. 2017;83(6):1176–84. <https://doi.org/10.1111/bcp.13207>
- Katarey D, Verma S. Drug-induced liver injury. *Clin Med (Lond)*. 2016;16(Suppl. 6):s104–s109. <https://doi.org/10.7861/clinmedicine.16-6-s104>
- Anand AC, Nandi B, Acharya SK, Arora A, Babu S, Bhatra Y, et al. Indian national association for the study of the liver consensus statement on acute liver failure (Part 1): epidemiology, pathogenesis, presentation and prognosis. *J Clin Exp Hepatol*. 2020;10(4):339–76. <https://doi.org/10.1016/j.jceh.2020.04.012>
- Donati M, Motola D, Leone R, Moretti U, Stoppa G, Arzenton E, et al. Liver injury due to amoxicillin vs. amoxicillin/clavulanate: a subgroup analysis of a drug-induced liver injury case-control study in Italy. *J Hepatol Gastroint Dis*. 2017;3(2):1–5. <https://doi.org/10.4172/2475-3181.1000143>
- Teixeira M, Macedo S, Batista T, Martins S, Correia A, Costa Matos L. Flucloxacillin-induced hepatotoxicity-association with HLA-B\*5701. *Rev Assoc Med Bras (1992)*. 2020;66(1):12–7. <https://doi.org/10.1590/1806-9282.66.1.12>
- Yu Y, Mao YM, Chen CW, Chen JJ, Chen J, Cong WM, et al. CSH guidelines for the diagnosis and treatment of drug-induced liver injury. *Hepatol Int*. 2017;11(3):221–41. <https://doi.org/10.1007/s12072-017-9793-2>
- Zhou Y, Yang L, Liao Z, He X, Zhou Y, Guo H. Epidemiology of drug-induced liver injury in China: a systematic analysis of the Chinese literature including 21789 patients. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2013;25(7):825–9. <https://doi.org/10.1097/meg.0b013e32835f6889>
- Sgro C, Clinard F, Ouazir K, Chanay H, Allard C, Guilleminet C, et al. Incidence of drug-induced hepatic injuries: a French population-based study. *Hepatology*. 2002;36(2):451–5. <https://doi.org/10.1053/jhep.2002.34857>
- Pinna AP, Locci G, Furno M, Fanni D, Faa G, Nurchi AM. DILI (drug-induced liver injury) in a 9-month-old infant: a rare case of phenobarbital-induced hepatotoxicity. *J Pediatr Neonatal Individ Med JPNIM*. 2013;2:93–5. <https://doi.org/10.7363/020114>
- Sridharan K, Al Daylami A, Ajjaw R, Al Ajooz HA. Drug-induced liver injury in critically ill children taking antiepileptic drugs: a retrospective study. *Curr Ther Res Clin Exp*. 2020;92:100580. <https://doi.org/10.1016/j.curtheres.2020.100580>
- Andrade RJ, Lucena MI, Fernández MC, Pelaez G, Pachkoria K, García-Ruiz E, et al. Drug-induced liver injury: an analysis of 461 incidences submitted to the Spanish registry over a 10-year period. *Gastroenterology*. 2005;129(2):512–21. <https://doi.org/10.1016/j.gastro.2005.05.006>
- Chalasanani N, Reddy K, Fontana R, Barnhart H, Gu J, Hayashi P, et al. Idiosyncratic drug-induced liver injury in African-Americans is associated with greater morbidity and mortality compared to Caucasians. *Am J Gastroenterol*. 2017;112(9):1382–8. <https://doi.org/10.1038/ajg.2017.215>
- Björnsson ES. Hepatotoxicity of statins and other lipid-lowering agents. *Liver Int*. 2017;37(2):173–8. <https://doi.org/10.1111/liv.13308>
- deLemos AS, Ghabril M, Rockey DC, Gu J, Barnhart HX, Fontana RJ, et al. Amoxicillin-clavulanate-induced liver injury. *Dig Dis Sci*. 2016;61(8):2406–16. <https://doi.org/10.1007/s10620-016-4121-6>
- Iannelli V. 30 most commonly prescribed pediatric medications. 06.06.2023. <https://www.verywellhealth.com/the-30-most-prescribed-drugs-in-pediatrics-2633435>
- Yamaguchi A, Tateishi T, Okano Y, Matuda T, Akimoto Y, Miyoshi T, et al. Higher incidence of elevated body temperature or increased C-reactive protein level in asthmatic children showing transient reduction of theophylline metabolism. *J Clin Pharmacol*. 2000;40(3):284–9. <https://doi.org/10.1177/00912700022008955>
- Pokrajac M, Simić D, Varagić V. Pharmacokinetics of theophylline in hyperthyroid and hypothyroid patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Eur J Clin Pharmacol*. 1987;33(5):483–6. <https://doi.org/10.1007/bf00544240>
- Stephens M, Self T, Lancaster D, Nash T. Hypothyroidism: effect on warfarin anticoagulation. *South Med J*. 1989;82(12):1585–6. PMID: 2595433
- Ersulo TA, Yizengaw MA, Tesfaye BT. Incidence of adverse drug events in patients hospitalized in the medical wards of a teaching referral hospital in Ethiopia: a prospective observational study. *BMC Pharmacol Toxicol*. 2022;23(1):30. <https://doi.org/10.1186/s40360-022-00570-w>
- Kiguba R, Karamagi C, Bird SM. Incidence, risk factors and risk prediction of hospital-acquired suspected adverse drug reactions: a prospective cohort of Ugandan inpatients. *BMJ Open*. 2017;7(1):e010568. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2015-010568>
- Zed PJ, Haughn C, Black KJL, Fitzpatrick EA, Ackroyd-Stolarz S, Murphy NG, et al. Medication-related emergency department visits and hospital admissions in pediatric patients: a qualitative systematic review. *J Pediatr*. 2013;163(2):477–83. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2013.01.042>
- Schumaker AL, Okulicz JF. Meropenem-induced vanishing bile duct syndrome. *Pharmacotherapy*. 2010;30(9):953. <https://doi.org/10.1592/phco.30.9.953>
- Doß S, Blessing C, Haller K, Richter G, Sauer M. Influence of antibiotics on functionality and vi-

- ability of liver cells *in vitro*. *Curr Issues Mol Biol*. 2022;44(10):4639–57.  
<https://doi.org/10.3390/cimb44100317>
25. Li L-M, Chen L, Deng G-H, Tan W-T, Dan Y-J, Wang R-Q, Chen W-S. SLC01B1\*15 haplotype is associated with rifampin-induced liver injury. *Mol Med Rep*. 2012;6(1):75–82.  
<https://doi.org/10.3892/mmr.2012.900>
  26. Ghabril M, Bonkovsky HL, Kum C, Davern T, Haysashi PH, Kleiner DE, et al. Liver injury from tumor necrosis factor- $\alpha$  antagonists: analysis of thirty-four cases. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2013;11(5):558–64.  
<https://doi.org/10.1016/j.cgh.2012.12.025>
  27. Breitskreutz J, Boos J. Paediatric and geriatric drug delivery. *Expert Opin Drug Deliv*. 2007;4(1):37–45.  
<https://doi.org/10.1517/17425247.4.1.37>
  28. Buch S, Schafmayer C, Voelzke H, Seeger M, Miquel JF, Sookoian SC, et al. Loci from a genome-wide analysis of bilirubin levels are associated with gallstone risk and composition. *Gastroenterology*. 2010;139(6):1942–51.  
<https://doi.org/10.1053/j.gastro.2010.09.003>
  29. Hoofnagle JH, Björnsson ES. Drug-induced liver injury – types and phenotypes. *N Engl J Med*. 2019;381(3):264–73.  
<https://doi.org/10.1056/nejmra1816149>
  30. Daly AK, Day CP. Genetic association studies in drug-induced liver injury. *Semin Liver Dis*. 2009;29(4):400–11.  
<https://doi.org/10.1055/s-0029-1240009>
  31. Manolis E, Musuamba FT, Karlsson KE. The European Medicines Agency experience with pediatric dose selection. *J Clin Pharmacol*. 2021;61:S22–S27.  
<https://doi.org/10.1002/jcph.1863>
  32. Власова АВ, Смирнова ЕВ, Горев ВВ, Сычев ДА. Нежелательные реакции детей на антимикробные препараты: ограничения метода спонтанных сообщений и возможности метода глобальных триггеров лекарственно-индуцированных состояний. *Фарматека*. 2023;30(1–2):18–31.  
 Vlasova AV, Smirnova EV, Gorev VV, Sychev DA. Adverse reactions in children to antimicrobials: limitations of the spontaneous reporting method and the possibilities of the global trigger method for drug-induced conditions. *Pharmateca*. 2023;30(1–2):18–31 (In Russ.).  
<https://doi.org/10.18565/pharmateca.2023.1-2.18-31>
  33. Classen DC, Resar R, Griffin F, Federico F, Frankel T, Kimmel N, et al. 'Global Trigger Tool' shows that adverse events in hospitals may be ten times greater than previously measured. *Health Aff (Millwood)*. 2011;30(4):581–9.  
<https://doi.org/10.1377/hlthaff.2011.0190>
  34. Иващенко ДВ, Буромская НИ, Савченко ЛМ, Шевченко ЮС, Сычев ДА. Значение метода глобальных триггеров для выявления неблагоприятных событий, связанных с оказанием медицинской помощи в педиатрии. *Медицинский совет*. 2018;(17):56–65.  
 Ivashchenko DV, Buromskaya NI, Savchenko LM, Shevchenko YuS, Sychev DA. Global Trigger Tool value for revealing of unwanted events related to medical care in pediatrics. *Medicinal Council*. 2018;(17):56–65 (In Russ.).  
<https://doi.org/10.21518/2079-701X-2018-17-56-65>
  35. Johnson AD, Kavousi M, Smith AV, Chen M-H, Dehghan A, Aspelund T, et al. Genome-wide association meta-analysis for total serum bilirubin levels. *Hum Mol Genet*. 2009;18(14):2700–10.  
<https://doi.org/10.1093/hmg/ddp202>
  36. Yu Y, Nie X, Song Z, Xie Y, Zhang X, Du Z, et al. Signal detection of potentially drug-induced liver injury in children using electronic health records. *Front Pediatr*. 2020;8:171.  
<https://doi.org/10.3389/fped.2020.00171>
  37. Jiang T, Huang X, Liu Q, Feng H, Huang Y, Lin J, et al. Risk factors for tigecycline-associated hepatotoxicity in patients in the intensive care units of 2 tertiary hospitals: a retrospective study. *J Clin Pharmacol*. 2022;62(11):1426–34.  
<https://doi.org/10.1002/jcph.2099>
  38. Ghanem CI, Gómez PC, Arana MC, Perassolo M, Ruiz ML, Villanueva SS, et al. Effect of acetaminophen on expression and activity of rat liver multidrug resistance-associated protein 2 and P-glycoprotein. *Biochem Pharmacol*. 2004;68(4):791–8.  
<https://doi.org/10.1016/j.bcp.2004.05.014>
  39. Acevedo C, Bengochea L, Tchercansky DM, Ouviaña G, Perazzo JC, Lago N, et al. Cholestasis as a liver protective factor in paracetamol acute overdose. *Gen Pharmacol*. 1995;26(7):1619–24.  
[https://doi.org/10.1016/0306-3623\(95\)00061-5](https://doi.org/10.1016/0306-3623(95)00061-5)

**Вклад авторов.** Все авторы подтверждают соответствие своего авторства критериям ICMJE. Наибольший вклад распределен следующим образом: *А.В. Власова* – концепция и дизайн исследования, сбор и обработка материала, анализ данных литературы, формулировка выводов, написание и редактирование текста рукописи; *Ю.Ф. Шубина* – сбор и обработка данных медицинской документации, проведение статистического анализа, редактирование текста рукописи; *Д.А. Сычев* – формулировка выводов, утверждение окончательного варианта рукописи для публикации.

**Authors' contributions.** All the authors confirm that they meet the ICMJE criteria for authorship. The most significant contributions were as follows. *Anna V. Vlasova* conceptualised and designed the study, collected and processed the material, analysed literature data, formulated the conclusions, drafted and edited the manuscript. *Yuliya F. Shubina* collected and processed medical records, conducted the statistical analysis, and edited the manuscript. *Dmitry A. Sychev* formulated the conclusions and approved the final version of the manuscript for publication.

**Соответствие принципам этики.** Проведение наблюдательного исследования одобрено локальным этическим комитетом ГБУЗ «Морозовская ДГКБ ДЗМ», г. Москва (протокол от 14.11.2019 № 149) и Комитетом по этике научных исследований ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, г. Москва (протокол от 11.08.2022 № 14). Протокол наблюдательного исследования зарегистрирован на международной платформе ClinicalTrials.gov (ClinicalTrials.gov ID: NCT04141657, Unique Protocol ID: 07819001, Official Title: Observational Prospective Multidirectional Study on the Safety of Antimicrobial Pharmacotherapy in Intensive Care Unit (ICU) Children Aged 0–17).

**Благодарности.** Авторы выражают признательность сотрудникам отделений, где проводился набор пациентов в исследование, и персонально заведующим отделениями д-ру мед. наук А.В. Харьковину, Д.В. Горохову, д-ру мед. наук М.А. Абрамяну.

**Ethics approval.** The observational clinical study protocol was approved by the local ethics committee of the Morozov Children's City Clinical Hospital in Moscow (meeting minutes No. 149 of 14 November 2019) and the Research Ethics Committee of the Russian Medical Academy of Continuous Professional Education in Moscow (meeting minutes No. 14 of 11 August 2022). The study protocol is registered at ClinicalTrials.gov (ClinicalTrials.gov ID: NCT04141657, Unique Protocol ID: 07819001, Official Title: Observational Prospective Multidirectional Study on the Safety of Antimicrobial Pharmacotherapy in Intensive Care Unit (ICU) Children Aged 0–17).

**Acknowledgments.** The authors express their gratitude to the staff of the departments that recruited patients and personally to the heads of these departments, A.V. Kharkin, Dr. Sci. (Med.), D.V. Gorokhov, and M.A. Abramyan, Dr. Sci. (Med.).

## ОБ АВТОРАХ / AUTHORS

**Власова Анна Викторовна**, канд. мед. наук, доцент  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5272-2070>

**Шубина Юлия Федоровна**, канд. мед. наук, доцент  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8661-3817>

**Сычев Дмитрий Алексеевич**, академик РАН, д-р мед. наук, профессор  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4496-3680>

*Поступила 05.07.2023*

*После доработки 27.09.2023*

*Принята к публикации 17.11.2023*

*Online first 02.12.2023*

**Anna V. Vlasova**, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5272-2070>

**Yuliya F. Shubina**, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8661-3817>

**Dmitry A. Sychev**, Academician of the Russian Academy of Sciences, Dr. Sci. (Med.), Professor  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4496-3680>

*Received 5 July 2023*

*Revised 27 September 2023*

*Accepted 17 November 2023*

*Online first 02 December 2023*

УДК 615.03:615.065:615.33  
<https://doi.org/10.30895/2312-7821-2024-392>



Оригинальная статья | Original article

# Фармакогенетические предикторы лекарственного поражения печени, ассоциированного с антибиотиками у детей: результаты наблюдательного исследования

А.В. Власова<sup>1,2,✉</sup>, Ю.Ф. Шубина<sup>1</sup>, И.Р. Газиев<sup>1</sup>, Д.А. Сычев<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Морозовская детская городская клиническая больница Департамента здравоохранения города Москвы», 4-й Добрынинский пер., д. 1/9, Москва, 119049, Российская Федерация

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

✉ Власова Анна Викторовна [annavlasova75@mail.ru](mailto:annavlasova75@mail.ru)

## РЕЗЮМЕ

**ВВЕДЕНИЕ.** Механизмы развития лекарственно-индуцированного заболевания (ЛИЗ) печени у детей, ассоциированного с применением антибиотиков, в настоящее время изучены недостаточно. Наличие у пациентов определенных генотипов повышает вероятность развития ЛИЗ печени, в связи с чем актуальной задачей является выявление у детей ассоциированных с этим заболеванием фармакогенетических маркеров.

**ЦЕЛЬ.** Выявление фармакогенетических биомаркеров при впервые возникающем лекарственном поражении печени у детей, связанном с применением тигециклина и меропенема.

**МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ.** В проспективном наблюдательном исследовании в ГБУЗ «Морозовская ДГКБ ДЗМ» в период с 01.02.2020 по 01.09.2021 оценена частота и изучена структура нежелательных реакций (НР), связанных с применением антибиотиков, у 100 детей в возрасте от 0 до 17 лет (44 мальчика, 56 девочек) в критических состояниях. Пациентам, у которых были выявлены НР ( $n=30$ ), проведено фармакогенетическое тестирование для изучения возможного механизма их развития. ДНК выделяли из соскоба буккального эпителия с помощью панели iPLEX Pro PGx (Agena Bioscience) в модификации «VeriDose® Core Panel». Исследовано 68 однонуклеотидных полиморфизмов (single nucleotide polymorphisms, SNPs) и коротких инсерционно-делеционных полиморфизмов (short insertions and deletions, INDELs), включавших в себя 5 анализов вариаций числа копий (copy number variant, CNV).

**РЕЗУЛЬТАТЫ.** Шансы развития ЛИЗ печени, ассоциированного с применением меропенема и тигециклина, были выше у носителей гомозиготного генотипа цитохрома *CYP3A5\*3/\*3* (ОШ: 12,6; 95% ДИ: 1,9–79,4,  $r=6,54$ ,  $p=0,011$ ) по сравнению с пациентами с гетерозиготным генотипом *CYP3A5\*1A/\*3*. В отсутствие гетерозиготного генотипа *CYP3A5\*1A/\*3* шансы развития ЛИЗ печени на фоне применения меропенема и тигециклина были еще более высокими (ОШ: 17,14; 95% ДИ: 1,79–16,3,  $r=6,24$ ,  $p=0,013$ ). Точность прогностического значения выявления генотипа *CYP3A5\*3/\*3* для прогнозирования риска развития ЛИЗ печени, ассоциированного с применением этих антибиотиков, составила 76,7%, чувствительность – 82% и специфичность – 74%. У детей с ЛИЗ печени на фоне применения меропенема и тигециклина чаще, чем у детей с иными НР, выявлялось гетерозиготное носительство полиморфизма rs4149056 генотипа *SLCO1B1\*1/\*5* ( $r=9,8$ ,  $p=0,002$ ).

**ВЫВОДЫ.** Показана прогностическая значимость выявления гомозиготного генотипа цитохрома *CYP3A5\*3/\*3* как индикатора потенциального риска развития ЛИЗ печени, ассоциированного с применением меропенема и тигециклина у детей в критических состояниях.

Исследование зарегистрировано на платформе ClinicalTrials.gov, идентификатор NCT04141657, дата регистрации 24.10.2019.

© А.В. Власова, Ю.Ф. Шубина, И.Р. Газиев, Д.А. Сычев, 2024

**Ключевые слова:** педиатрия; антибиотики; тигециклин; меропенем; лекарственно-индуцированные заболевания печени; нежелательные реакции; фармакогенетика; *CYP3A5*; *SLCO1B1*

**Для цитирования:** Власова А.В., Шубина Ю.Ф., Газиев И.Р., Сычев Д.А. Фармакогенетические предикторы лекарственного поражения печени, ассоциированного с антибиотиками у детей: результаты наблюдательного исследования. *Безопасность и риск фармакотерапии*. 2024;12(2):167–177. <https://doi.org/10.30895/2312-7821-2024-392>

**Финансирование.** Работа выполнена без спонсорской поддержки.

**Потенциальный конфликт интересов.** Д.А. Сычев – член редколлегии журнала «Безопасность и риск фармакотерапии» с 2019 г. Остальные авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

## Pharmacogenomic Predictors of Antibiotic-Associated Drug-Induced Liver Injury in Critically Ill Children: Observational Study Results

Anna V. Vlasova<sup>1,2,✉</sup>, Yuliya F. Shubina<sup>1</sup>, Ivan R. Gaziev<sup>1</sup>, Dmitry A. Sychev<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Morozov Children's City Clinical Hospital,  
1/9 4th Dobryninsky Ln., Moscow 119049, Russian Federation

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

✉ Anna V. Vlasova [annavlasova75@mail.ru](mailto:annavlasova75@mail.ru)

### ABSTRACT

**INTRODUCTION.** The pathogenesis of antibiotic-associated drug-induced liver injury (DILI) in children has not been fully elucidated to date. Certain genotypes in patients increase the probability of developing DILI. Therefore, the identification of pharmacogenetic markers associated with DILI in children is essential.

**AIM.** This study aimed to identify pharmacogenetic biomarkers of new-onset DILI associated with tigecycline and meropenem in children.

**MATERIALS AND METHODS.** This prospective observational study was conducted in the Morozov Children's City Clinical Hospital from 1 February 2020 to 1 September 2021. The study analysed the incidence and types of antibiotic-associated adverse drug reactions (ADRs) in 100 critically ill children aged 0 to 17 years (44 boys and 56 girls). Pharmacogenetic testing was performed in children with ADRs ( $n=30$ ) to identify potential mechanisms involved in the development of their ADRs. The authors isolated and tested DNA from buccal epithelium swabs using the Agena Bioscience iPLEX® PGx Pro-based VeriDose® Core Panel covering 68 single nucleotide polymorphisms (SNPs) or short insertions and deletions (INDELs) and 5 copy number variants (CNVs).

**RESULTS.** The odds of developing DILI associated with meropenem and tigecycline were higher in carriers of the homozygous cytochrome genotype *CYP3A5\*3/\*3* (OR: 12.6; 95% CI: 1.9–79.4,  $r=6.54$ ,  $p=0.011$ ) than in patients with the heterozygous genotype *CYP3A5\*1A/\*3*. The odds were even higher in patients not carrying the *CYP3A5\*1A/\*3* genotype (OR: 17.14; 95% CI: 1.79–16.3,  $r=6.24$ ,  $p=0.013$ ). The detection of the *CYP3A5\*3/\*3* genotype had a prognostic accuracy of 76.7%, a sensitivity of 82%, and a specificity of 74% in predicting the risk of DILI associated with meropenem and tigecycline. Moreover, children with DILI carried the heterozygous genotype *SLCO1B1\*1/\*5* (rs4149056 polymorphism) more often than children with other adverse reactions associated with meropenem and tigecycline ( $r=9.8$ ,  $p=0.002$ ).

**CONCLUSION.** The results of this study prove the prognostic significance of the homozygous cytochrome genotype *CYP3A5\*3/\*3* as an indicator of a potential risk for developing DILI associated with meropenem and tigecycline in children in critical conditions.

The study was registered at ClinicalTrials.gov under No. NCT04141657 on 24 October 2019.

**Keywords:** paediatrics; antibiotics; tigecycline; meropenem; drug-induced liver disease; adverse drug reactions; pharmacogenetics; *CYP3A5*; *SLCO1B1*

**For citation:** Vlasova A.V., Shubina Yu.F., Gaziev I.R., Sychev D.A. Pharmacogenomic predictors of antibiotic-associated drug-induced liver injury in critically ill children: observational study results. *Safety and Risk of Pharmacotherapy*. 2024;12(2):167–177. <https://doi.org/10.30895/2312-7821-2024-392>

**Funding.** The study was performed without external funding.

**Disclosure.** Dmitry A. Sychev has been a member of the Editorial Board of *Safety and Risk of Pharmacotherapy* since 2019. The other authors declare no conflict of interest.

## ВВЕДЕНИЕ

Лекарственно-индуцированное заболевание (ЛИЗ) печени при проведении антибиотикотерапии является самой частой нежелательной реакцией (НР), но механизм его развития окончательно не установлен [1, 2]. По итогам 30 лет исследований фармакокинетики антибиотиков появились доказательства необходимости проведения фармакогенетических исследований при их применении [3]. Предполагается, что наличие у пациентов некоторых генотипов повышает вероятность развития ЛИЗ печени. Так, было показано, что присутствие генотипа HLA B\*5701 генов системы человеческих лейкоцитарных антигенов (human leukocyte antigens, HLA) в 80,6 раза повышает риск развития ЛИЗ, вызванного флуллоксациллином, а отсутствие данного гаплотипа HLA имеет 88% отрицательную прогностическую значимость [4, 5]. Следует отметить, что особенности фармакогенетических показателей, способных повлиять на развитие ЛИЗ печени, недостаточно изучены [6, 7]. Влияние генотипа HLA на шансы развития ЛИЗ печени у детей, в отличие от взрослых, не было очевидным [8]. Получены противоречивые данные о значимости гетерозиготного носительства аллеля *SLCO1B1*\*5 в развитии флуллоксациллин- и ко-амоксциллин-индуцированного поражения печени у детей [9].

Ранее нами была описана клиническая картина холестатического идиосинкразического поражения печени, связанного с применением антибиотиков у детей в критических состояниях: шансы развития впервые возникающего ЛИЗ печени были более высокими при применении тигециклина (отношение шансов (ОШ): 4,07; 95% доверительный интервал (ДИ): 1,32–12,50) и меропенема (ОШ: 1,84; 95% ДИ: 1,01–3,36), чем при применении других препаратов [10]. Поэтому поиск фармакогенетических биомаркеров, ассоциированных с риском развития ЛИЗ печени на фоне антибиотикотерапии у детей, является актуальной проблемой.

**Цель работы** – выявление фармакогенетических биомаркеров при впервые возникающем лекарственном поражении печени у детей, связанном с применением тигециклина и меропенема.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В проспективном наблюдательном исследовании, проводившемся в ГБУЗ «Морозовская ДГКБ ДЗМ», оценена частота и изучена структура НР, ассоциированных с применением антибиотиков у 100 детей (44 мальчика, 56 девочек) в возрасте от 0 до 17 лет включительно в критическом состоянии с нозокомиальной инфекцией. Средний возраст детей составил  $5,36 \pm 5,50$  года, значимых различий по полу и возрасту не отмечено. Период проведения исследования – с 01.02.2020 по 01.09.2021, при этом с 20.02.2020 до 30.11.2020 на время приема стационаром пациентов с новой коронавирусной инфекцией COVID-19 набор пациентов в исследование был приостановлен.

Включение пациентов в исследование проводилось на момент развития инфекции, при этом у 81 ребенка инфекция манифестировала во время пребывания в отделении реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) на фоне течения основного заболевания или состояния после оперативного вмешательства, у 19 детей инфекция, вызванная резистентными возбудителями, стала причиной госпитализации в ОРИТ.

Критериями включения пациентов в исследование были наличие:

1) инфекции с факторами риска полирезистентных возбудителей – типы II–IV при стратификации по СКАТ<sup>1</sup>;

2) симптомокомплекса по критериям соответствия нозокомиальной инфекции, определенной, вероятной или возможной на основе микробиологических данных по определению Центров по контролю и профилактике заболеваний США (Centers for Disease Control and

<sup>1</sup> Яковлев СВ, Брико НИ, Сидоренко СВ, Проценко ДН. Программа СКАТ (Стратегия Контроля Антимикробной Терапии) при оказании стационарной медицинской помощи: Российские клинические рекомендации. М.: Перо; 2018.

Prevention, CDC)<sup>2</sup> и Европейского центра профилактики и контроля заболеваний (European Centre for Disease Prevention and Control, ECDC)<sup>3</sup>;

3) положительных результатов микробиологического исследования биологического материала с выделением этиологически значимого микроорганизма с высоковероятным нозокомальным происхождением;

4) применение антибиотиков меропенем и тигециклин.

Критерии не включения в исследование: наличие новой коронавирусной инфекции COVID-19; наличие онкологических заболеваний; внебольничные инфекции без факторов риска полирезистентных возбудителей – тип I при стратификации по SKAT; терминальные стадии недостаточности органов и систем как конкурирующие с инфекцией за основной диагноз или состояние. Другие критерии исключения: дети, находящиеся под опекой.

Предыдущая/сопутствующая терапия при включении в исследование не учитывалась.

Все пациенты имели показания к применению антимикробных препаратов в соответствии с установленными критериями соответствия стандартному случаю определения нозокомальной инфекции, вызванной резистентными микроорганизмами, по критериям CDC и ECDC<sup>4</sup>.

**Оценочные процедуры в рамках проспективного наблюдательного протокола.** Основой протокола оценочных процедур настоящего исследования безопасности фармакотерапии у детей явились руководящие принципы Европейского агентства по лекарственным средствам (European Medicines Agency, EMA) по определению целей, дизайна исследований и методических инструментов для выбора педиатрической дозы [11].

Для выявления и анализа проявлений ЛИЗ печени для всех включенных пациентов в рамках проспективного наблюдательного протокола был использован метод глобальных триггеров (ГТ) (Global Trigger Tool), разработанный в Институте усовершенствования здравоохранения (Institute for Healthcare Improvement, IHI) [12–14].

Триггеры, потребовавшие усиленного мониторинга и дифференциальной диагностики: аланиновая трансаминаза (АЛТ)  $\geq 3$  высших пороговых норм (ВПН), но менее  $\leq 8$  ВПН; билирубин  $\geq 2$  ВПН (или более 35% от уровня прямого билирубина); международное нормализованное

отношение (МНО)  $\geq 1,5$ ; фибриноген  $\leq 1,2$  г/л; заместительная почечная терапия; судорожный синдром, возникший впервые в жизни; увеличение интервала QT или QTc (корригированного интервала QT)  $\geq 25\%$ . Триггеры, потребовавшие отмены предполагаемого значимого препарата: QTc  $\geq 600$  мс или увеличение интервала QT или QTc на 50% и более; симптомы поражения печени или гиперчувствительность; АЛТ  $\geq 8$  ВПН; закон Хая: АЛТ  $\geq 3$  ВПН и билирубин  $\geq 2$  ВПН ( $>35\%$  прямой) или МНО  $>1,5$  [13, 15, 16].

Биохимические исследования выполнены на автоматическом биохимическом анализаторе серии AU 5800 производства Beckman Coulter, США, с использованием реагентов и расходных материалов того же производителя.

Материалом исследования полиморфизмов генов являлась ДНК, выделенная из соскоба буккального эпителия. Изучение полиморфизмов проведено с использованием панели iPLEX Pro PGx (Agena Bioscience) в модификации «VeriDose® Core Panel», позволяющей провести детекцию наиболее релевантных вариантов в основных генах *ABCB1*, *CYP1A2*, *CYP2B6*, *CYP2C19*, *CYP2D6*, *CYP3A4*, *CYP3A5*, *DRD2*, *F2*, *F5*, *GLP1R*, *MTHFR*, *OPRM1*, *PNPLA5*, *SLCO1B1*, *SULT4A1*, *VKORC1*, участвующих в путях метаболизма как антимикробных препаратов, так и других лекарственных средств, широко применяемых для сопутствующей терапии. Панель предоставляет информацию о 68 однонуклеотидных полиморфизмах (Single Nucleotide Polymorphisms, SNPs) и коротких инсерционно-делеционных полиморфизмах (short insertions and deletions, INDELS), включавших в себя 5 анализов вариаций числа копий (copy number variant, CNV).

**Этическая экспертиза.** На первоначальном этапе планирования исследования в 2019 г. был сформирован протокол на платформе ClinicalTrials.gov ID: NCT04141657, Unique Protocol ID: 07819001. Протокол наблюдательного клинического исследования одобрен локальным независимым этическим комитетом (ЛНЭК) ГБУЗ «Морозовская ДГКБ ДЗМ».

**Статистическая обработка данных.**

Для установления значимости параметров как предикторов безопасности фармакотерапии применялись методы параметрической и непараметрической статистики. Для проведения статистической обработки результатов исследования использован пакет компьютерных программ IBM SPSS Statistics v26. Оценку различий

<sup>2</sup> <https://www.cdc.gov/hai/vap/vap.html>

<sup>3</sup> <https://www.ecdc.europa.eu/en/search?s=VAP>

в группах проводили методами непараметрической статистики. При анализе были использованы непараметрические критерии  $\chi^2$  Пирсона, изучение отношения шансов. Носители разных аллелей полиморфных вариантов были разбиты на две группы: гомозиготы «дикого» типа и носители полиморфного аллеля в гомо- и гетерозиготном состоянии. Распределение частот генотипов в исследуемых группах оценивалось на соответствие равновесию Харди–Вайнберга ( $p > 0,05$ ).

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Проявления НР на фоне применения антибиотиков были выявлены у 30 из 100 детей, включенных в исследование. Пациенты с НР были распределены на подгруппы: подгруппа 1 – «ЛИЗ печени» ( $n=11$ ); подгруппа 2 – «иные НР» ( $n=19$ ). Более подробно характеристика всех НР была нами представлена ранее [13].

Подгруппа 1 «ЛИЗ печени» включала 11 пациентов, критериями ЛИЗ печени были иктеричность кожных покровов и слизистых оболочек на фоне крайней выраженности биохимических признаков закона Хая [16]: активность АЛТ  $\geq 8$  ВПН, уровень билирубина более 2 ВПН ( $>35\%$  прямой), МНО  $>1,5$ , уровень фибриногена  $\leq 1,2$  г/л. Клиническая картина у этих 11 детей соответствовала идиосинкразическому холестатическому гепатиту – ЛИЗ печени. В данной группе ЛИЗ печени ассоциировалось с применением тигециклина (ОШ: 4,07; 95% ДИ: 1,32–12,50) и меропенемом (ОШ: 1,84; 95% ДИ: 1,01–3,36). ЛИЗ печени сопровождалось развитием летального исхода у 5 пациентов или разрешилось у 6 пациентов в течение нескольких недель после появления [13].

Подгруппа 2 «иные НР» состояла из 19 пациентов. У 8 из этих детей были выявлены отклонения биохимических показателей крови (повышение уровней креатинина и цистатина С) без клинических проявлений нарушения функции печени, у 3 – нефротоксичность. Клинические проявления НР со стороны сердечно-сосудистой системы были зарегистрированы у 2 детей, желудочно-кишечного тракта – у 2 детей, нейротоксические и гематологические отклонения (эозинофилия) – у 2 детей. Ассоциации развития НР с применением конкретных антибиотиков или препаратов для сопутствующей терапией у пациентов в данной подгруппе выявлено не было. Развитие иных НР сопровождалось

летальным исходом у 7 пациентов, выздоровлением – у 12.

На следующем этапе было изучено влияние фармакогенетических маркеров на реализацию ЛИЗ печени, ассоциированного с антибиотиками, для чего провели анализ шансов развития ЛИЗ печени у 30 пациентов, у которых были выявлены НР на фоне применения антибиотиков (табл. 1). Частота встречаемости аллелей генов в системе транспортеров и некоторых важных молекул соответствовала закону Харди–Вайнберга.

У детей – носителей аллелей цитохрома P-450 (таблица 2 «Носительство фармакогенетических маркеров панели iPLEX Pro PGx (Agena Bioscience) для цитохрома P-450 у детей, у которых были выявлены нежелательные реакции при применении антибиотиков (количество пациентов  $n=30$ )», опубликована на сайте журнала<sup>4</sup>) наименьшую долю в исследуемой популяции составили носители минорных аллелей изофермента CYP2D6 – 5 (16,7%) пациентов, наибольшую – носители полиморфизмов генов изофермента CYP3A5 – 30 (100%) пациентов, CYP2B6 – 29 (97%) пациентов, CYP1A2 – 28 пациентов (94%) и CYP3A4 – 26 (86%) пациентов (рис. 1).

Результаты исследования фармакогенетических маркеров с целью выявления их влияния на развитие ЛИЗ печени, ассоциированного с применением меропенема и тигециклина, представлены в таблицах 2–4. Шансы развития ЛИЗ печени, ассоциированного с меропенемом и тигециклином, были выше у носителей гомозиготного генотипа цитохрома CYP3A5\*3/\*3 (ОШ: 12,6; 95% ДИ: 1,9–79,4, коэффициент корреляции  $r=6,54$ , уровень значимости  $p=0,011$ ) по сравнению с пациентами с гетерозиготным генотипом CYP3A5\*1A/\*3 (табл. 3). В отсутствие гетерозиготного генотипа CYP3A5\*1A/\*3 шансы развития УЛИЗ печени, ассоциированного с меропенемом и тигециклином, были еще более высокими (ОШ: 17,14; 95% ДИ: 1,79–16,3,  $r=6,24$ ,  $p=0,013$ ).

Точность прогностического значения детекции генотипа CYP3A5\*3/\*3 для прогнозирования риска развития ЛИЗ печени, ассоциированного с меропенемом и тигециклином, составила 76,7%, чувствительность – 82% и специфичность – 74%.

У детей с ЛИЗ печени по сравнению с пациентами, у которых развились иные НР, чаще выявлялось гетерозиготное носительство полиморфизма

<sup>4</sup> <https://doi.org/10.30895/2312-7821-2024-392-tabl2>

**Таблица 1.** Носительство фармакогенетических маркеров панели iPLEX Pro PGx (Agena Bioscience) у детей, у которых были выявлены нежелательные реакции при применении антибиотиков, и оценка на соответствие равновесию Харди–Вайнберга (количество пациентов  $n=30$ )

**Table 1.** Carriage of pharmacogenetic markers of the iPLEX Pro PGx panel (Agena Bioscience) in children who had antibiotic-associated adverse drug reactions, with Hardy–Weinberg equilibrium assessment (number of patients  $n=30$ )

Полиморфизм <i>Polymorphism</i>	Генотип <i>Genotype</i>	Количество носителей генотипа, чел. <i>Number of carriers, pers</i>	Частота генотипа, % <i>Genotype prevalence, %</i>	Равновесие Харди–Вайнберга <i>Hardy–Weinberg equilibrium</i>	
				Критерий $\chi^2$ Пирсона <i>Pearson's <math>\chi^2</math></i>	Уровень значимости $p$ <i>Significance level, p</i>
ABCB1 rs1045642	AA	11	38	2,6	0,26
	AG	10	34		
	GG	8	28		
COMT rs4680	A/A	6	20	0,5	0,7
	A/G	17	57		
	G/G	7	23		
DRD2 rs1800497	WT/WT	20	67	0,5	1,2
	Taq1A/WT	10	33		
F2 rs1799963	WT/WT	28	93	0,03	0,9
	G20210/WT	2	7		
F5 rs6025	WT/WT	27	90	0,08	0,9
	R506Q/WT	3	10		
GLP1R rs1042044	A/A	6	21	0,017	0,9
	A/C	14	48		
	C/C	9	31		
GLP1R rs6923761	G/G	13	43	0,89	0,63
	A/G	17	57		
GLP1R rs2300615	T/T	18	62	1,59	0,45
	G/T	11	38		
MTHFR rs1801133	G/G	19	66	1,26	0,53
	A/G	10	34		
MTHFR rs1801131	T/T	18	60	0,14	0,93
	G/T	10	33		
	G/G	2	7		
OPRM1 rs1799971	A/A	23	77	0,52	0,77
	A/G	7	23		
PNPLA5 rs5764010	C/C	23	77	0,52	0,77
	C/T	7	23		
SLCO1B1 rs4149056	*1/*1	24	80	0,37	0,83
	*1/*5	6	20		
SULT4A1 rs763120	T/T	22	76	0,55	0,76
	C/T	7	24		
VKORC1 rs9923231	*1/*3	18	62	1,77	0,41
	*1/*2	8	28		
	*2/*3	3	10		

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

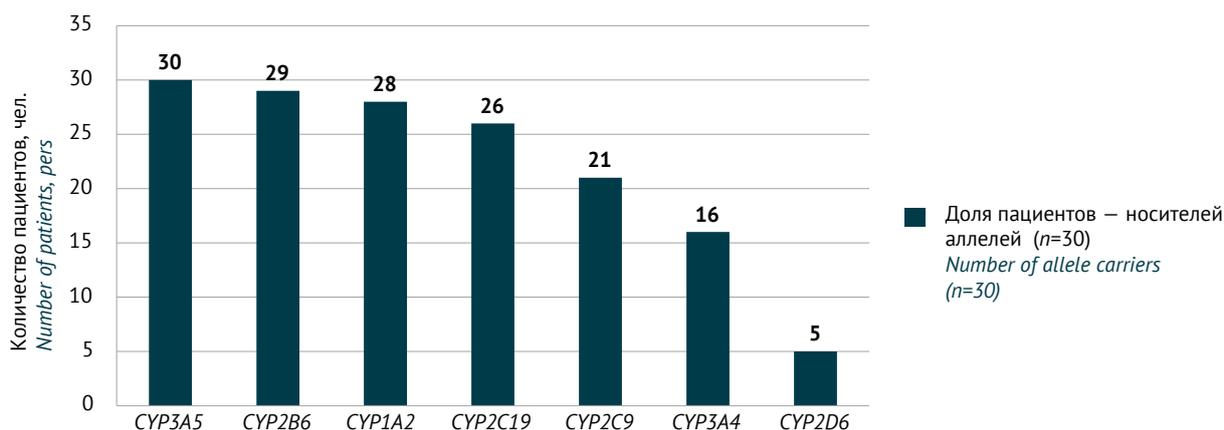


Рисунок подготовлен авторами по собственным данным / The figure is prepared by the authors using their own data

**Рис. 1.** Полиморфизмы цитохрома P-450 у детей, у которых были выявлены нежелательные реакции при применении антибиотиков (количество пациентов  $n=30$ )

**Fig. 1.** Cytochrome P450 polymorphisms in children who had antibiotic-associated adverse drug reactions (number of patients  $n=30$ )

rs4149056 генотипа *SLCO1B1*\*1/\*5 ( $r=9,8$ ,  $p=0,002$ ), однако оценка рисков была невозможна, поскольку в подгруппе пациентов с иными НР не было ни одного носителя данного генотипа (табл. 4). Требуется дополнительные исследования.

В подгруппе пациентов, у которых развились ЛИЗ печени ( $n=11$ ), по сравнению с подгруппой пациентов с иными НР ( $n=19$ ), для носителей аллелей генотипов транспортера ни один из полиморфизмов генов *ABCB1*, *COMT*, *DRD2*, *F2*, *F5*, *MTHFR*, *OPRM1*, *PNPLA5*, *SULT4A1*, *VKORC1* значимого влияния на развитие лекарственно-индуцированных состояний не показал (табл. 5).

## ОБСУЖДЕНИЕ

Выявлена прогностическая значимость как индикатора гомозиготного генотипа цитохрома *CYP3A*\*3/\*3 потенциальной группы риска развития ЛИЗ печени, ассоциированного с применением меропенема и тигециклина у детей в критических состояниях. Высокий риск развития ЛИЗ печени при наличии данного генотипа, по-видимому, может быть обусловлен дополнительным фактором – отсутствием экспрессии в тканях печени *CYP3A5*, основного цитохрома, участвующего с самым значимым вкладом (до 50%) в процессе инактивации лекарственных препаратов [17]. Ранее исследователями было показано влияние экспрессии гомозиготного полиморфизма у носителей *CYP3A5*\*3/\*3 на способность печени к окислительному метаболизму ксенобиотиков у онкологических пациентов.

Так, у детей с нейробластомой было выявлено 4,3-кратное увеличение риска смерти для гомозиготных носителей *CYP3A5*\*3/\*3 по сравнению с гетерозиготными или носителями дикого типа и высказаны предположения о серьезных ограничениях в инактивации лекарственных препаратов как причины увеличения рисков неблагоприятного исхода у детей [18].

Важным моментом является также выявление гетерозиготного носительства полиморфизма rs4149056 генотипа *SLCO1B1*\*1/\*5 у детей в подгруппе с ЛИЗ печени, тогда как в подгруппе у детей с развитием иных НР генотип *SLCO1B1*\*1/\*5 отсутствовал. Однако оценка рисков в этом случае была невозможна, так как в подгруппе пациентов с иными НР не было ни одного носителя данного генотипа. Имеются предположения, что изменения в структуре белка, обеспечивающего транспорт органических анионов OATP1B1, которые опосредуют поглощение и выведение конъюгированного билирубина через синусоидальные мембраны печени в желчь, также могут оказывать влияние на развитие ЛИЗ печени [19, 20]. В 2022 г. группой исследователей изучалась связь гепатотоксичности препарата амоксициллин+клавулановая кислота для арабской популяции взрослых с преобладанием в ней генотипа *SLCO1B1*\*1/\*5 [21].

## ОГРАНИЧЕНИЯ ИССЛЕДОВАНИЯ

В проведенном наблюдательном проспективном исследовании были изучены случаи

**Таблица 3.** Оценка риска развития лекарственно-индуцированного заболевания печени при применении меропенема и тигециклина у детей, ассоциированного с генотипом *CYP3A5***Table 3.** Assessment of the risk of DILI in children receiving meropenem and tigecycline, depending on the *CYP3A5* genotype

Генотип <i>Genotype</i>		ЛИЗ печени <i>DILI</i> ( <i>n</i> =11)	Иные НР <i>Other ADRs</i> ( <i>n</i> =19)	Критерий Пирсона <sup>а</sup> <i>Pearson's <math>\chi^2</math></i> <sup>а</sup>	Уровень значимости <i>p</i> <i>Significance level, p</i>
<i>CYP3A5*1A/*3</i>	Нет <i>No</i>	10	7	6,24	0,013
	Есть <i>Yes</i>	1	12		
Оценка риска для <i>CYP3A5*1A/*3</i> (0/1): ОШ 17,1; 95% ДИ 1,79–16,3 <i>Risk assessment for CYP3A5*1A/*3 (0/1): OR 17.1; 95% CI: 1.79–16.3</i>					
<i>CYP3A5*3/*3</i>	Нет <i>No</i>	2	14	6,54	0,011
	Есть <i>Yes</i>	9	5		
Оценка риска для <i>CYP3A5*3/*3</i> (0/1): ОШ 12,6; 95% ДИ 1,99–79,4 <i>Risk assessment for CYP3A5*3/*3 (0/1): OR 12.6; 95% CI: 1.99–79.4</i>					

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

*Примечание.* ЛИЗ – лекарственно-индуцированное заболевание печени; *n* – количество пациентов; НР – нежелательные реакции; ОШ – отношение шансов; ДИ – доверительный интервал.

<sup>а</sup> С поправкой на непрерывность.

*Note.* DILI, drug-induced liver injury; *n*, number of patients; ADR, adverse drug reaction; OR, odds ratio; CI, confidence interval.

<sup>а</sup> Corrected for continuity.

**Таблица 4.** Оценка риска развития лекарственно-индуцированного заболевания печени при применении меропенема и тигециклина у детей, ассоциированного с генотипом *SLCO1B1***Table 4.** Assessment of the risk of DILI in children receiving meropenem and tigecycline, depending on the *SLCO1B1* genotype

Генотип, полиморфизм <i>Genotype, polymorphism</i>	Наличие генотипа <i>Carriage</i>	ЛИЗ печени <i>DILI</i> ( <i>n</i> =11)	Иные НР <i>Other ADRs</i> ( <i>n</i> =19)	Критерий Пирсона <sup>а</sup> <i>Pearson's <math>\chi^2</math></i> <sup>а</sup>	Уровень значимости <i>p</i> <i>Significance level, p</i>
<i>SLCO1B1*1/*5</i> rs4149056	Нет <i>No</i>	5	19	9,8	0,002
	Есть <i>Yes</i>	6	0		
Оценка риска невозможна (в подгруппе пациентов, не имеющих ЛИЗ печени, не было ни одного носителя данного генотипа) <i>Risk assessment is impossible (none of the patients without DILI had this genotype)</i>					

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

*Примечание.* ЛИЗ – лекарственно-индуцированное заболевание печени; *n* – количество пациентов; НР – нежелательные реакции.

<sup>а</sup> С поправкой на непрерывность.

*Note.* DILI, drug-induced liver injury; *n*, number of patients; ADR, adverse drug reaction.

<sup>а</sup> Corrected for continuity.

развития НР в малой выборке пациентов в критических состояниях. Включение пациентов в исследование было сопряжено со значительными сложностями в связи с необходимостью соблюдения критериев включения для уязвимой группы пациентов с полиорганной недостаточностью.

Следует отметить ограничение возможностей проведения сравнения в детской популяции в настоящем протоколе исследования в рамках существующих консорциумов по фармакогенетике, поскольку имеющиеся данные – единичные, касаются пациентов, имеющих хотя бы одно

хроническое заболевание, и набор контрольной группы и групп сравнения в рамках соблюдения этических аспектов затруднен.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В проспективном наблюдательном исследовании показана прогностическая значимость выявления гомозиготного генотипа цитохрома *CYP3A\*3/\*3* как индикатора потенциального риска развития ЛИЗ печени, ассоциированного с применением меропенема и тигециклина у детей в критических состояниях. Также показано, что у детей с ЛИЗ

**Таблица 5.** Статистический анализ шансов развития лекарственно-индуцированного заболевания печени у детей, ассоциированного с применением антибиотиков, в зависимости от наличия генетических полиморфизмов для транспортеров и важных молекул

**Table 5.** Statistical analysis of odds of antibiotic-associated DILI in children, depending on genetic polymorphisms of transporters and important molecules

Генотип, полиморфизмы <i>Genotype, polymorphisms</i>	ЛИЗ печени <i>DILI (n=11)</i>	Иные НР <i>Other ADRs (n=19)</i>	Критерий $\chi^2$ Пирсона <i>Pearson's <math>\chi^2</math></i>	Уровень значимости <i>p</i> <i>Significance level, p</i>
ABCB1 AA+AG	8	13	0,507	0,269
ABCB1 GG	2	6		
APOE E2/E3+E3/E4	8	13	0,617	0,61
APOE E3/E3	1	3		
COMT A/A+A/G	9	14	0,612	0,014
COMT G/G	2	5		
MTHFR rs1801131 G/T+T/T	10	18	0,685	0,232
MTHFR rs1801131 G/G	1	1		
DRD2 WT/WT	7	13	0,072	0,789
DRD2 Taq1A/WT	4	6		
F2 WT/WT	10	19	0,787	0,181
F2 G20210/WT	2	0		
GLP1R rs1042044 A/A+A/C	10	10	0,216	0,171
GLP1R rs1042044 C/C	6	3		
GLP1R rs2300615 T/T	5	13	0,036	0,850
GLP1R rs2300615 G/T	5	6		
F5 WT/WT	10	17	0,016	0,900
F5 R506Q/WT	2	1		
OPRM1 A/A	8	15	0,151	0,698
OPRM1 A/G	2	5		
PNPLA5 C/C	9	14	0,258	0,612
PNPLA5 C/T	2	5		
SULT4A1 T/T rs763120	9	13	0,639	0,424
SULT4A1 C/T rs763120	1	6		
VKORC1*1/*1 *1/*2 rs9923231	6	20	0,954	0,064
VKORC1*2/*3 rs9923231	1	2		
CYP1A2*1A/*1A+*1A/*1L или (or) *1C/*1F+*1F/*1F	8	10	0,599	0,439
CYP1A2*1A/*1F	2	7		
CYP2B6*1/*1+*1/*6	8	16	0,775	0,945
CYP2B6*6/*6	2	3		
CYP2C19*1/*1+*2/*2+*1/*2+*1/*4A	5	15	0,599	0,439
CYP2C19*1/*17+*17/*17	3	6		
CYP2C9*1/*1+*1/*2	5	12	0,164	0,685
CYP2C9*1/*3	2	2		
CYP3A4*1/*1	2	12	3,701	0,054
CYP3A4*1/*2	1	1		

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

Примечание. ЛИЗ – лекарственно-индуцированное заболевание печени; *n* – количество пациентов; НР – нежелательные реакции.

Note. DILI, drug-induced liver injury; *n*, number of patients; ADR, adverse drug reaction.

печени, возникшими при применении меропенема и тигециклина, чаще выявлялось гетерозиготное носительство генотипа *SLCO1B1\*1/\*5* полиморфизма rs4149056 по сравнению с пациентами с иными НР. Поскольку в подгруппе пациентов с иными НР не было ни одного носителя генотипа *SLCO1B1\*1/\*5* поли-

морфизма rs4149056, сравнительная оценка рисков между группами была невозможна.

Необходимо проведение дальнейших исследований, направленных на выявление фармакогенетических особенностей у детей с ЛИЗ печени, связанными с применением антибиотиков.

## Литература / References

1. Yu Y, Nie X, Song Z, Xie Y, Zhang X, Du Z, et al. Signal detection of potentially drug-induced liver injury in children using electronic health records. *Front Pediatr*. 2020;8:171. <https://doi.org/10.3389/fped.2020.00171>
2. Yu Z, Zhao Y, Jin J, Zhu J, Yu L, Han G. Prevalence and risk factors of tigecycline-induced liver injury: a multicenter retrospective study. *Int J Infect Dis*. 2022;120:59–64. <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2022.04.024>
3. Baietto L, Corcione S, Pacini G, Perri GD, D'Avolio A, De Rosa FG. A 30-years review on pharmacokinetics of antibiotics: is the right time for pharmacogenetics? *Curr Drug Metab*. 2014;15(6):581–98. <https://doi.org/10.2174/1389200215666140605130935>
4. Daly AK, Day CP. Genetic association studies in drug-induced liver injury. *Semin Liver Dis*. 2009;29(4):400–11. <https://doi.org/10.1055/s-0029-1240009>
5. Zed PJ, Haughn C, Black KJL, Fitzpatrick EA, Ackroyd-Stolarz S, Murphy NG, et al. Medication-related emergency department visits and hospital admissions in pediatric patients: a qualitative systematic review. *J Pediatr*. 2013;163(2):477–85. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2013.01.042>
7. Ersulo TA, Yizengaw MA, Tesfaye BT. Incidence of adverse drug events in patients hospitalized in the medical wards of a teaching referral hospital in Ethiopia: a prospective observational study. *BMC Pharmacol Toxicol*. 2022;23(1):30. <https://doi.org/10.1186/s40360-022-00570-w>
8. Lucena MI, Molokhia M, Shen Y, Urban TJ, Aithal GP, Andrade RJ, et al. Susceptibility to amoxicillin-clavulanate-induced liver injury is influenced by multiple HLA class I and II alleles. *Gastroenterology*. 2011;141(1):338–47. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2011.04.001>
9. Alshabeeb M, Alomar FA, Khan A. Impact of *SLCO1B1*\*5 on flucloxacillin and co-amoxiclav-related liver injury. *Front Pharmacol*. 2022;13:882962. <https://doi.org/10.3389/fphar.2022.882962>
10. Власова АВ, Шубина ЮФ, Сычев ДА. Лекарственное поражение печени, ассоциированное с антибиотиками, у детей в критических состояниях: проспективное наблюдательное исследование. *Безопасность и риск фармакотерапии*. 2024. Vlasova AV, Shubina YuF, Sychev DA. Antibiotic-associated drug-induced liver injury in critically ill children: a prospective observational study. *Safety and Risk of Pharmacotherapy*. 2024 (In Russ.). <https://doi.org/10.30895/2312-7821-2023-389>
11. Manolis E, Musuamba FT, Karlsson KE. The European Medicines Agency experience with pediatric dose selection. *J Clin Pharmacol*. 2021;61:S22–S27. <https://doi.org/10.1002/jcph.1863>
12. Иващенко ДВ, Буромская НИ, Савченко ЛМ, Шевченко ЮС, Сычев ДА. Значение метода глобальных триггеров для выявления неблагоприятных событий, связанных с оказанием медицинской помощи в педиатрии. *Медицинский совет*. 2018;(17):56–65. Ivashchenko DV, Buromskaya NI, Savchenko LM, Shevchenko YuS, Sychev DA. Global trigger tool value for revealing of unwanted events related to medical care in pediatrics. *Medical Council*. 2018;(17):56–65 (In Russ.). <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2018-17-56-65>
13. Власова АВ, Смирнова ЕВ, Горев ВВ, Сычев ДА. Нежелательные реакции детей на антимикробные препараты: ограничения метода спонтанных сообщений и возможности метода глобальных триггеров лекарственно-индуцированных состояний. *Фарматека*. 2023;30(1/2):18–31. Vlasova AV, Smirnova EV, Gorev VV, Sychev DA. Adverse reactions in children to antimicrobials: limitations of the spontaneous reporting method and the possibilities of the global trigger method for drug-induced conditions. *Farmateka*. 2023;30(1/2):18–31 (In Russ.). <https://doi.org/10.18565/pharmateka.2023.1-2.18-31>
14. Classen DC, Resar R, Griffin F, Federico F, Frankel T, Kimmel N, et al. “Global Trigger Tool” shows that adverse events in hospitals may be ten times greater than previously measured. *Health Aff (Millwood)*. 2011;30(4):581–9. <https://doi.org/10.1377/hlthaff.2011.0190>
15. Katarey D, Verma S. Drug-induced liver injury. *Clin Med*. 2016;16(Suppl 6):S104–S109. <https://doi.org/10.7861/clinmedicine.16-6-s104>
16. Yu Y, Mao YM, Chen CW, Chen JJ, Chen J, Cong WM, et al. CSH guidelines for the diagnosis and treatment of drug-induced liver injury. *Hepatol Int*. 2017;11(3):221–41. <https://doi.org/10.1007/s12072-017-9793-2>
17. Aleo MD, Luo Y, Swiss R, Bonin PD, Potter DM, Will Y. Human drug-induced liver injury severity is highly associated with dual inhibition of liver mitochondrial function and bile salt export pump. *Hepatology*. 2014;60(3):1015–22. <https://doi.org/10.1002/hep.27206>
18. Darwish MH, Farah RA, Farhat GN, Torbey PH, Ghandour FA, Bejjani-Doueihy NA, Dhaini HR. Association of CYP3A4/5 genotypes and expression with the survival of patients with neuroblastoma. *Mol Med Rep*. 2015;11(2):1462–8. <https://doi.org/10.3892/mmr.2014.2835>
19. Kameyama Y, Yamashita K, Kobayashi K, Hosokawa M, Chiba K. Functional characterization of *SLCO1B1* (OATP-C) variants, *SLCO1B1*\*5, *SLCO1B1*\*15 and *SLCO1B1*\*15+C1007G, by using transient expression systems of HeLa and HEK293 cells. *Pharmacogenet Genomics*. 2005;15(7):513–22. <https://doi.org/10.1097/01.fpc.0000170913.73780.5f>
20. Jindal C, Kumar S, Choudhari G, Goel H, Mittal B. Organic anion transporter protein (OATP1B1) encoded by *SLCO1B1* gene polymorphism (388A>G) and susceptibility in gallstone disease. *Indian J Med Res*. 2009;129(2):170–5. PMID: 19293444
21. Alshabeeb M, Alomar FA, Khan A. Impact of *SLCO1B1*\*5 on flucloxacillin and co-amoxiclav-related liver injury. *Front Pharmacol*. 2022;13:882962. <https://doi.org/10.3389/fphar.2022.882962>

**Дополнительная информация.** Таблица 2 размещена на сайте журнала «Безопасность и риск фармакотерапии».

<https://doi.org/10.30895/2312-7821-2024-392-tabl2>

**Вклад авторов.** Все авторы подтверждают соответствие своего авторства критериям ICMJE. Наибольший вклад распределен следующим образом: *А.В. Власова* – концепция и дизайн исследования, сбор и обработка материала, анализ данных литературы, написание и редактирование текста рукописи; *Ю.Ф. Шубина* и *И.Р. Газиев* – сбор и обработка материала, статистическая обработка данных, редактирование текста рукописи; *Д.А. Сычев* – утверждение окончательного варианта рукописи для публикации.

**Соответствие принципам этики.** Проведение наблюдательного исследования одобрено локальным этическим комитетом ГБУЗ «Морозовская ДГКБ ДЗМ», г. Москва (протокол от 14.11.2019 № 149) и Комитетом по этике научных исследований ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, г. Москва (протокол от 11.08.2022 № 14). Протокол наблюдательного исследования зарегистрирован на международной платформе ClinicalTrials.gov (ClinicalTrials.gov ID: NCT04141657, Unique Protocol ID: 07819001, Official Title: Observational Prospective Multidirectional Study on the Safety of Antimicrobial Pharmacotherapy in Intensive Care Unit (ICU) Children Aged 0–17).

**Additional information.** Table 2 is posted on the website of the journal *Safety and Risk of Pharmacotherapy*.

<https://doi.org/10.30895/2312-7821-2024-392-tabl2>

**Authors' contributions.** All the authors confirm that they meet the ICMJE criteria for authorship. The most significant contributions were as follows. *Anna V. Vlasova* conceptualised and designed the study, collected and processed the material, analysed literature data, drafted and edited the manuscript. *Yuliya F. Shubina* and *Ivan R. Gaziev* collected and processed the material, carried out statistical data processing, and edited the manuscript. *Dmitry A. Sychev* approved the final version of the manuscript for publication.

**Ethics approval.** The protocol of this observational clinical study was approved by the local ethics committee of the Morozov Children's City Clinical Hospital in Moscow (meeting minutes No. 149 of 14 November 2019) and the Research Ethics Committee of the Russian Medical Academy of Continuous Professional Education in Moscow (meeting minutes No. 14 of 11 August 2022). The study protocol was registered at ClinicalTrials.gov (ClinicalTrials.gov ID: NCT04141657, Unique Protocol ID: 07819001, Official Title: Observational Prospective Multidirectional Study on the Safety of Antimicrobial Pharmacotherapy in Intensive Care Unit (ICU) Children Aged 0–17).

## ОБ АВТОРАХ / AUTHORS

**Власова Анна Викторовна**, канд. мед. наук, доцент  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5272-2070>

**Шубина Юлия Федоровна**, канд. мед. наук, доцент  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8661-3817>

**Газиев Иван Рубенович**  
ORCID: <https://orcid.org/0009-0006-8751-0434>

**Сычев Дмитрий Алексеевич**, академик РАН, д-р мед. наук, профессор  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4496-3680>

*Поступила 28.07.2023*

*После доработки 24.01.2024*

*Принята к публикации 06.03.2024*

*Online first 26.04.2024*

**Anna V. Vlasova**, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5272-2070>

**Yuliya F. Shubina**, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8661-3817>

**Ivan R. Gaziev**  
ORCID: <https://orcid.org/0009-0006-8751-0434>

**Dmitry A. Sychev**, Academician of the Russian Academy of Sciences, Dr. Sci. (Med.), Professor  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4496-3680>

*Received 28 July 2023*

*Revised 24 January 2024*

*Accepted 6 March 2024*

*Online first 26 April 2024*

УДК 615.065:615.035.2:615.276:575.113  
<https://doi.org/10.30895/2312-7821-2024-409>



Оригинальная статья | Original article

# Фармакогенетические особенности пациентов и риск развития нежелательных реакций при применении нестероидных противовоспалительных препаратов: клинические случаи

А.С. Жирякова, Н.П. Денисенко<sup>✉</sup>, А.В. Крюков, К.А. Акмалова, С.Н. Тучкова, К.Б. Мирзаев, Д.А. Сычев

Федеральное государственное бюджетное общеобразовательное учреждение дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации, ул. Баррикадная, 2/1, стр. 1, Москва, 123242, Российская Федерация

✉ Денисенко Наталья Павловна [denisenkonp@rmapo.ru](mailto:denisenkonp@rmapo.ru)

## РЕЗЮМЕ

**ВВЕДЕНИЕ.** Вариабельность ответа на применение нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) у пациентов может быть обусловлена носительством генетических полиморфизмов, среди которых важную роль играют медленные аллельные варианты гена *CYP2C9*, а также изучается роль полиморфизмов генов *PTGS-1*, *PTGS-2*, кодирующих мишени НПВП, — циклооксигеназу (ЦОГ) 1 и 2 типов.

**ЦЕЛЬ.** На примере клинических случаев продемонстрировать вклад фармакогенетических особенностей пациента в развитие нежелательных реакций при приеме нестероидных противовоспалительных препаратов.

**МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ.** Рассмотрены два клинических случая, наблюдавшиеся на базе многопрофильного стационара г. Москвы. В первом случае у пациентки нейрохирургического отделения с диагнозом спондилосцит возникли признаки снижения функции почек на фоне назначения кеторолака в течение 13 суток стационарного лечения. Во втором случае у пациентки, госпитализированной по поводу желудочно-кишечного кровотечения в связи с самостоятельным приемом кеторолака в течение 3 недель, потребовалось хирургическое вмешательство в объеме резекции желудка. У пациентов методом полимеразной цепной реакции в режиме реального времени выявлены однонуклеотидные полиморфизмы генов *CYP2C9\*2* rs179985, *CYP2C9\*3* rs1057910, *PTGS1* rs10306135 и rs12353214, *PTGS2* rs20417.

**РЕЗУЛЬТАТЫ.** Фармакогенетические особенности пациентов в совокупности с другими факторами (превышение рекомендованной длительности терапии кеторолаком, сопутствующие заболевания, межлекарственные взаимодействия, пожилой возраст) способствовали развитию нежелательных реакций при приеме кеторолака. У пациентки с нефротоксическими осложнениями были обнаружены генотип *CYP2C9\*1/\*2*, ассоциированный с замедленным метаболизмом НПВП, а также генотип СТ по *PTGS1* rs12353214, что может вызывать изменение активности фермента ЦОГ-1 и таким образом приводить к повышению риска развития нежелательных реакций при приеме НПВП. У пациентки с желудочно-кишечным кровотечением также были обнаружены генетические особенности ответа на НПВП — генотип *CYP2C9\*1/\*3*, ассоциированный с выраженным замедлением метаболизма НПВП, при наличии которого рекомендуется принимать минимальные дозы НПВП либо альтернативно метаболизирующиеся препараты этой группы.

**ВЫВОДЫ.** Для снижения риска развития нефротоксических осложнений и желудочно-кишечных кровотечений при назначении кеторолака необходимо строго соблюдать режим дозирования препарата, учитывать наличие у пациентов сопутствующих заболеваний, возможные межлекарственные взаимодействия, по-

© А.С. Жирякова, Н.П. Денисенко, А.В. Крюков, К.А. Акмалова, С.Н. Тучкова, К.Б. Мирзаев, Д.А. Сычев, 2024

тенсирующие нежелательные реакции, а также проводить фармакогенетическое тестирование, включая определение медленных аллельных вариантов гена *CYP2C9* и полиморфизма rs12353214 гена *PTGS1*.

**Ключевые слова:** *CYP2C9*; *PTGS*; нестероидные противовоспалительные препараты; кеторолак; нежелательные реакции; нефротоксичность; НПВП-гастропатия; желудочно-кишечное кровотечение; фармакогенетическое тестирование; клинический случай

**Для цитирования:** Жирякова А.С., Денисенко Н.П., Крюков А.В., Акмалова К.А., Тучкова С.Н., Мирзаев К.Б., Сычев Д.А. Фармакогенетические особенности пациентов и риск развития нежелательных реакций при применении нестероидных противовоспалительных препаратов: клинические случаи. *Безопасность и риск фармакотерапии*. 2024;12(2):178–189. <https://doi.org/10.30895/2312-7821-2024-409>

**Финансирование.** Исследование выполнено за счет средств гранта Российского научного фонда № 23-75-01137 (<https://rscf.ru/project/23-75-01137>).

**Потенциальный конфликт интересов.** Д.А. Сычев является членом редколлегии журнала «Безопасность и риск фармакотерапии» с 2019 г. Остальные авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

## Patients' Pharmacogenetic Characteristics and the Risk of Adverse Reactions to Non-steroidal Anti-inflammatory Drugs: Case Reports

Anna S. Zhiryakova, Natalia P. Denisenko✉, Alexander V. Kryukov, Kristina A. Akmalova, Svetlana N. Tuchkova, Karin B. Mirzaev, Dmitry A. Sychev

Russian Medical Academy of Continuous Professional Education,  
2/1/1 Barrikadnaya St., Moscow 123242, Russian Federation

✉ Natalia P. Denisenko [denisenkonp@rmapo.ru](mailto:denisenkonp@rmapo.ru)

### ABSTRACT

**INTRODUCTION.** The variability in patient response to non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) may be due to genetic polymorphisms. Decreased-function or non-functional *CYP2C9* alleles are known to be significant contributors to response variability, and research is being conducted on the potential contribution of polymorphisms in the *PTGS1* and *PTGS2* genes that encode for the NSAID targets, cyclooxygenases 1 and 2.

**AIM.** This study aimed to demonstrate the contribution of pharmacogenetic characteristics to the development of adverse reactions to NSAIDs in clinical cases.

**MATERIALS AND METHODS.** This study reports two clinical cases observed in a multidisciplinary hospital in Moscow. The first case report demonstrates a neurosurgical patient with spondylodiscitis who showed signs of renal failure associated with ketorolac administration during 13 days of inpatient treatment. The second case report presents a patient with gastrointestinal bleeding that developed after 3 weeks of ketorolac self-administration and ultimately required gastric resection surgery. According to real-time polymerase chain reaction results, these patients have single-nucleotide polymorphisms, including rs179985 (*CYP2C9*\*2) and rs1057910 (*CYP2C9*\*3) in the *CYP2C9* gene, rs10306135 and rs12353214 in the *PTGS1* gene, and rs20417 in the *PTGS2* gene.

**RESULTS.** The described adverse reactions to ketorolac are attributable to the patients' pharmacogenetic characteristics and other factors (exceeding the recommended duration of ketorolac therapy, concomitant conditions, drug interactions, and older age). In the case of nephrotoxicity, the patient has the *CYP2C9*\*1/\*2 genotype, which is associated with decreased NSAID metabolism. Additionally, this patient has the *PTGS1* (C>T) rs12353214 genotype, which may be associated with variations in the activity of cyclooxygenase 1 and may lead to an increased risk of adverse reactions to NSAIDs. In the case of gastrointestinal bleeding, the patient also has genetic characteristics that affect the response to NSAIDs, as the *CYP2C9*\*1/\*3 genotype is associated with significantly decreased NSAID metabolism. Patients with this genotype should take the lowest doses or switch to alternatively metabolised NSAIDs.

**CONCLUSIONS.** To reduce the risk of nephrotoxicity and gastrointestinal bleeding in patients when prescribing ketorolac, healthcare providers should strictly follow the recommended dosing regimen and consider individual comorbidities and potential drug interactions that may potentiate adverse drug reactions. Additionally, patient risk management requires pharmacogenetic testing, including the determination of decreased-function or non-functional *CYP2C9* alleles and the rs12353214 polymorphism in the *PTGS1* gene.

**Keywords:** *CYP2C9*; *PTGS*; non-steroidal anti-inflammatory drugs; ketorolac; adverse drug reactions; nephrotoxicity; NSAID-induced gastrointestinal toxicity; gastrointestinal bleeding; pharmacogenetic testing; case report

**For citation:** Zhiryakova A.S., Denisenko N.P., Kryukov A.V., Akmalova K.A., Tuchkova S.N., Mirzaev K.B., Sychev D.A. Patients' pharmacogenetic characteristics and the risk of adverse reactions to non-steroidal anti-inflammatory drugs: case reports. *Safety and Risk of Pharmacotherapy*. 2024;12(2):178–189. <https://doi.org/10.30895/2312-7821-2024-409>

**Funding.** This study was carried out with the financial support of the Russian Science Foundation, project No. 23-75-01137 (<https://rscf.ru/en/project/23-75-01137>).

**Disclosure.** Dmitry A. Sychev has been a member of the Editorial Board of the *Safety and Risk of Pharmacotherapy* since 2019. The other authors declare no conflict of interest.

## ВВЕДЕНИЕ

Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) на сегодняшний день занимают лидирующие позиции как одни из наиболее часто назначаемых лекарственных препаратов (ЛП). Согласно опросам жителей США старше 18 лет, 63% человек принимали НПВП в течение последних 12 месяцев [1]. Механизм действия неселективных НПВП связан с ингибированием фермента циклооксигеназы 1 и 2 изоформ (ЦОГ-1 и ЦОГ-2), также известной под названием простагландин-эндопероксид-синтазы 1 и 2 (*PTGS1* и *PTGS2*), участвующей в биосинтезе простагландинов, которые играют ключевую роль во многих патофизиологических процессах, включая воспаление и боль [2].

Помимо терапевтических эффектов при применении препаратов группы НПВП может развиться широкий спектр нежелательных реакций (НР), среди которых немалая доля связана с нефро- и гастротоксичностью препаратов [2, 3]. Осложнения, ассоциированные с почечным повреждением, отмечаются у 1–4% пациентов, регулярно принимающих НПВП [2]. Механизм повреждающего действия НПВП на почки заключается в простагландин-зависимом снижении экскреции калия и натрия, повышении уровня артериального давления, внутривисочечной вазоконстрикции с гипоперфузией, в результате чего возникает задержка жидкости и гиперкалиемия [2].

В клинических рекомендациях Минздрава России (2020 г.)<sup>1</sup> указано, что острое повреждение почек (ОПП) – патологическое состояние, развивающееся в результате непосредственного

острого воздействия ренальных и/или экстраренальных повреждающих факторов, продолжающееся до 7 сут и характеризующееся быстрым (часы–дни) развитием признаков повреждения или дисфункции почек различной степени выраженности. Для диагностики ОПП следует пользоваться критериями Инициативы по улучшению глобальных исходов заболеваний почек (Kidney Disease: Improving Global Outcomes, KDIGO): нарастание уровня креатинина  $\geq 2,5$  мкмоль/л (0,3 мг/дл) в течение 48 ч, или нарастание уровня креатинина в 1,5 раза от исходного уровня в течение 7 сут, или объем мочи  $< 0,5$  мл/кг/ч в течение 6 ч [4].

Взаимосвязь между развитием ОПП и приемом НПВП подтверждена результатами исследования «случай–контроль», включающего более 380 тыс. жителей Великобритании, где было отмечено увеличение риска впервые диагностированного ОПП в 3 раза у принимающих НПВП пациентов по сравнению с общей популяцией [5].

НПВП-гастропатии – наиболее частые НР, возникающие при приеме НПВП, которые варьируют от диспептических проявлений до серьезных эрозивно-язвенных повреждений желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), нередко сопровождающихся развитием желудочно-кишечных кровотечений, перфорацией стенки желудка и нарушением проходимости. Симптоматические или осложненные язвы ЖКТ возникают у каждого двадцатого пациента, принимающего НПВП, а среди пожилых – у каждого седьмого [6]. Зарегистрировано, что ежегодно в Великобритании от осложнений язвенных дефектов желудка и двенадцатиперстной кишки, связанных

<sup>1</sup> Острое повреждение почек. Клинические рекомендации. Министерство здравоохранения Российской Федерации; 2020.

с применением НПВП, погибает приблизительно 2000 пациентов, в США – 16 500 пациентов [7]. Вероятность развития серьезных НР (кровотечение, перфорация, нарушение проходимости ЖКТ) при регулярном приеме НПВП более чем в 4 раза превышает таковую в общей популяции и составляет 0,5–1,0 случая на 100 пациентов в течение года [8–10]. Также сообщается, что на фоне снижения частоты язв, ассоциированных с *Helicobacter pylori*, в связи с широким применением антихеликобактерной терапии в развитых странах превалируют повреждения ЖКТ, связанные именно с приемом НПВП [11, 12].

Для профилактики НПВП-гастропатии у пациентов, имеющих такие факторы риска поражения ЖКТ, как пожилой возраст, диспепсия, курение, прием глюкокортикоидов, наличие *H. pylori*, подтвержденное валидными методами, неселективные НПВП необходимо назначать совместно с ингибиторами протонной помпы либо отдавать предпочтение селективным НПВП. Выбор в пользу селективных НПВП должен быть у пациентов высокого риска, имеющих следующие факторы: язвенный анамнез, желудочно-кишечное кровотечение или перфорация ЖКТ в анамнезе, прием низкодозовой ацетилсалициловой кислоты, других антиагрегантов или антикоагулянтов [9].

Эффективной медикаментозной профилактики возможных НПВП-ассоциированных НР со стороны почек не существует. Основной метод профилактики – учет факторов риска и, при возможности, их коррекция [9]. Наиболее значительными факторами, предрасполагающими к развитию почечного повреждения на фоне приема НПВП, являются артериальная гипертензия, гиповолемия, хроническая сердечная недостаточность, хроническая болезнь почек и прием ряда ЛП: диуретиков, ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента, некоторых антибиотиков, например аминогликозидов [9].

В связи с вышеизложенным особую роль приобретает изучение дополнительных факторов, предрасполагающих к развитию НР при применении НПВП, среди которых важное место занимают индивидуальные генетические особенности пациентов, связанные со скоростью биотрансформации ЛП данной группы и их механизмом действия.

Метаболизм большинства НПВП происходит с участием изоферментов цитохрома P-450, среди которых ведущая роль отводится изоферменту

CYP2C9 [13]. Существует ряд генетических полиморфизмов, влияющих на функциональную активность данного фермента и, как следствие, на концентрацию и на профиль эффективности и безопасности НПВП. Консорциумом по внедрению клинической фармакогенетики (Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium, CPIC) разработаны рекомендации, содержащие алгоритмы персонализации терапии отдельными препаратами группы НПВП в зависимости от генетических особенностей пациентов по гену *CYP2C9* [13]. Консорциумом по каталогизации аллельных вариантов сообщается о существовании 85 аллельных вариантов гена *CYP2C9*. Наиболее часто встречающиеся аллели подразделяются на несколько подгрупп на основании их функциональной активности: с нормальной функцией (например, *CYP2C9\*1*), со сниженной функцией (например, *CYP2C9\*2*, \*5, \*8, \*11) и с полным отсутствием функции (например, *CYP2C9\*3*, \*6, \*13). Наиболее изученными в настоящее время являются *CYP2C9\*2* и *CYP2C9\*3*. В отношении эффективности и безопасности НПВП продолжают изучаться и другие генетические маркеры, включая полиморфизмы гена *CYP2C8*, кодирующего одноименный фермент, вовлеченный в метаболизм некоторых НПВП (диклофенак, ибупрофен и напроксен), а также полиморфизмы генов *PTGS1* и *PTGS2*, кодирующих мишени НПВП – ЦОГ-1 и ЦОГ-2 соответственно. Докладной базой для *CYP2C8*, *PTGS1* и *PTGS2* пока недостаточно для разработки рекомендаций по тактике назначения НПВП [13].

**Цель работы** – на примере клинических случаев продемонстрировать вклад фармакогенетических особенностей пациента в развитие нежелательных реакций при приеме нестероидных противовоспалительных препаратов.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Клинические случаи были отобраны в рамках одобренного этическим комитетом ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России исследования (протокол от 29.09.2022 № 14). Пациенты подписали добровольное информированное согласие на участие в исследовании, получение и хранение биологического материала.

У пациентов проводили забор венозной крови из локтевой вены в вакуумную пробирку VACUETTE® (Greiner Bio-One, Австрия),

<sup>2</sup> Pharmacogenomics Knowledge Base (PharmGKB). Gene-specific information tables for *CYP2C9*. <https://www.pharmgkb.org/page/CYP2C9RefMaterials>

содержащую дикалиевую соль этилендиаминетрауксусной кислоты. Анализ образцов выполняли в НИИ молекулярной и персонализированной медицины ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России. Выделение геномной ДНК из цельной крови осуществляли с помощью набора реагентов «S-Сорб» для выделения ДНК на сорбенте («Синтол», Россия). Хранение образцов крови и ДНК осуществлялось при температуре  $-80^{\circ}\text{C}$  вплоть до момента исследования. Определение носительства однонуклеотидных полиморфизмов *CYP2C9\*2* (C>T) rs179985, *CYP2C9\*3* (A>C) rs1057910, *PTGS1* (A>T) rs10306135, *PTGS1* (C>T) rs12353214 и *PTGS2* (C>G) rs20417 проводили методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) в режиме реального времени на приборе CFX96 Touch System с программным обеспечением CFX Manager версии 3.0 (Bio-Rad, США) с использованием коммерческих наборов реагентов («Синтол», Россия; «ТестГен», Россия).

## РЕЗУЛЬТАТЫ

### Клинический случай 1

Пациентка К., 75 лет, поступила в нейрохирургическое отделение многопрофильного стационара г. Москвы 28.10.2022 с жалобами на общую слабость, боли в области позвоночника. Указанные жалобы появились в течение последних 1,5 месяцев. За медицинской помощью ранее обращалась и дважды находилась на стационарном лечении: с 22.09.2022 по 01.10.2022 по поводу дорсопатии поясничного отдела, осложненной спондилодисцитом, а с 02.10.2022 по 28.10.2022 получала лечение по поводу новой коронавирусной инфекции COVID-19 в связи с выявленным во время стационарного лечения положительным ПЦР на РНК SARS-CoV-2.

28.10.2022 пациентка переведена в нейрохирургическое отделение с верифицированным диагнозом: спондилодисцит на уровне L2–L3 позвонков, передний эпидурит на уровне L2–L4. Абсцесс поясничной мышцы слева и справа. Состояние после дренирования под контролем компьютерной томографии (КТ) абсцесса левой поясничной мышцы от 06.10.2022, правой поясничной мышцы от 07.10.2022. Абсцесс забрюшинного пространства слева, абсцесс области ягодичной мышцы слева. Состояние после дренирования под контролем мультиспиральной КТ от 24.10.2022. Сепсис.

Присборенамнезажизни установлено, что наследственность не отягощена, из сопутствующих хронических заболеваний – ревматоидный

артрит с поражением коленных суставов (терапия по поводу ревматоидного артрита не получает, прием препаратов ранее отрицает), гипертоническая болезнь 2 стадии, 2 степени, риск сердечно-сосудистых осложнений 3 степени. При физикальном осмотре основных систем органов значимых отклонений не выявлено, температура тела  $36,6^{\circ}\text{C}$ . Уровень боли при поступлении (28.10.2022) по 10-балльной визуальной-аналоговой шкале (ВАШ) – 5 баллов, что соответствует умеренно выраженной боли.

При оценке локального статуса: мочеиспускание по уретральному катетеру, моча желто-коричневого цвета, мутная.

Установлены 4 дренажные трубки: 2 в подвздошных областях, 1 в левой поясничной области паравертебрально, 1 в левой ягодичной области, кожные покровы вокруг без признаков воспаления, серозное отделяемое незначительное, с примесью крови.

При оценке неврологического статуса обращало на себя внимание снижение сухожильных рефлексов ног, нижний парапарез до 2–3 баллов, мимопопадание при выполнении пальценосовой пробы лежа.

При обследовании в клиническом анализе крови: гемоглобин 65 г/л, эритроциты  $2,3 \times 10^{12}/\text{л}$ , тромбоциты  $181 \times 10^9/\text{л}$ , лейкоциты  $6,4 \times 10^9/\text{л}$ , нейтрофилы 68,3%, лимфоциты 21%, моноциты 9,1%, эозинофилы 1%, базофилы 0,6%.

В биохимическом анализе крови: С-реактивный белок (СРБ) 72 мг/л, креатинин 83,1 мкмоль/л, мочевины 4,6 ммоль/л, билирубин общий 11,2 мкмоль/л, глюкоза 8,0 ммоль/л, калий 3,2 ммоль/л.

При серологическом исследовании данных за ВИЧ-инфекцию, гепатит В, С, сифилис не получено.

Общий анализ мочи: удельный вес 1,025, pH 7,0, белок 0,7, эритроциты 100–200, лейкоциты 6,8 в поле зрения, эпителий – единично.

По данным КТ пояснично-крестцового отдела позвоночника: спондилодисцит в сегменте L2–L3. Антелистез L3. Нативно данных за наличие абсцессов в зоне стояния дренажей не получено.

В связи с болью пациентке был назначен кеторолак в дозе 60 мг внутримышечно (в/м) 1 раз/сут симптоматически. Общая длительность терапии кеторолаком составила 13 сут. Также пациентке были назначены следующие препараты: в качестве антигипертензивной терапии – моксонидин 0,4 мг 1 раз/сут внутрь на 10 сут, затем смена на комбинацию бисопролол 5 мг

2 раз/сут внутрь на 6 сут + нифедипин 20 мг 2 раз/сут внутрь 5 сут, смена на валсартан 160 мг 1 раз/сут внутрь 5 сут + торасемид 10 мг 1 раз/сут внутрь 4 сут; в качестве антисекреторной терапии – фамотидин 20 мг 1 раз/сут внутрь 14 сут; с целью коррекции гипокалиемии – калия хлорид 40 мг/мл 3200 мг + натрия хлорид 0,9% 400 мл 1 раз/сут внутривенно (в/в) капельно 6 сут; для терапии мочевого инфекции – фуразидин 100 мг 3 раза/сут внутрь 14 сут; в качестве терапии спондилодисцита – цефепим 2 г 2 раза/сут в/в капельно 4 сут, затем смена на комбинацию клиндамицин 600 мг 3 раза/сут в/в капельно 14 сут + пиперациллин/тазобактам 4,5 г 3 раза/сут в/в капельно 11 сут; продолжена антикоагулянтная терапия для профилактики тромбоза вен нижних конечностей, назначенная в предшествующую госпитализацию, в виде эноксапарина натрия 8000 анти-ХА МЕ на 2 сут, после чего он был отменен в связи с эпизодом макрогематурии. Спустя 4 сут антикоагулянтная терапия была вновь инициирована в прежнем объеме. В связи с гематурией был назначен этамзилат 250 мг в/в, затем в/м 3 раза/сут 3 сут.

На фоне проводимой терапии было отмечено нарастание уровня креатинина в течение 2,5 недель: 83,1 мкмоль/л от 28.10.2022 (скорость клубочковой фильтрации (СКФ) по формуле CKD-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration) 60 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>); 107 мкмоль/л от 02.11.2022; 116 мкмоль/л от 07.11.2022; 119 мкмоль/л от 10.11.2022; 141 мкмоль/л от 14.11.2022 (СКФ по формуле CKD-EPI 31 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>). Также отмечалось повышение уровня белка в общем анализе мочи: от 30.10.2022 – 0,30 г/л; от 31.10.2022 – 1,00 г/л; от 07.11.2022 – 0,70 г/л; от 10.11.2022 – 0,50 г/л; от 14.11.2022 – 1,00 г/л при референсных значениях 0,00–0,15 г/л.

Далее 15.11.2022 на фоне консервативной терапии пациентка с положительной динамикой по основному заболеванию, уменьшением аксиальной вертеброгенной боли (отмечался регресс боли: по 10-балльной ВАШ 01.11.2022 – 7 баллов, 15.11.2022 – 4 балла) и отсутствием нарастания неврологического дефицита была выписана из стационара для продолжения лечения на амбулаторном этапе.

Пациентке в рамках научного исследования было проведено фармакогенетическое тестирование по *CYP2C9\*2*, *CYP2C9\*3*, *PTGS1* rs10306135, *PTGS1* rs12353214 и *PTGS2* rs20417. По результатам исследования установлено, что пациентка является носителем генотипа со сниженной

функцией *CYP2C9\*1/\*2*, то есть промежуточным метаболитатором с индексом активности 1,5. Данный генотип ассоциирован с незначительно замедленным метаболизмом НПВП. При генотипировании по полиморфизмам генов *PTGS1* и *PTGS2* у пациентки не обнаружено полиморфизмов *PTGS1* rs10306135 (генотип AA) и *PTGS2* rs20417 (генотип CC); обнаружен генотип СТ по *PTGS1* rs12353214, что может приводить к изменению активности фермента ЦОГ-1 и оказывать влияние на процесс образования арахидоновой кислоты и, соответственно, на ответ на терапию НПВП. Измененная активность ЦОГ-1 также может быть связана с повышением риска развития НР при приеме НПВП.

## Клинический случай 2

Женщина 57 лет поступила в отделение реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) многопрофильного стационара г. Москвы 20.02.2023 с жалобами на черный стул, рвоту непереваренной пищей с прожилками крови, головокружение, слабость, гипотонию. Указанные жалобы появились в течение суток. Из анамнеза известно, что в течение последних 3 недель самостоятельно принимала кеторолак в таблетированной форме в разовой дозе 60 мг 1 раз в 2–3 дня в связи с болью в эпигастрии. За медицинской помощью ранее не обращалась. Госпитализирована в ОРИТ с клиническим диагнозом: желудочно-кишечное кровотечение неуточненное.

Из анамнеза жизни известно, что наследственность неотягощена. По данным амбулаторной карты пациентке ранее были установлены следующие диагнозы: гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, хронический геморрой; терапию не получает. Сопутствующие хронические заболевания – гипертоническая болезнь 3 стадии, 2 степени, риск сердечно-сосудистых осложнений 4 степени.

При физикальном обследовании основных систем органов серьезных отклонений выявлено не было. Температура тела 36,7 °С. При оценке локального статуса отмечалась болезненность при пальпации живота, а также тимпанический перкуторный звук над всей областью живота, симптомы раздражения брюшины отрицательные.

При поступлении был установлен назогастральный зонд – по зонду поступление непереваренной пищи с прожилками крови.

При обследовании в клиническом анализе крови от 20.02.2023: гемоглобин 83 г/л, эритроциты  $2,5 \times 10^{12}/л$ , тромбоциты  $740 \times 10^9/л$ , лейкоциты  $12,6 \times 10^9/л$ , нейтрофилы 83,2%, лимфоциты

9,9%, моноциты 2,6%, эозинофилы 1,1%, базофилы 0,9%, гематокрит 0,25, средний объем эритроцита 103,0 фл.

В биохимическом анализе крови: СРБ 45 мг/л, креатинин 95,4 мкмоль/л, мочевина 11,6 ммоль/л, билирубин общий 3,4 мкмоль/л, калий 5,2 ммоль/л, общий белок 55,0 г/л.

При серологическом исследовании данных за ВИЧ-инфекцию, гепатит В, С, сифилис не получено.

При эндоскопическом исследовании верхних отделов ЖКТ от 20.02.2023: в желудке – жидкость с примесью темных сгустков крови. Луковица двенадцатиперстной кишки деформирована, слизистая ее отечна, гиперемирована. По передней стенке луковицы двенадцатиперстной кишки определяется глубокая язва диаметром не менее 2,0 см, выполненная темными сгустками. По отмывании – дно язвы выполнено фибрином с наличием в проксимальном крае выступающего конусообразного пульсирующего сосуда диаметром более 3 мм. Заключение: язва деформированной луковицы двенадцатиперстной кишки F Ia, эндоскопический гемостаз. Дистальный эрозивный эзофагит.

По результатам дообследования был выставлен основной клинический диагноз: язвенная болезнь двенадцатиперстной кишки, обострение. Язва деформированной луковицы двенадцатиперстной кишки F Ia, эндоскопический гемостаз от 20.02.2023. Эндovasкулярная эмболизация гастродуоденальной артерии от 20.02.2023.

Ввиду тяжести состояния, обусловленного состоявшимся желудочно-кишечным кровотечением, постгеморрагической анемией тяжелой степени (гемоглобин 63 г/л от 23.02.2023), состоянием после эмболизации гастродуоденальной артерии, а также сопутствующей патологией, пациентке назначены: инфузионная терапия с целью коррекции водно-электролитного баланса и кислотно-основного состояния, антисекреторная терапия – омепразол 40 мг 2 раза/сут в/в, гемостатическая терапия – этамзилат 12,5% 4,0 мл 3 раза/сут в/в, викасол 3,0 мл 1 раза/сут в/м, транексамовая кислота 2000 мг/сут в/в капельно, коррекция анемии проводилась по показаниям, профилактика тромбоемболических осложнений не проводилась ввиду состоявшегося кровотечения.

На фоне проводимой консервативной терапии отмечалась стабилизация состояния, при повторных эзофагогастродуоденоскопиях от 21.02.2023 и 22.02.2023 данных за рецидив кровотечения получено не было.

23.02.2023 зафиксирована рвота кровью, темно-коричневый стул. Проведено повторное эндоскопическое исследование, по результатам которого была выявлена поверхностная язва в препилорическом отделе желудка по большой кривизне – неправильной формы размерами (0,3–0,6)×1,2 см, дно покрыто фибрином. В полости луковицы двенадцатиперстной кишки кровь и крупные сгустки крови, фиксированные по передней и нижней стенкам, выходящие в желудок, из-под сгустков отмечено подтекание крови. Заключение: язва луковицы двенадцатиперстной кишки F Ib + F IIb, рецидив кровотечения. Эндоскопический гемостаз. Язвы луковицы двенадцатиперстной кишки F III. Язва желудка F III. Эрозивный бульбит.

24.02.2023 пациентке была проведена резекция желудка до 2/3. Учитывая повышение уровня СРБ до 95 мг/л (от 21.02.2023), лейкоцитов до  $15 \times 10^9$ /л (от 21.02.2023), субфебрильную лихорадку до 37,8 °С (от 21.02.2023) и проведенное вмешательство на брюшной полости, 22.02.2023 пациентка проконсультирована клиническим фармакологом, и к терапии был добавлен препарат амоксициллин+клавулановая кислота в дозе 1,2 г 3 раза/сут в/в. Далее отмечалось нарастание уровня лабораторных маркеров воспаления (СРБ 95–138–278–347 мг/л, лейкоциты  $15–17–13 \times 10^9$ /л). По КТ органов грудной клетки от 27.02.2023: В нижней доле левого легкого участки инфильтрации легочной ткани. В заднебазальных отделах легких явления гиповентиляции. Пневматизация легочной ткани снижена. В плевральных полостях жидкость толщиной слоя справа до 22 мм, слева до 25 мм, в полости перикарда жидкости не выявлено. Заключение: КТ-картина левосторонней нижнедолевой пневмонии. Двусторонний гидроторакс. Гипостатические изменения в заднебазальных отделах. 27.02.2023 после повторной консультации клинического фармаколога и данных о наличии признаков пневмонии по результатам КТ органов грудной клетки была скорректирована антибактериальная терапия: отменен амоксициллин+клавулановая кислота и назначен цефоперазон+сульбактам в дозе 4 г 2 раза/сут в/в.

На фоне проводимой терапии отмечалась положительная динамика в виде нормализации уровня лейкоцитов, СРБ и температуры тела. Рентгенография органов грудной клетки от 06.03.2023: свежих очаговых и инфильтративных теней при настоящем исследовании не выявлено.

Лабораторные показатели от 07.03.2023: клинический анализ крови – гемоглобин

101 г/л, эритроциты  $3,6 \times 10^{12}$ /л, средний объем эритроцита 86,5 фл, гематокрит 0,31, тромбоциты  $808 \times 10^9$ /л, лейкоциты  $8,6 \times 10^9$ /л; биохимический анализ крови – СРБ 79 мг/л, креатинин 86,0 мкмоль/л, мочевины 3,3 ммоль/л, билирубин общий 3,9 мкмоль/л, общий белок 57,7 г/л, калий 5,7 ммоль/л; железо (от 01.03.2023) 2,6 мкмоль/л.

При проведении рентгенографии пассажа контрастного вещества по кишечнику от 06.03.2023 отмечено, что основная часть контрастного вещества определяется в желудке и частично в двенадцатиперстной кишке. В желудке отмечаются признаки застоя: большое количество жидкого содержимого и слизи, область анастомоза представляется суженой. Дополнительных затеков не определяется.

07.03.2023 пациентка была выписана из стационара с положительной динамикой по основному заболеванию на фоне проведенного комплексного лечения.

Пациентке в рамках научного исследования было проведено фармакогенетическое тестирование по *CYP2C9\*2*, *CYP2C9\*3*, *PTGS1* rs10306135, *PTGS1* rs12353214 и *PTGS2* rs20417. По результатам исследования пациентка является носителем генотипа со сниженной функцией *CYP2C9\*1/\*3* – промежуточным метаболитом с индексом активности 1. Данный генотип ассоциирован с замедленным метаболизмом НПВП. Пациентам с указанным генотипом рекомендуется принимать минимальные рекомендованные инструкцией дозы НПВП с коротким периодом полувыведения либо использовать те препараты из группы НПВП, метаболизм которых не связан с ферментом *CYP2C9*. В отношении полиморфизмов генов *PTGS1*, *PTGS2* – у пациентки не обнаружено полиморфизмов *PTGS1* rs10306135 (генотип AA) и *PTGS2* rs20417 (генотип CC), *PTGS1* rs12353214 (генотип CC).

## ОБСУЖДЕНИЕ

Описанные клинические случаи демонстрируют сложность выбора эффективной и безопасной обезболивающей терапии. При назначении НПВП должен учитываться ряд факторов: возраст, вес пациента, отягощенный анамнез в отношении желудочно-кишечной, сердечно-сосудистой, почечной, печеночной патологии, сопутствующая терапия с определением возможных межлекарственных взаимодействий. Необходимо придерживаться принципа назначения НПВП

в минимальной эффективной дозе на максимально короткий срок [9].

В рассмотренных случаях пациентки получали терапию кеторолаком в суточной дозе 60 мг длительно (в течение 13 сут и около 1 мес. соответственно). Данная продолжительность терапии не рекомендована в инструкции по медицинскому применению кеторолака (регламентирована длительность не более 2–5–10 сут в зависимости от производителя ЛП)<sup>3</sup>.

Кроме того, в обоих случаях у пациенток имелись другие факторы, увеличивающие риски развития НР при приеме НПВП. Так, в клиническом случае 1 у пациентки отмечалось нарастание уровня креатинина в динамике, что отражает выраженное снижение функции почек, тем не менее не достигающее диагноза ОПП, исходя из критериев KDIGO [4]. Возникшее состояние могло быть обусловлено комплексом причин. Помимо превышения длительности терапии кеторолаком, септическое состояние у пациентки также является предрасполагающим фактором к развитию ОПП. Согласно данным мультицентрового австралийского исследования выявлено, что за 5 лет среди 120 тыс. пациентов, находившихся в ОРИТ, сепсис был диагностирован у 27,8%, ОПП – у 36,1%, а ОПП, ассоциированное с септическим состоянием, – у 11,7%, что свидетельствует о том, что приблизительно у 40% пациентов с сепсисом развивается ОПП [14].

Необходимо отметить имевшее место межлекарственное взаимодействие между эноксапарином натрия, кеторолаком и торасемидом. Согласно данным интернет-ресурса Drug Interactions Checker<sup>4</sup> межлекарственное взаимодействие назначенных пациентке препаратов кеторолак + эноксапарин натрия является серьезным, межлекарственные взаимодействия между препаратами кеторолак + торасемид и кеторолак + валсартан – умеренными. У пациентов с нарушением функции почек в случае одновременного приема эноксапарина натрия и кеторолака возрастает нефротоксическое действие этих препаратов, что приводит к повышению уровня креатинина крови в результате снижения фильтрационной способности почек, нередко вплоть до развития ОПП. Также в связи с увеличением экспозиции эноксапарина натрия в сыворотке крови возможно развитие геморрагических осложнений, что и произошло у пациентки К. в виде макрогематурии. Взаимодействие между кеторолаком и валсартаном

<sup>3</sup> <https://grls.minzdrav.gov.ru/>

<sup>4</sup> Drug Interaction Checker. [https://www.drugs.com/drug\\_interactions.html](https://www.drugs.com/drug_interactions.html)

и кеторолаком и торасемидом заключается в ингибировании кеторолаком ЦОГ-1 и ЦОГ-2 индуцированного синтеза простагландина E2 и простаглицина, которые участвуют в регуляции тонуса почечных артериол и, следовательно, влияют на фильтрационную функцию почек [5]. Помимо прочего, такой немодифицируемый фактор риска как возраст оказывает непосредственное влияние на все этапы метаболизма ЛП. Поэтому прием НПВП и одновременное снижение почечной функции, ассоциированное с нефросклеротическими изменениями и наличием гипертонической болезни у пациентки К., увеличивают риск нефротоксичности НПВП, проявления которой могут варьировать, по данным литературы, от повышения уровня креатинина в сыворотке крови до почечного папиллярного некроза и острой почечной недостаточности [5].

В клиническом случае 2 у пациентки также имелось превышение регламентированной длительности терапии кеторолаком. Пациентка отмечала боль в эпигастрии, в связи с чем самостоятельно инициировала прием НПВП, что может свидетельствовать либо об уже имевшемся на момент начала терапии поражении слизистой верхних отделов ЖКТ, либо о функциональном характере боли.

Необходимо отметить, что генетические особенности пациентов также играют важную роль в возможном развитии НР при приеме НПВП. На основании комбинации обнаруженных аллелей определяется генотип, который используется для прогнозирования фенотипа пациента. В настоящее время выделяют три фенотипические группы *CYP2C9*: нормальный метаболизатор – носитель диплотипа *CYP2C9\*1/\*1*, промежуточный метаболизатор – диплотипы *CYP2C9\*1/\*2*, *CYP2C9\*1/\*3* или *CYP2C9\*2/\*2* и медленный метаболизатор – носитель диплотипов *CYP2C9\*2/\*3* или *CYP2C9\*3/\*3* [13]. Кроме того, согласно индексу активности, промежуточные метаболизаторы подразделяются на 2 подгруппы: индекс активности 1,5 характерен для диплотипа *CYP2C9\*1/\*2*, индекс активности 1 отмечается у носителей диплотипов *CYP2C9\*1/\*3*, *CYP2C9\*2/\*2*.

На основании метаанализа данных исследований по фармакогенетике НПВП Консорциумом по внедрению клинической фармакогенетики предложены терапевтические рекомендации по дозированию НПВП в зависимости от генотипа по *CYP2C9* [13]. Для промежуточных метаболизаторов по *CYP2C9* с индексом активности 1,5, что соответствует незначительно сниженному метаболизму субстратов, рекомендуется

терапия НПВП, аналогичная таковой у нормальных метаболизаторов – в соответствии с официальной инструкцией по медицинскому применению препарата, инициация терапии с рекомендуемой начальной дозы. Для подгруппы промежуточных метаболизаторов с индексом активности 1, соответствующим умеренно сниженному метаболизму субстратов *CYP2C9*, рекомендуется начинать терапию со сниженной дозы относительно рекомендуемой в инструкции по медицинскому применению начальной дозы либо выбирать альтернативный препарат из группы НПВП, метаболизм которого менее зависит от фермента *CYP2C9*, например напроксен, эторикоксиб, диклофенак [13].

Опираясь на данные Консорциума по внедрению клинической фармакогенетики, у медленных и промежуточных метаболизаторов с индексом активности 1 можно ожидать заметного замедления биотрансформации НПВП, а также выраженного удлинения периода полувыведения препарата и увеличения его концентрации в плазме крови, что может увеличить тяжесть и/или вероятность развития НР.

У обеих пациенток в представленных клинических случаях по результатам фармакогенетического тестирования можно прогнозировать сниженную активность фермента *CYP2C9* ввиду носительства в первом случае аллельного варианта *CYP2C9\*2* с низкой функциональной активностью, что могло внести вклад в нарастание уровня креатинина во время терапии кеторолаком, во втором случае – нефункционального аллеля *CYP2C9\*3*, влияющего на риск развития НР со стороны ЖКТ [15]. Тем не менее необходимо отметить, что по фенотипу, определенному на основании генотипа *CYP2C9\*1/\*2*, пациентка К. (клинический случай 1) относится к промежуточным метаболизаторам с индексом активности 1,5, которым не рекомендуется коррекция дозы в связи с незначительно замедленной скоростью биотрансформации НПВП [13]. При увеличении объема накопленной доказательной базы для данного фенотипа эта рекомендация может быть изменена. У данной пациентки также имеется генетический полиморфизм *PTGS1* rs12353214, влияние которого на ответ на терапию НПВП может быть клинически значимым и является на сегодняшний день предметом изучения.

Для пациентки, имеющей значительно замедленный метаболизм НПВП (клинический случай 2), в рекомендациях Консорциума по внедрению клинической фармакогенетики

предполагается коррекция либо дозы НПВП, либо выбор препарата, не метаболизирующегося с участием CYP2C9.

Отметим, что основным путем биотрансформации кеторолака является конъюгация с глюкуроновой кислотой, дополнительным – Р-гидроксилирование [16]. CYP2C9 не является ферментом метаболизма кеторолака, тем не менее существуют отдельные исследования о связи эффективности и безопасности кеторолака с носительством полиморфизмов CYP2C9 [17].

Таким образом, необходимо дальнейшее изучение фармакогенетических предикторов НП кеторолака, что внесет вклад в разработку генетических панелей по персонализации выбора НПВП для пациентов, которым назначаются данные препараты [18]. В настоящее время происходит накопление доказательной базы в отношении использования фармакогенетического тестирования для оптимизации терапии боли препаратами из группы НПВП, опиоидными анальгетиками, антиконвульсантами, антидепрессантами, с изучением фармакокинетических маркеров – полиморфизмов генов цитохрома P450 (CYP2C9, CYP2C8, CYP2D6, CYP2C19, CYP3A4, CYP2B6, CYP1A2 и др.), полиморфизмов генов, кодирующих глюкуронилтрансферазу (UGT1A6, UGT1A3, UGT2B7 и др.), транспортеры лекарственных препаратов (ABCB1, SLCO1B1 и др.), а также полиморфизмов генов, кодирующих фармакодинамические молекулы-мишени (PTGS1, PTGS2, OPRM1, COMT и др.) [19–21].

В рассмотренных нами клинических случаях было проанализировано ограниченное число фармакогенетических маркеров у пациентов. Расширение панели полиморфизмов генов, а также проведение полногеномных исследований у пациентов с развившимися НП будет способствовать разработке персонализированного подхода к назначению обезболивающих препаратов.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Описанные клинические случаи демонстрируют необходимость учета следующих факторов при назначении НПВП: клиническо-демографические (пол, вес, возраст пациента), функциональное состояние органов и систем, коморбидность, межлекарственные взаимодействия, предполагаемая длительность терапии. В условиях доступности важным будет анализ данных об индивидуальных генетических особенностях пациентов, связанных с ответом на лекарственную терапию. При назначении кеторолака необходимо уделять пристальное внимание соблюдению рекомендованного инструкцией к медицинскому применению режима дозирования препарата, учету межлекарственных взаимодействий, потенцирующих НП – нефротоксичность и желудочно-кишечные кровотечения, а также проводить фармакогенетическое тестирование пациентов, включая определение медленных аллельных вариантов гена CYP2C9 и полиморфизма rs12353214 гена PTGS1.

## Литература/References

1. Cryer B, Barnett MA, Wagner J, Wilcox CM. Overuse and misperceptions of nonsteroidal anti-inflammatory drugs in the United States. *Am J Med Sci*. 2016;352(5):472–80. <https://doi.org/10.1016/j.amjms.2016.08.028>
2. Bindu S, Mazumder S, Bandyopadhyay U. Non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) and organ damage: a current perspective. *Biochem Pharmacol*. 2020;180:114147. <https://doi.org/10.1016/j.bcp.2020.114147>
3. Arfè A, Scotti L, Varas-Lorenzo C, Nicotra F, Zambon A, Kollhorst B, et al. Non-steroidal anti-inflammatory drugs and risk of heart failure in four European countries: nested case-control study. *BMJ*. 2016;354:i4857. <https://doi.org/10.1136/bmj.i4857>
4. Kellum JA, Lameire N, Aspelin P, Barsoum RS, Burdmann EA, Goldstein SL, et al. Kidney Disease: improving Global Outcomes (KDIGO). KDIGO clinical practice guideline for acute kidney injury. *Kidney Int Suppl*. 2012;2(1):1–138. <https://doi.org/10.1038/kisup.2012.1>
5. Huerta C, Castellsague J, Varas-Lorenzo C, García Rodríguez LA. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and risk of ARF in the general population. *Am J Kidney Dis*. 2005;45(3):531–9. <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2004.12.005>
6. Bombardier C, Laine L, Reicin A, Shapiro D, Burgos-Vargas R, Davis B, et al. Comparison of upper gastrointestinal toxicity of rofecoxib and naproxen in patients with rheumatoid arthritis. VIGOR Study Group. *N Engl J Med*. 2000;343(21):1520–8. <https://doi.org/10.1056/NEJM200011233432103>
7. Wolfe MM, Lichtenstein DR, Singh G. Gastrointestinal toxicity of nonsteroidal antiinflammatory drugs. *N Engl J Med*. 1999;340(24):1888–99. <https://doi.org/10.1056/NEJM199906173402407>
8. Singh G, Rosen Ramey D. NSAID induced gastrointestinal complications: the ARAMIS perspective – 1997. *Arthritis, Rheumatism, and Aging Medical*

- Information System. *J Rheumatol Suppl.* 1998;51:8–16. PMID: 9596549
9. Каратеев АЕ, Насонов ЕЛ, Ивашкин ВТ, Мартынов АИ, Яхно НН, Арутюнов ГП и др. Рациональное использование нестероидных противовоспалительных препаратов. *Клинические рекомендации. Научно-практическая ревматология.* 2018;56:1–29. Karateev AE, Nasonov EL, Ivashkin VT, Martynov AI, Yakhno NN, Arutyunov GP, et al. Rational use of non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Clinical guidelines. Rheumatology Science and Practice.* 2018;56:1–29 (In Russ.).  
<https://doi.org/10.14412/1995-4484-2018-1-29>
  10. Bhatt DL, Scheiman J, Abraham NS, Antman EM, Chan FK, Furberg CD, et al. ACCF/ACG/AHA 2008 expert consensus document on reducing the gastrointestinal risks of antiplatelet therapy and NSAID use: a report of the American College of Cardiology Foundation Task Force on Clinical Expert Consensus Documents. *Circulation.* 2008;118(18):1894–909.  
<https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.108.191087>
  11. Jafar W, Jafar AJN, Sharma A. Upper gastrointestinal haemorrhage: an update. *Frontline Gastroenterol.* 2016;7(1):32–40.  
<https://doi.org/10.1136/flgastro-2014-100492>
  12. Rotondano G. Epidemiology and diagnosis of acute nonvariceal upper gastrointestinal bleeding. *Gastroenterol Clin North Am.* 2014;43(4):643–63.  
<https://doi.org/10.1016/j.gtc.2014.08.001>
  13. Theken KN, Lee CR, Gong L, Caudle KE, Formea CM, Gaedigk A, et al. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium Guideline (CPIC) for CYP2C9 and nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Clin Pharmacol Ther.* 2020;108(2):191–200.  
<https://doi.org/10.1002/cpt.1830>
  14. Гельфанд БР, ред. *Сепсис: классификация, клинико-диагностическая концепция и лечение.* М.: Медицинское информационное агентство; 2017. Gelfand BR, ed. *Sepsis: classification, clinical diagnostic concept and treatment.* Moscow: Medical Information Agency; 2017 (In Russ).
  15. Figueiras A, Estany-Gestal A, Aguirre C, Ruiz B, Vidal X, Carvajal A, et al. CYP2C9 variants as a risk modifier of NSAID-related gastrointestinal bleeding: a case-control study. *Pharmacogenet Genomics.* 2016;26(2):66–73.  
<https://doi.org/10.1097/FPC.000000000000186>
  16. Brocks DR, Jamali F. Clinical pharmacokinetics of ketorolac tromethamine. *Clin Pharmacokinet.* 1992;23(6):415–27.  
<https://doi.org/10.2165/00003088-199223060-00003>
  17. Muradian A, Sychev D, Blagovestnov D, Sozava Z, Akmalova K, Zastrozhin M, et al. The effect of CYP2D6 and CYP2C9 gene polymorphisms on the efficacy and safety of the combination of tramadol and ketorolac used for postoperative pain management in patients after video laparoscopic cholecystectomy. *Drug Metab Pers Ther.* 2022;37(1):27–34.  
<https://doi.org/10.1515/dmpt-2021-0112>
  18. Леонова МВ, Алимova ЭЭ. Фармакогенетика нестероидных противовоспалительных препаратов: существующие проблемы для клинической практики. *Медицинский Совет.* 2018;(21):204–9. Leonova MV, Alimova EE. Pharmacogenetics of non-steroidal anti-inflammatory drugs: existing problems for clinical practice. *Medical Council.* 2018;(21):204–9 (In Russ.).  
<https://doi.org/10.21518/2079-701X-2018-21-204-209>
  19. Agulló L, Aguado I, Muriel J, Margarit C, Gómez A, Escorial M, et al. Pharmacogenetic guided opioid therapy improves chronic pain outcomes and comorbid mental health: a randomized, double-blind, controlled study. *Int J Mol Sci.* 2023;24(13):10754.  
<https://doi.org/10.3390/ijms241310754>
  20. Zobdeh F, Eremenko II, Akan MA, Tarasov VV, Chubarev VN, Schiöth HB, Mwinyi J. Pharmacogenetics and pain treatment with a focus on non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) and antidepressants: a systematic review. *Pharmaceutics.* 2022;14(6):1190.  
<https://doi.org/10.3390/pharmaceutics14061190>
  21. Hamilton WG, Gargiulo JM, Reynolds TR, Parks NL. Prospective randomized study using pharmacogenetics to customize postoperative pain medication following hip and knee arthroplasty. *J Arthroplasty.* 2022;37(6S):S76–S81.  
<https://doi.org/10.1016/j.arth.2022.02.037>

**Вклад авторов.** Все авторы подтверждают соответствие своего авторства критериям ICMJE. Наибольший вклад распределен следующим образом: А.С. Жирыкова – идея исследования, обобщение и интерпретация результатов, сбор и анализ данных литературы, написание текста рукописи, утверждение окончательной версии рукописи для публикации; Н.П. Денисенко – обсуждение и интерпретация результатов, написание отдельных разделов, редактирование текста рукописи, формулировка выводов, утверждение окончательной версии рукописи для публикации; А.В. Крюков – участие в разработке концепции исследования, анализ и обобщение результатов, редактирование текста рукописи; К.А. Акмалова – сбор

**Authors' contributions.** All the authors confirm that they meet the ICMJE criteria for authorship. The most significant contributions were as follows. Anna S. Zhiryakova developed the study idea, summarised and interpreted the results, collected and analysed literature data, drafted the manuscript, and approved the final version for publication. Natalia P. Denisenko discussed and interpreted the results, drafted individual sections of the manuscript, edited the manuscript, formulated the conclusions, and approved the final version of the manuscript for publication. Alexander V. Kryukov conceptualised the study, analysed and summarised the results, and edited the manuscript. Kristina A. Akmalova collected and analysed literature

и анализ данных литературы, интерпретация результатов; *С.Н. Тучкова* – сбор и систематизация данных литературы, обобщение и анализ результатов; *К.Б. Мирзаев* – участие в разработке концепции исследования, формулировка выводов, утверждение окончательной версии рукописи для публикации; *Д.А. Сычев* – участие в разработке концепции исследования, утверждение окончательной версии рукописи для публикации.

**Согласие пациентов.** Получено информированное согласие пациентов на обработку персональных данных, включая сбор, накопление, хранение, обновление, изменение, использование, передачу по сетям связи, в том числе на публикацию персональной медицинской информации в обезличенной форме.

data, interpreted the results. *Svetlana N. Tuchkova* collected and analysed literature data, analysed and summarised the results. *Karin B. Mirzaev* conceptualised the study, formulated the conclusions, and approved the final version of the manuscript for publication. *Dmitry A. Sychev* conceptualised the study and approved the final version of the manuscript for publication.

**Informed consent.** The patients have given informed consent for the processing of their personal data, including collection, accumulation, storage, updating, modification, use, transmission over communication networks, and publication of personal medical information in anonymised form.

## ОБ АВТОРАХ / AUTHORS

**Жирякова Анна Сергеевна**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4192-654X>

**Денисенко Наталья Павловна**, канд. мед. наук

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3278-5941>

**Крюков Александр Валерьевич**, канд. мед. наук

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7903-2977>

**Акмалова Кристина Анатольевна**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3505-8520>

[kriistinkaa@mail.ru](mailto:kriistinkaa@mail.ru)

**Тучкова Светлана Николаевна**

Scopus ID: [58571704600](https://orcid.org/0000-0003-3505-8520)

**Мирзаев Карин Бадавиевич**, д-р мед. наук

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9307-4994>

**Сычев Дмитрий Алексеевич**, академик РАН,

д-р мед. наук, профессор

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

*Поступила 27.11.2023*

*После доработки 16.01.2024*

*Принята к публикации 06.03.2024*

*Online first 26.03.2024*

**Anna S. Zhiryakova**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4192-654X>

**Natalia P. Denisenko**, Cand. Sci. (Med.)

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3278-5941>

**Alexander V. Kryukov**, Cand. Sci. (Med.)

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7903-2977>

**Kristina A. Akmalova**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3505-8520>

**Svetlana N. Tuchkova**

Scopus ID: [58571704600](https://orcid.org/0000-0003-3505-8520)

**Karin B. Mirzaev**, Dr. Sci. (Med.)

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9307-4994>

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

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

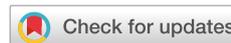
*Received 27 November 2023*

*Revised 16 January 2024*

*Accepted 6 March 2024*

*Online first 26 March 2024*

УДК 651:065:616.71-007.234  
<https://doi.org/10.30895/2312-7821-2024-12-2-190-200>



Обзор / Review

## Деносумаб и синдром рикошета: актуальные аспекты терапии остеопороза (обзор)

Н.Ю. Вельц<sup>1</sup>✉, О.В. Вельц<sup>2</sup>, Р.Н. Аляутдин<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Федеральное государственное бюджетное учреждение  
«Научный центр экспертизы средств медицинского применения»  
Министерства здравоохранения Российской Федерации,  
Петровский бульвар, д. 8, стр. 2, Москва, 127051, Российская Федерация

<sup>2</sup> Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования  
«Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова»  
Министерства здравоохранения Российской Федерации,  
ул. Островитянова, д. 1, Москва, 117997, Российская Федерация

✉ Вельц Наталья Юрьевна [velts@expmed.ru](mailto:velts@expmed.ru)

### РЕЗЮМЕ

**ВВЕДЕНИЕ.** Остеопороз занимает ведущее место в структуре заболеваемости, причин инвалидности, снижения качества жизни и преждевременной смертности лиц пожилого возраста. Деносумаб применяют для лечения остеопороза, однако при отмене этого препарата может развиваться тяжелая нежелательная реакция – синдром рикошета, при которой повышена потеря костной массы. Изучение механизма развития синдрома рикошета и возможностей его коррекции позволит повысить безопасность терапии деносумабом.

**ЦЕЛЬ.** Систематизация актуальной информации о механизме развития синдрома рикошета и возможностях предотвращения потери костной массы при отмене деносумаба.

**ОБСУЖДЕНИЕ.** Нарушение баланса между процессами ремоделирования костной ткани приводит к развитию остеопороза. Результаты современных исследований показали, что зрелые остеокласты способны делиться на остеоморфы, которые отделяются от поликарiona и сливаются с соседними остеокластами или с другими остеоморфами (рециркуляция остеокластов). В основе механизма действия деносумаба лежит ингибирование процесса рециркуляции остеокластов, что вызывает накопление преостеокластов и остеоморфов. Изучение процессов, происходящих в костной ткани, показало, что во время терапии деносумабом создается пул индуцированных клеток, из которых при отмене препарата достаточно быстро и в большом количестве образуются остеокласты, обеспечивающие резорбцию кости (синдром рикошета), что увеличивает риск переломов. Для повышения минеральной плотности костей и предупреждения переломов после отмены деносумаба целесообразно использовать антирезорбтивные препараты группы бисфосфонатов, которые накапливаются в костной ткани, концентрируясь в местах активного костного обмена.

**ВЫВОДЫ.** Дальнейшее изучение механизма возникновения синдрома рикошета, в том числе более глубокое понимание роли остеоморфов в процессе остеогенеза, позволит повысить эффективность мер профилактики переломов при отмене деносумаба. Для оценки влияния терапии антирезорбтивными препаратами на предотвращение потери костной массы после отмены деносумаба необходимо продолжение исследований.

**Ключевые слова:** остеопороз; деносумаб; бисфосфонаты; остеоморф; синдром рикошета; синдром отмены; перелом кости; резорбция кости; остеогенез; нежелательные реакции; фармаконадзор

**Для цитирования:** Вельц Н.Ю., Вельц О.В., Аляутдин Р.Н. Деносумаб и синдром рикошета: актуальные аспекты терапии остеопороза (обзор). *Безопасность и риск фармакотерапии.* 2024;12(2):190–200. <https://doi.org/10.30895/2312-7821-2024-12-2-190-200>

© Н.Ю. Вельц, О.В. Вельц, Р.Н. Аляутдин, 2024

**Финансирование.** Работа выполнена в рамках государственного задания ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России № 056-00026-24-00 на проведение прикладных научных исследований (номер государственного учета НИР 124022300127-0).

**Потенциальный конфликт интересов.** Р.Н. Аляутдин – главный редактор журнала «Безопасность и риск фармакотерапии». Н.Ю. Вельц является ответственным секретарем редколлегии журнала «Безопасность и риск фармакотерапии». О.В. Вельц заявляет об отсутствии конфликта интересов.

## Denosumab and the Rebound Effect: Current Aspects of Osteoporosis Therapy (Review)

Nataliya Yu. Velts<sup>1,✉</sup>, Olga V. Velts<sup>2</sup>, Renad N. Alyautdin<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products,  
8/2 Petrovsky Blvd, Moscow 127051, Russian Federation

<sup>2</sup> N.I. Pirogov Russian National Research Medical University,  
1 Ostrovityanov St., Moscow 117997, Russian Federation

✉ Nataliya Yu. Velts [velts@expmed.ru](mailto:velts@expmed.ru)

### ABSTRACT

**INTRODUCTION.** Osteoporosis is a leading cause of morbidity, disability, reduced quality of life, and premature mortality in the elderly population. Denosumab is a treatment for osteoporosis; however, denosumab discontinuation may cause a rebound effect, which is a severe adverse drug reaction (ADR) leading to an increase in the rate of bone tissue loss. Studying the mechanism of the rebound effect and potential ways to manage it can improve the safety of denosumab therapy.

**AIM.** This study aimed to summarise up-to-date information regarding the mechanism of the rebound effect and ways to manage it after denosumab discontinuation.

**DISCUSSION.** Osteoporosis results from an imbalance in bone remodelling. Recent studies have shown that mature osteoclasts are able to fission into osteomorphs, which separate from the polykaryon and fuse with neighbouring osteoclasts or other osteomorphs (osteoclast recycling). The mechanism of action of denosumab is based on the inhibition of osteoclast recycling, which results in the accumulation of pre-osteoclasts and osteomorphs. Research into processes occurring in bone tissue shows that denosumab creates a pool of induced cells, and when denosumab therapy is discontinued, these induced cells quite quickly and abundantly differentiate into osteoclasts causing bone resorption (rebound effect) and increasing the risk of fractures. In order to improve mineral bone density and to prevent fractures after denosumab discontinuation, it is reasonable to use antiresorptive medicines from the bisphosphonate class. Bisphosphonates accumulate in bone tissue and concentrate in areas of active bone metabolism.

**CONCLUSIONS.** Further studies of the rebound effect mechanism, including a deeper understanding of the role of osteomorphs in osteogenesis, will improve the measures taken to reduce the risk of fractures after denosumab discontinuation. Further research is needed to evaluate the effect of antiresorptives on bone tissue loss after denosumab discontinuation.

**Keywords:** osteoporosis; denosumab; bisphosphonates; osteomorph; rebound effect; withdrawal syndrome; bone fracture; bone resorption; osteogenesis; adverse drug reactions; pharmacovigilance

**For citation:** Velts N.Yu., Velts O.V., Alyautdin R.N. Denosumab and the rebound effect: current aspects of osteoporosis therapy (review). *Safety and Risks of Pharmacotherapy*. 2024;12(2):190–200. <https://doi.org/10.30895/2312-7821-2024-12-2-190-200>

**Funding.** The study reported in this publication was carried out as part 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. 124022300127-0).

**Disclosure.** Renad N. Alyautdin is the Editor-in-Chief and Nataliya Yu. Velts is the Executive Secretary of *Safety and Risk of Pharmacotherapy*. Olga V. Velts declares no conflict of interest.

## ВВЕДЕНИЕ

Остеопороз (ОП), согласно определению Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), является системным заболеванием скелета, которое сопровождается снижением костной массы, изменением микроархитектоники костной ткани, что способствует повышению хрупкости костей и, как следствие, увеличивает риск переломов. Процесс снижения костной массы постепенно начинается у лиц старше 40 лет. Согласно данным Международного фонда остеопороза (International Osteoporosis Foundation, IOF), начиная с возраста старше 50 лет у каждой третьей женщины и каждого пятого мужчины происходит хотя бы один перелом, причиной которого является ОП<sup>1</sup>. ОП – глобальная мировая проблема, он занимает четвертое место по распространенности среди неинфекционных заболеваний (после сердечно-сосудистых, онкологических заболеваний и сахарного диабета) и ведущее место в структуре заболеваемости, причин инвалидности, снижения качества жизни и преждевременной смертности лиц пожилого возраста.

Особенно часто при ОП происходят переломы тел позвонков, проксимального отдела бедренной кости (шейка бедра и чрезвертельная область), дистального отдела предплечья и проксимального отдела плечевой кости<sup>2</sup>. Наиболее серьезными считаются переломы бедренной кости, так как они практически всегда предполагают необходимость стационарного лечения, приводят к летальному исходу приблизительно в 20% случаев и являются причиной постоянной инвалидности примерно у половины пациентов<sup>3</sup>. Летальность вследствие осложнений, обусловленных остеопорозными переломами, в популяции женщин европеоидной расы старше 50 лет составляет 2,8%, что соответствует показателю летальности от рака молочной железы, при этом риск перелома проксимального отдела бедренной кости у женщин равен суммарному риску рака молочной железы, рака матки и рака яичников, а у мужчин риск этого перелома превышает риск рака предстательной железы<sup>4</sup> [2].

Рост распространенности ОП является социально значимой проблемой, так как увеличение продолжительности жизни и количества пожи-

лых людей ведет к общему старению населения в мире [3]. В 2018 г. прямые и непрямые медицинские затраты на лечение основных типов остеопорозных переломов в России составили около 40 млрд рублей (в ценах 2014 г.) [4]. С учетом прогнозируемого роста продолжительности жизни в России в ближайшие годы будет наблюдаться рост количества случаев остеопорозных переломов. Ожидаемое число пациентов с ОП в России к 2050 г. предположительно достигнет 22 млн человек, что вместе с предполагаемыми случаями остеопении у 28 млн пациентов увеличит количество людей с высоким риском переломов до 50 млн человек [5].

Основные лекарственные препараты (ЛП) для лечения ОП можно условно разделить на преимущественно подавляющие костную резорбцию – антирезорбтивные средства (бисфосфонаты, деносумаб) и преимущественно усиливающие образование костной ткани – анаболические средства (терипаратид) [1].

Препаратами первой линии терапии для предупреждения переломов и повышения минеральной плотности костей у пациентов с первичным ОП уже достаточно длительное время считаются бисфосфонаты [6, 7]. ЛП данной группы имеют доказанную эффективность, тем не менее более высокая вероятность развития нежелательных реакций, а также режим применения (в зависимости от ЛП один раз в неделю/месяц строго за 30/60 минут до еды, обязательное вертикальное положение после приема препарата) приводят со временем к снижению комплаентности к препаратам этой группы.

Деносумаб – высокоэффективный ЛП, относящийся к классу гуманизированных моноклональных антител, был зарегистрирован в России в 2011 г. Деносумаб назначают при лечении постменопаузального ОП и первичного ОП у мужчин, для предупреждения потери костной массы и переломов при отсутствии костных метастазов у женщин, получающих терапию ингибиторами ароматазы по поводу рака молочной железы, а также мужчинам при раке предстательной железы, получающим гормон-депривационную терапию<sup>5</sup>.

Деносумаб не накапливается в костной ткани, имеет удобный режим приема (1 раз в 6 месяцев)

<sup>1</sup> <https://www.osteoporosis.foundation/patients/about-osteoporosis>

<sup>2</sup> [https://www.osteoporosis.foundation/sites/IOFbonehealth/files/2020-09/Audit\\_Osteop\\_Eurasia\\_2020.pdf](https://www.osteoporosis.foundation/sites/IOFbonehealth/files/2020-09/Audit_Osteop_Eurasia_2020.pdf)

<sup>3</sup> Профилактика и ведение остеопороза. Доклад Научной группы ВОЗ. 7–10 апреля 2000 г., Женева. ВОЗ; 2020. [https://apps.who.int/gb/ebwha/pdf\\_files/EB114/B114\\_13-ru.pdf](https://apps.who.int/gb/ebwha/pdf_files/EB114/B114_13-ru.pdf)

<sup>4</sup> [https://www.osteoporosis.foundation/sites/IOFbonehealth/files/2020-09/Audit\\_Osteop\\_Eurasia\\_2020.pdf](https://www.osteoporosis.foundation/sites/IOFbonehealth/files/2020-09/Audit_Osteop_Eurasia_2020.pdf)

<sup>5</sup> [https://grls.rosminzdrav.ru/Grls\\_View\\_v2.aspx?routingGuid=e965cea3-e3e0-4e1e-869b-5b8f16368628](https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=e965cea3-e3e0-4e1e-869b-5b8f16368628)

и меньшую частоту развития нежелательных реакций по сравнению с другими препаратами для лечения ОП, что определяет его преимущество при выборе терапии. Однако серьезной проблемой при лечении деносумабом является так называемый «синдром рикошета» – отсроченный эффект после отмены лечения, который заключается в повышенной потере костной массы (до исходного уровня плотности и ниже), вследствие чего повышается риск переломов [8–10]. Для того чтобы предотвратить развитие синдрома рикошета, необходимо изучить механизмы возникновения этой нежелательной реакции с учетом данных современных исследований процесса образования костной ткани.

**Цель работы** – систематизация актуальной информации о механизме развития синдрома рикошета и возможностях предотвращения потери костной массы при отмене деносумаба.

Потенциально релевантные исследования в отношении остеопороза, применения деносумаба и синдрома рикошета были выявлены путем поиска в электронных базах данных MEDLINE, SCOPUS, PubMed, Google Scholar и Кокрейновской базе данных систематических обзоров, используя термины: остеопороз, патофизиология остеопороза, терапия остеопороза, антирезорбтивная терапия, бисфосфонаты, деносумаб, длительное применение деносумаба, нежелательные реакции при отмене деносумаба, остеокласты, влияние деносумаба на изменение остеокластов, остеоморфы. Были оценены отдельные статьи, содержащие результаты рандомизированных клинических исследований, метаанализы, систематические клинические обзоры. Исключены статьи с описанием ОП, являющегося вторичным вследствие различных заболеваний и у пациентов с постовариэктомическим синдромом, терапии остеопороза исключительно с помощью эстрогенов и витамина D, а также статьи, в которых были проанализировано применение деносумаба в педиатрической популяции.

Также нами были проанализированы сообщения о нежелательных реакциях, выявленных при приеме деносумаба, поступивших в базу данных «Фармаконадзор 2.0» Автоматизированной информационной системы Росздравнадзора с ноября 2020 по март 2024 г. За указанный период было зафиксировано 61 первичное сообщение о развитии синдрома рикошета, из них 34 сообщения связаны с назначением деносумаба при лечении первичного ОП, в том числе в одном из них были представлены данные из ста-

ти [10], описывающей случай синдрома рикошета с последующим смертельным исходом.

## ОСНОВНАЯ ЧАСТЬ

### Патофизиология изменений костной ткани при остеопорозе

В процессах моделирования и ремоделирования костной ткани участвуют три типа клеток: остеоциты, остеобласты и остеокласты. ОП возникает в результате резорбции костей остеокластами, которая не компенсируется образованием остеобластов. Избыток остеокластов при необходимости ремоделирования или недостаток остеобластов при необходимости восстановления созданной остеокластами полости резорбции являются основными патофизиологическими изменениями при ОП [11].

Остеоциты – наиболее распространенный тип клеток в кости (90–95%), они являются терминально дифференцированными клетками линии остеобластов. Первоначально считалось, что остеоциты не участвуют в костном метаболизме, однако в дальнейшем было выявлено, что они способны как ремоделировать костную ткань (периостеоцитарное резорбционное разрушение), так и синтезировать новый костный материал [11]. В настоящее время показано, что остеоциты регулируют обмен кальция и фосфатов, процессы ремоделирования кости путем управления образованием и активностью остеобластов и остеокластов как напрямую, так и с помощью образования эффекторных белков [12], и в итоге оказывают влияние на поддержание гомеостаза организма [13]. В частности, остеоциты являются основным источником лиганда рецептора-активатора ядерного фактора-kB (receptor activator of nuclear factor kappa B ligand, RANKL) – ключевого фактора дифференцировки остеокластов.

Остеобласты – образующие костную ткань клетки, формируются из мезенхимальных стволовых клеток и в дальнейшем могут либо продолжать осуществлять свою функцию, либо трансформироваться в остеоциты, либо подвергаться апоптозу [14–17]. Остеобласты секретуют многие компоненты внеклеточного матрикса, и характерной именно для них является комбинация белков остеокальцин, костный сиалопротеин и фермента щелочная фосфатаза, выделяющихся в межклеточное пространство [18].

Остеокласты – высокоспециализированные многоядерные клеточные структуры моноцитарного ряда, обладающие резорбтивной способ-

ностью. Эмбриональный источник развития этих клеток с самого начала их открытия был темой дискуссии. В настоящее время одним из источников развития остеокластов считаются ранние и поздние эмбриональные эритромиелоидные предшественники (ЭМП) желточного мешка, которые обеспечивают ремоделирование и нормальные остеогенез в онтогенезе плода и в период после рождения (продолжительность их жизни – не менее 6 месяцев после рождения). Также источником развития остеокластов являются фетальные гемопоэтические клетки (ГПК), одна из линий дифференцировки которых приводит к образованию общего предшественника макрофагов/остеокластов/дендритных клеток, которые идут по линии дифференцировки остеокластов за счет взаимодействия с RANKL и макрофагальным колониестимулирующим фактором (macrophage colony-stimulating factor, M-CSF). RANKL обеспечивает процесс дифференцировки остеокластов, процесса слияния и времени жизни активных остеокластов, M-CSF нужен для направления дифференцировки ГПК, способствует пролиферации и увеличивает время жизни предшественников остеокластов [19].

Остеокласты, развившиеся из ЭМП, постепенно заменяются мононуклеарными предшественниками моноцитов, происходящих из ГПК, но некоторые клетки-предшественники могут сливаться с уже долго живущими остеокластами из ЭМП, тем самым поддерживая их популяцию на протяжении всей жизни. Следующим шагом в остеокластогенезе является этап слияния мононуклеарных предшественников остеокластов, включающий в себя миграцию, распознавание, адгезию и слияние мембран. Это избирательный процесс, зависящий от зрелости, подвижности, нуклеарности клеток и других факторов [20]. Важно отметить постоянное взаимодействие остеокластов с разными клетками, которое обеспечивает дальнейшее созревание и направляет развитие остеокластов.

Решающую роль в дифференцировке остеокластов играет путь RANKL/RANK/OPG, включающий:

1) RANKL – мембранный белок, цитокин семейства факторов некроза опухоли, который способствует дифференцировке остеокластов и может существовать в мембраносвязанной и растворимой форме;

2) RANK – рецептор к RANKL у остеокластов;

3) остеопротегерин (osteoprotegerin, OPG) – гликопротеин, являющийся рецептором-ловушкой для RANKL, предотвращающий вза-

имодействие RANKL-RANK и блокирующий остеокластогенез [21].

Согласно признанной ранее теории остеокласты считались короткоживущими клетками (менее 6 недель), которые после резорбции кости сразу подвергаются апоптозу. Однако результаты новых исследований [22, 23], проведенных методом прижизненной визуализации, показали, что зрелые остеокласты способны делиться на более мелкие клетки – остеоморфы. Остеоморфы – ядродержащие дочерние мелкие клетки, отделяющиеся от поликариона и сливающиеся с соседними остеокластами или, в некоторых случаях, с такими же остеоморфами. Этот процесс получил название рециркуляции остеокластов. Важно отметить, что остеоморфы, возникающие в результате деления остеокластов кости, транскрипционно отличаются от остеокластов и макрофагов. Гены, активные у остеоморфов, играют важную роль в структуре и функции костей. При рециркуляции остеокластов ингибирование работы OPG приводит к накоплению остеоморфов [22, 23].

Ремоделирование происходит в четыре фазы. Первая фаза (фаза активации) индуцирует дифференцировку остеокластов из предшественников в зрелые клетки и рекрутинг их на поверхность кости. Во вторую фазу (фаза резорбции) зрелые остеокласты резорбируют кость, во время третьей (реверсивной) фазы происходит гибель остеокластов и рекрутинг предшественников остеобластов. Во время последней фазы (фаза формирования) закладывается новый костный матрикс с последующей его минерализацией [24, 25].

Нарушение баланса между этими процессами приводит к аномальному ремоделированию, способствующему развитию ОП [26–28]. Традиционные патофизиологические теории ОП связывают этот процесс с дефицитом эстрогенов или витамина D, а также со вторичным гиперпаратиреозом, однако в последние десятилетия появились теории, описывающие участие в развитии ОП иммунологического механизма, микробиома кишечника, а также системного старения клеток [3].

Снижение уровня эстрогенов является важной предпосылкой для развития ОП – как в случае ускоренной потери костной массы у женщин в ранней менопаузе, так и при медленной потере костной массы у женщин и у пожилых мужчин [29]. В некоторой степени это можно объяснить прямым влиянием эстрогенов на рецепторы,

находящиеся на остеоцитах, остеобластах и остеокластах, в частности, снижение уровня эстрогенов способствует изменению соотношения остеокластов и остеобластов, уменьшая число последних [30]. Снижение уровня эстрогенов приводит также к увеличению образования RANKL, вследствие чего костная резорбция усиливается.

Кроме того, при дефиците эстрогенов происходит активация высвобождения остеокластогенных цитокинов, в том числе провоспалительных [31]. Основным источником противовоспалительных цитокинов при ОП считаются Т-клетки [31–33]. Более подробно механизм, связывающий потерю эстрогена с возникновением вялотекущего воспаления со стороны Т-клеток у мышей с удаленными яичниками, был описан в работе A. Cline-Smith и соавт. [34].

В-клетки также оказывают важное воздействие на развитие ОП, так как продуцируют RANKL и OPG, участвуя таким образом в регуляции пути RANKL/RANK/OPG. Однако точный механизм, связывающий дефицит эстрогена с В-клетками и потерей костной массы, наблюдаемый у женщин в постменопаузе, до настоящего момента понятен не полностью [35].

### Характеристика и механизм действия деносумаба

Деносумаб является первым ингибитором RANKL, одобренным Управлением по контролю за качеством продуктов питания и лекарственных средств США (Food and Drug Administration, FDA) в 2010 г.

Первоначально для терапии ОП планировалось использовать OPG, так как он ингибирует RANKL-зависимую дифференцировку остеокластов, что способствует снижению остеокластогенеза и, как следствие, уменьшению резорбции кости. Однако исследования были прекращены из-за возможного развития нейтрализующего иммунного ответа на эндогенный OPG, и была начата разработка антитела к RANKL – деносумаба, являющегося аналогом OPG по действию. Деносумаб, взаимодействуя с RANKL, способствует блокировке процесса дифференцировки преостеокластов в остеокласты и подавляет резорбцию костной ткани, но, в отличие от OPG, обеспечивает высокоспецифичное ингибирование RANKL, при этом не связываясь с другими членами семейства факторов некроза опухоли [36].

Лечение деносумабом уменьшает количество переломов и устойчиво увеличивает минеральную плотность костей в течение периода лечения. Так, согласно данным исследования FREEDOM (Fracture Reduction Evaluation of Denosumab in Osteoporosis Every 6 Months), деносумаб снижал риск новых рентгенологических переломов позвонков по сравнению с плацебо на 68%, риск невертебральных переломов – на 20%, из них переломов бедра – на 40% [37]. Деносумаб является достаточно безопасным препаратом, и такие нежелательные реакции, как гипокальциемия, остеонекроз челюсти, атипичный перелом бедра, при его применении регистрируются относительно редко<sup>6</sup>.

Тем не менее существует достаточно серьезный риск, связанный с деносумабом: его отмена приводит к развитию синдрома рикошета – повышенной потере костной массы, часто ниже исходного уровня ее плотности [8–10]. В настоящее время данная проблема по безопасности применения деносумаба является актуальной и регулируется рутинными мерами минимизации риска: сообщением в листовке-вкладыше лекарственного препарата о том, что отмена лечения деносумабом невозможна без консультации с лечащим врачом.

### Механизм развития синдрома рикошета при отмене деносумаба

Увеличение резорбции кости характеризуется повышенным содержанием маркеров костного метаболизма, таких как N-концевой пропептид проколлагена 1-го типа, C-концевой телопептид и TRAP-5b (tartrate-resistant acid phosphatase 5b). Усиление ремоделирования костной ткани сопровождается повышением уровня RANKL в сыворотке крови и снижением уровня OPG [38]. Гистоморфометрические исследования показали практически полное отсутствие не только остеокластов, но и остеобластов на поверхности кости при лечении деносумабом, причиной чего является снижение уровня OPG, однако механизм повышения уровня RANKL остается не выясненным [39].

Считается, что применение деносумаба приводит к блокированию остеокластогенеза. Ингибирование RANKL либо эндогенным OPG, либо моноклональным антителом, таким как деносумаб, ингибирует процесс рециркуляции остеокластов и вызывает накопление преостеокластов и остеоморфов (рис. 1А). Таким

<sup>6</sup> [https://grls.rosminzdrav.ru/Grls\\_View\\_v2.aspx?routingGuid=e965cea3-e3e0-4e1e-869b-5b8f16368628](https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=e965cea3-e3e0-4e1e-869b-5b8f16368628)

образом, во время лечения деносумабом создается пул индуцированных клеток, из которых при отмене препарата достаточно быстро и в большом количестве образуются остеокласты, обеспечивающие резорбцию кости. Отмена деносумаба напрямую приводит к накоплению RANKL и способствует возобновлению дифференцировки остеокластов (рис. 1В) [40]. Одним из доказательств данного мнения служит выявление в крови у женщин в менопаузе, получающих деносумаб, увеличенного количества предшественников остеокластов и остеоморфов [41]. Снижение количества остеобластов, а также жизнеспособных остеоцитов после отмены лечения деносумабом также снижает скорость ремоделирования кости.

Исследования на трансгенных мышах позволили предположить, что превышение уровня резорбции костной ткани при отмене деносумаба над показателями, которые были достигнуты в результате лечения, также может быть связано с недостатком OPG. Измерения нескольких типов мРНК показали значительное снижение мРНК OPG, но не RANKL. Вероятно, это связано с отсутствием остеобластов, способных продуцировать OPG, на момент отмены деносумаба [42].

### Возможности предотвращения последствий отмены деносумаба

Согласно данным литературы, для снижения процессов костной резорбции и предупреждения переломов после прекращения терапии деносумабом возможно использование таких ЛП, как ромосозумаб, бисфосфонаты (алендронат и золедроновая кислота).

Ромосозумаб, гуманизированное моноклональное антитело, можно рассматривать как альтернативу деносумабу при отмене последнего [43], однако в литературе описан случай отсутствия эффективности ромосозумаба для предотвращения множественных спонтанных клинических переломов позвонков после отмены деносумаба [44].

Перспективным является применение бисфосфонатов [9, 36, 39, 45–48] – аналогов неорганических пирофосфатов, в которых атом кислорода в соединении P–O–P заменен на атом углерода (P–C–P) для получения стабильной связи, что обеспечивает высокое сродство связывания молекулы с гидроксипатитом кости. Бисфосфонаты подразделяются на азотсодержащие и не содержащие в структуре атомов азота, препараты этих подгрупп имеют разный механизм действия. В настоящее время шире

применяют азотсодержащие бисфосфонаты (алендронат, ризедронат, ибандронат, памидронат и золедроновая кислота), прежде всего благодаря более сильному антирезорбтивному действию, чем у препаратов другой подгруппы.

Важнейшей фармакологической особенностью всех бисфосфонатов является их достаточно высокое сродство к костной ткани, что позволяет активно накапливаться в ней, концентрируясь в местах активного костного обмена [49, 50]. Когда происходит резорбирование кости, высвобождающийся препарат ингибирует фермент фарнезилпирофосфатсинтазу мевалонатного пути и ухудшает работу остеокластов путем снижения способности последних образовывать рифленные границы и вырабатывать протоны, необходимые для резорбции кости, а также ускоряет апоптоз остеокластов, не оказывая, по-видимому, прямого влияния на процесс их рециркуляции [51], и таким образом снижает потерю костной ткани.

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Синдром рикошета, тяжелая нежелательная реакция при отмене деносумаба, может возникнуть у пациентов, принимавших препарат, несмотря на утвержденные меры минимизации риска. Отмена терапии деносумабом возможна только после консультации с лечащим врачом.

Изучение механизма развития синдрома рикошета позволило установить, что ингибирование RANKL деносумабом приводит к накоплению предшественников остеокластов и остеоморфов, из которых при прекращении действия препарата довольно быстро образуются остеокласты, резорбирующие костную ткань. Продолжение изучения процессов остеогенеза и, в частности, роли остеоморфов в регуляции резорбции кости будет иметь важное значение для понимания возможности влияния на патологические процессы, поиска новых мишеней фармакологического воздействия при ОП и разработки новых препаратов.

Для предупреждения переломов и повышения минеральной плотности костей после отмены деносумаба целесообразно применять бисфосфонаты. Однако для оценки возможностей терапии антирезорбтивными препаратами с целью предотвращения потери костной массы после отмены деносумаба необходимо проведение дальнейших исследований, в том числе направленных непосредственно на изучение влияния бисфосфонатов на рециркуляцию остеокластов.

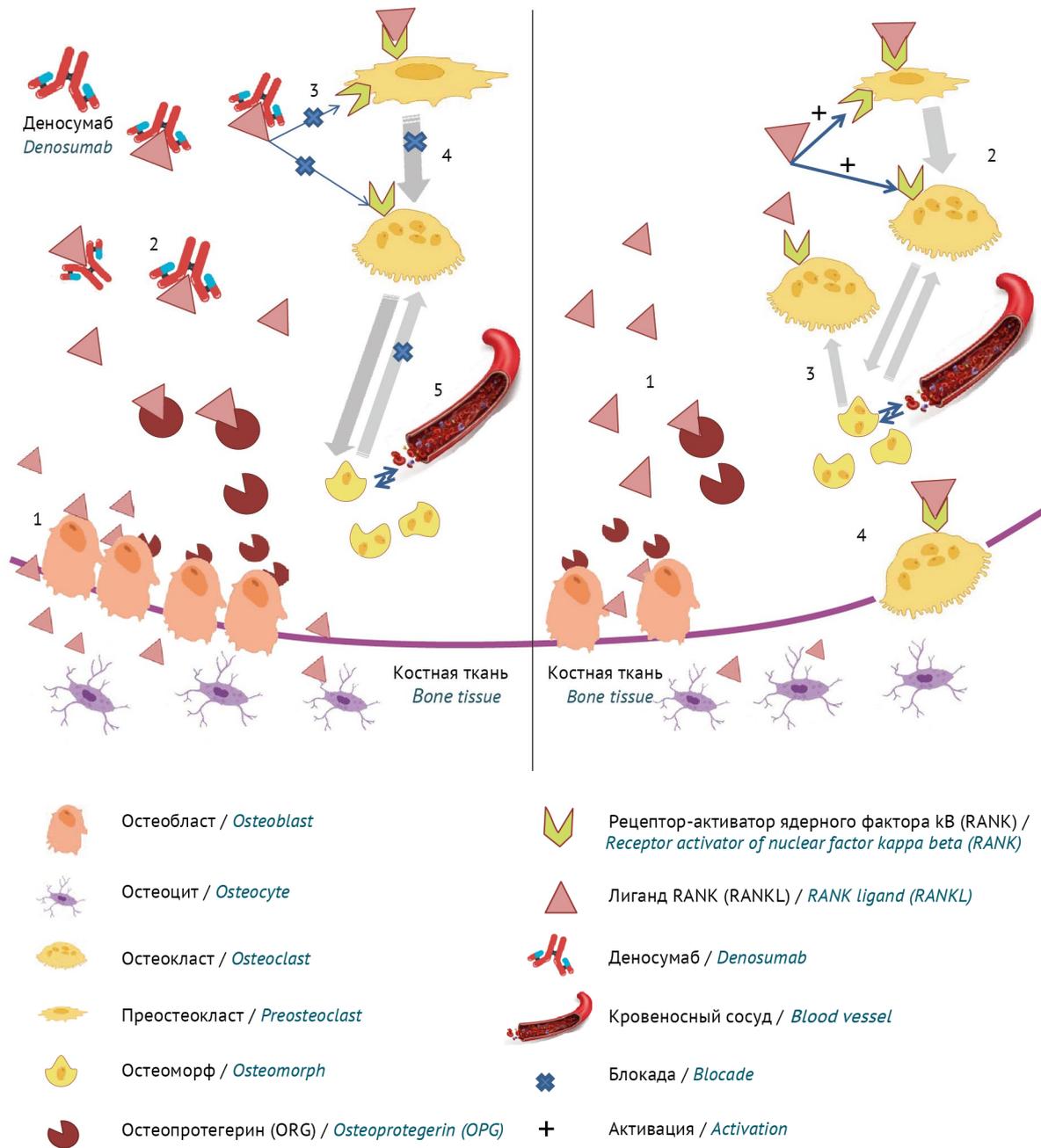


Рисунок подготовлен авторами / The figure is prepared by the authors

**Рис. 1.** Процессы, происходящие в костной ткани в присутствии деносу́маба (А) и при его отмене (В)

А — механизм действия деносу́маба. (1) RANKL синтезируется остеоцитами и остеобластами. Одновременно остеобласты синтезируют OPG. (2) Деносу́маб связывается с RANKL, что приводит к предотвращению взаимодействия RANKL с RANK (3), ингибированию развития остеокластов из преостеокластов (4), процесса рециркуляции остеокластов (5) и дальнейшему нарушению функции и выживания дифференцированных остеокластов, однако одновременно это вызывает накопление преостеокластов и остеоморфов;

В — механизм возникновения нарушений при отмене деносу́маба (синдром рикошета). Отмена деносу́маба (1) напрямую приводит к накоплению RANKL при сниженном уровне OPG. Возобновляется образование остеокластов (2), дифференцировка и слияние остеоморфов в остеокласты (3), и активированные остеокласты (4) резорбируют кость

**Fig. 1.** Processes taking place in bone tissue with (A) and without (B) denosumab

A. Mechanism of action of denosumab: (1) Osteocytes and osteoblasts produce RANKL. At the same time, osteoblasts express OPG. (2) Denosumab binds to RANKL, resulting in (3) the prevention of RANKL interaction with RANK, (4) the inhibition of osteoclast development from pre-osteoclasts, (5) the process of osteoclast recycling, and further impairment of the function and survival of differentiated osteoclasts. At the same time, this causes the accumulation of preosteoclasts and osteomorphs.

B. Mechanism of the adverse effect (rebound effect) after denosumab discontinuation. The discontinuation (1) directly leads to the accumulation of RANKL with decreased OPG levels. The formation of osteoclasts (2) and the differentiation and fusion of osteomorphs into osteoclasts (3) resume, and activated osteoclasts (4) resorb bone.

## Литература / References

1. Беляя ЖЕ, Белова КЮ, Бирюкова ЕВ, Дедов ИИ, Дзеранова ЛК, Драпкина ОМ и др. Федеральные клинические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике остеопороза. *Остеопороз и остеопатии*. 2021;24(2):4–47.  
Belaya ZhE, Belova KYu, Biryukova EV, Dedov II, Dzeranova LK, Drapkina OM, et al. Federal clinical guidelines for diagnosis, treatment and prevention of osteoporosis. *Osteoporosis and Bone Diseases*. 2021;24(2):4–47 (In Russ.).  
<https://doi.org/10.14341/osteo12930>
2. Доброхотова ЮЭ, Дугиева М.З. Постменопаузальный остеопороз: препараты кальция в современной стратегии профилактики и лечения. *РМЖ*. 2017;25(15):1135–9.  
Dobrokhotova YuE, Dugieva MZ. Postmenopausal osteoporosis: calcium preparations in modern prevention and treatment strategy. *RMJ*. 2017;25(15):1135–9 (In Russ.).
3. Srivastava RK, Sapra L. The rising era of “immunoporosis”: role of immune system in the pathophysiology of osteoporosis. *J Inflamm Res*. 2022;15:1667–98.  
<https://doi.org/10.2147/JIR.S351918>
4. Закроева АГ, Бабалян ВН, Габдулина ГХ, Лобанченко ОВ, Ершова ОБ, Исаева СМ и др. Состояние проблемы остеопороза в странах Евразийского региона. *Остеопороз и остеопатии*. 2020;23(4):19–29.  
Zakroeva AG, Babalyan VN, Gabdulina GK, Lobanchenko OV, Ershova OB, Isaeva SM, et al. Burden of osteoporosis in the countries of the Eurasian region. *Osteoporosis and Bone Diseases*. 2020;23(4):19–29 (In Russ.).  
<https://doi.org/10.14341/osteo12700>
5. Lesnyak O, Ershova O, Belova K, Gladkova E, Sinitsina O, Ganert O, et al. Epidemiology of fracture in the Russian Federation and the development of a FRAX model. *Arch Osteoporos*. 2012;7:67–73.  
<https://doi.org/10.1007/s11657-012-0082-3>
6. Park SY, Kim SH, Lee YK, Shin JH, Ha YC, Chung HY. Position statement: postmenopausal osteoporosis treatment strategies in Korea. *J Bone Metab*. 2023;30(4):289–95.  
<https://doi.org/10.11005/jbm.2023.30.4.289>
7. Сметник ВП. Постменопаузальный остеопороз: патофизиология, диагностика, приверженность лекарственной терапии – оригинальные препараты или дженерики. *Медицинский Совет*. 2013;(8):88–93.  
Smetnic VP. Postmenopausal osteoporosis: pathophysiology, diagnosis, compliance with drug therapy. Original and generic drugs. *Medical Council*. 2013;(8):88–93 (In Russ.).
8. Drejer LA, El-Masri BM, Ejersted C, Andreassen CM, Thomsen LK, Thomsen JS, et al. Trabecular bone deterioration in a postmenopausal female suffering multiple spontaneous vertebral fractures due to a delayed denosumab injection – a post-treatment re-initiation bone biopsy-based case study. *Bone Rep*. 2023;19:101703.  
<https://doi.org/10.1016/j.bonr.2023.101703>
9. Ricart Torres E. Fracturas vertebrales múltiples tras el efecto rebote de denosumab en una mujer con posmenopausia. *Aten Primaria*. 2024;56(2):102810.  
Ricart Torres E. Multiple vertebral fractures after rebound effect of denosumab in postmenopausal woman. *Aten Primaria*. 2024;56(2):102810 (In Spanish).  
<https://doi.org/10.1016/j.aprim.2023.102810>
10. De Vincentis S, Domenici D, Ansaloni A, Boselli G, D'Angelo G, Russo A, et al. COVID-19 lockdown negatively impacted on adherence to denosumab therapy: incidence of non-traumatic fractures and role of telemedicine. *J Endocrinol Invest*. 2022;45(10):1887–97.  
<https://doi.org/10.1007/s40618-022-01820-8>
11. Аврунин АС. Остеоцитарное ремоделирование: история вопроса, современные представления и возможности клинической оценки. *Травматология и ортопедия России*. 2012;1(63):128–34.  
Avrunin AS. Osteocytic remodeling: question history, modern representations and possibilities of the clinical estimation. *Traumatology and Orthopedics of Russia*. 2012;1(63):128–34 (In Russ.). EDN: [OWZWNN](https://doi.org/10.1007/s11657-012-0082-3)
12. Dallas SL, Prideaux M, Bonewald LF. The osteocyte: an endocrine cell ... and more. *Endocr Rev*. 2013;34:658–90.  
<https://doi.org/10.1210/er.2012-1026>
13. Schaffler MB, Cheung WY, Majeska R, Kennedy O. Osteocytes: master orchestrators of bone. *Calcif Tissue Int*. 2014;94(1):5–24.  
<https://doi.org/10.1007/s00223-013-9790-y>
14. Karsenty G, Kronenberg HM, Settembre C. Genetic

- control of bone formation. *Annu Rev Cell Dev Biol.* 2009;25:629–48.  
<https://doi.org/10.1146/annurev.cellbio.042308.113308>
15. Long F. Building strong bones: molecular regulation of the osteoblast lineage. *Nat Rev Mol Cell Biol.* 2011;13(1):27–38.  
<https://doi.org/10.1038/nrm3254>
  16. Harada S, Rodan GA. Control of osteoblast function and regulation of bone mass. *Nature.* 2003;423(6937):349–55.  
<https://doi.org/10.1038/nature01660>
  17. Plotkin LI, Bellido T. Osteocytic signalling pathways as therapeutic targets for bone fragility. *Nat Rev Endocrinol.* 2016;12(10):593–605.  
<https://doi.org/10.1038/nrendo.2016.71>
  18. Blair HC, Larrouture QC, Li Y, Lin H, Beer-Stoltz D, Liu L, et al. Osteoblast differentiation and bone matrix formation *in vivo* and *in vitro*. *Tissue Eng Part B Rev.* 2017;23(3):268–80.  
<https://doi.org/10.1089/ten.TEB.2016.0454>
  19. Boyce BF, Xing L. Functions of RANKL/RANK/OPG in bone modeling and remodeling. *Arch Biochem Biophys.* 2008;473(2):139–46.  
<https://doi.org/10.1016/j.abb.2008.03.018>
  20. Yahara Y, Nguyen T, Ishikawa K, Kamei K, Alman BA. The origins and roles of osteoclasts in bone development, homeostasis and repair. *Development.* 2022;149(8):dev199908.  
<https://doi.org/10.1242/dev.199908>
  21. Kim JM, Lin C, Stavre Z, Greenblatt MB, Shim JH. Osteoblast-osteoclast communication and bone homeostasis. *Cells.* 2020;9(9):2073.  
<https://doi.org/10.3390/cells9092073>
  22. Sølling AS, Harsløf T, Jørgensen NR, Langdahl B. Changes in RANKL and TRAcP 5b after discontinuation of denosumab suggest RANKL mediated formation of osteoclasts results in the increased bone resorption. *Osteoporos Int.* 2023;34(3):599–605.  
<https://doi.org/10.1007/s00198-022-06651-0>
  23. McDonald MM, Kim AS, Mulholland BS, Rauner M. New insights into osteoclast biology. *JBM Plus.* 2021;5(9):e10539.  
<https://doi.org/10.1002/jbm4.10539>
  24. Langdahl B, Ferrari S, Dempster DW. Bone modeling and remodeling: potential as therapeutic targets for the treatment of osteoporosis. *Ther Adv Musculoskelet Dis.* 2016;8(6):225–35.  
<https://doi.org/10.1177/1759720X16670154>
  25. Crockett JC, Rogers MJ, Coxon FP, Hocking LJ, Helfrich MH. Bone remodelling at a glance. *J Cell Sci.* 2011;124(Pt 7):991–8.  
<https://doi.org/10.1242/jcs.063032>
  26. Khosla S, Oursler MJ, Monroe DG. Estrogen and the skeleton. *Trends Endocrinol Metab.* 2012;23(11):576–81.  
<https://doi.org/10.1016/j.tem.2012.03.008>
  27. Sobacchi C, Schulz A, Coxon FP, Villa A, Helfrich MH. Osteopetrosis: genetics, treatment and new insights into osteoclast function. *Nat Rev Endocrinol.* 2013;9(9):522–36.  
<https://doi.org/10.1038/nrendo.2013.137>
  28. Mirza F, Canalis E. Management of endocrine disease: secondary osteoporosis: pathophysiology and management. *Eur J Endocrinol.* 2015;173(3):R131–51.  
<https://doi.org/10.1530/EJE-15-0118>
  29. Riggs BL, Khosla S, Melton LJ 3rd. A unitary model for involutional osteoporosis: estrogen deficiency causes both type I and type II osteoporosis in postmenopausal women and contributes to bone loss in aging men. *J Bone Miner Res.* 1998;13(5):763–73.  
<https://doi.org/10.1359/jbmr.1998.13.5.763>
  30. Clarke BL, Khosla S. Physiology of bone loss. *Radiol Clin North Am.* 2010;48:483–95.  
<https://doi.org/10.1016/j.rcl.2010.02.014>
  31. Zhao R, Wang X, Feng F. Upregulated cellular expression of IL-17 by CD4+ T-cells in osteoporotic postmenopausal women. *Ann Nutr Metab.* 2016;68:113–8.  
<https://doi.org/10.1159/000443531>
  32. Pietschmann P, Mechtcheriakova D, Meshcheryakova A, Foger-Samwald U, Ellinger I. Immunology of osteoporosis: a mini-review. *Gerontology.* 2016;62:128–37.  
<https://doi.org/10.1159/000431091>
  33. Rauner M, Sipos W, Pietschmann P. Osteoimmunology. *Int Arch Allergy Immunol.* 2007;143:31–48.  
<https://doi.org/10.1159/000098223>
  34. Cline-Smith A, Axelbaum A, Shashkova E, Chakraborty M, Sanford J, Panesar P, et al. Ovarietomy activates chronic low-grade inflammation mediated by memory T cells, which promotes osteoporosis in mice. *J Bone Miner Res.* 2020;35:1174–87.  
<https://doi.org/10.1002/jbmr.3966>
  35. Ukon Y, Makino T, Kodama J, Tsukazaki H, Tateiwa D, Yoshikawa H, et al. Molecular-based treatment strategies for osteoporosis: a literature review. *Int J Mol Sci.* 2019;20(10):2557.  
<https://doi.org/10.3390/ijms20102557>
  36. Appelman-Dijkstra NM, Oei HLDW, Vlug AG, Winter EM. The effect of osteoporosis treatment on bone mass. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2022;36(2):101623.  
<https://doi.org/10.1016/j.beem.2022.101623>
  37. Chavassieux P, Portero-Muzy N, Roux JP, Horlait S, Dempster DW, Wang A, et al. Reduction of cortical bone turnover and erosion depth after 2 and 3 years of denosumab: iliac bone histomorphometry in the FREEDOM trial. *J Bone Miner Res.* 2019;34(4):626–31.  
<https://doi.org/10.1002/jbmr.3631>
  38. McClung MR, Wagman RB, Miller PD, Wang A, Lewiecki EM. Observations following discontinuation of long-term denosumab therapy. *Osteoporos Int.* 2017;28(5):1723–32.  
<https://doi.org/10.1007/s00198-017-3919-1>
  39. Kim AS, Girgis CM, McDonald MM. Osteoclast recycling and the rebound phenomenon following denosumab discontinuation. *Curr Osteoporos Rep.* 2022;20(6):505–15.

- <https://doi.org/10.1007/s11914-022-00756-5>
40. McDonald MM, Khoo WH, Ng PY, Xiao Y, Zamerli J, Thatcher P, et al. Osteoclasts recycle via osteomorphs during RANKL-stimulated bone resorption. *Cell*. 2021;184(5):1330–1347.e13. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2021.02.002>
41. Fontalis A, Gossiel F, Schini M, Walsh J, Eastell R. The effect of denosumab treatment on osteoclast precursor cells in postmenopausal osteoporosis. *Bone Reports*. 2020;13:100457. <https://doi.org/10.1016/j.bone.2016.08.010>
42. Fu Q, Bustamante-Gomez NC, Reyes-Pardo H, Gubrij I, Escalona-Vargas D, Thostenson JD, et al. Reduced osteoprotegerin expression by osteocytes may contribute to rebound resorption after denosumab discontinuation. *JCI Insight*. 2023;8(18):e167790. <https://doi.org/10.1172/jci.insight.167790>
43. Ebina K, Hirao M, Tsuboi H, Nagayama Y, Kashii M, Kaneshiro S, et al. Effects of prior osteoporosis treatment on early treatment response of romosozumab in patients with postmenopausal osteoporosis. *Bone*. 2020;140:115574. <https://doi.org/10.1016/j.bone.2020.115574>
44. Kashii M, Ebina K, Kitaguchi K, Yoshikawa H. Romosozumab was not effective in preventing multiple spontaneous vertebral fractures after denosumab discontinuation: a case report. *Bone Reports*. 2020;13:100288. <https://doi.org/10.1016/j.bonr.2020.100288>
45. Grassi G, Chiodini I, Palmieri S, Cairolì E, Arosio M, Eller-Vainicher C. Bisphosphonates after denosumab withdrawal reduce the vertebral fractures incidence. *Eur J Endocrinol*. 2021;185(3):387–96. <https://doi.org/10.1530/EJE-21-0157>
46. Tutaworn T, Nieves JW, Wang Z, Levin JE, Yoo JE, Lane JM. Bone loss after denosumab discontinuation is prevented by alendronate and zoledronic acid but not risenedronate: a retrospective study. *Osteoporos Int*. 2023;34(3):573–84. <https://doi.org/10.1007/s00198-022-06648-9>
47. Laura I, Felicia B, Alexia C, Aude M, Florence B, Muiriel S, et al. Which treatment to prevent an imminent fracture? *Bone Rep*. 2021;15:101105. <https://doi.org/10.1016/j.bonr.2021.101105>
48. Kong SH, Kim JH, Kim SW, Jeong AJ, Lee SH, Ye SK, Shin CS. Effect of denosumab on the change of osteoclast precursors compared to zoledronate treatment in postmenopausal women with osteoporosis. *J Bone Metab*. 2022;29(2):93–101. <https://doi.org/10.11005/jbm.2022.29.2.93>
49. Pavone V, Testa G, Giardina SMC, Vescio A, Restivo DA, Sessa G. Pharmacological therapy of osteoporosis: a systematic current review of literature. *Front Pharmacol*. 2017;8:803. <https://doi.org/10.3389/fphar.2017.00803>
50. Drake MT, Clarke BL, Khosla S. Bisphosphonates: mechanism of action and role in clinical practice. *Mayo Clin Proc*. 2008;83(9):1032–45. <https://doi.org/10.4065/83.9.1032>
51. Barnsley J, Buckland G, Chan PE, Ong A, Ramos AS, Baxter M, et al. Pathophysiology and treatment of osteoporosis: challenges for clinical practice in older people. *Aging Clin Exp Res*. 2021;33(4):759–73. <https://doi.org/10.1007/s40520-021-01817-y>

**Вклад авторов.** Все авторы подтверждают соответствие своего авторства критериям ICMJE. Наибольший вклад распределен следующим образом: *Н.Ю. Вельц* – планирование исследования, написание и редактирование текста рукописи, формулировка выводов; *О.В. Вельц* – идея, написание отдельных разделов рукописи; *Р.Н. Аляутдин* – написание и редактирование текста рукописи, утверждение окончательной версии рукописи для публикации.

**Authors' contributions.** All the authors confirm that they meet the ICMJE criteria for authorship. The most significant contributions were as follows. *Nataliya Yu. Velts* planned the study, drafted and edited the manuscript, and formulated the conclusions. *Olga V. Velts* conceived the idea of the study and drafted individual sections of the manuscript. *Renad N. Alyautdin* drafted and edited the manuscript and approved the final version for publication.

## ОБ АВТОРАХ / AUTHORS

**Вельц Наталья Юрьевна**, канд. биол. наук, доцент  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9514-6322>

**Вельц Ольга Владимировна**  
ORCID: <https://orcid.org/0009-0003-0223-7335>

**Аляутдин Ренад Николаевич**, д-р мед. наук, профессор  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4647-977X>

Поступила 11.04.2024

После доработки 28.05.2024

Принята к публикации 06.06.2024

**Nataliya Yu. Velts**, Cand. Sci. (Biol.), Associate Professor  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9514-6322>

**Olga V. Velts**  
ORCID: <https://orcid.org/0009-0003-0223-7335>

**Renad N. Alyautdin**, Dr. Sci. (Med.), Professor  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4647-977X>

Received 11 April 2024

Revised 28 May 2024

Accepted 6 June 2024

УДК 615.065

<https://doi.org/10.30895/2312-7821-2024-12-2-201-213>

Обзор / Review



# План управления рисками: экспертная оценка представления в зависимости от типа лекарственного препарата при регистрации в ЕАЭС (обзор)

Т.М. Букатина<sup>✉</sup>, Е.В. Шубникова

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

✉ Букатина Татьяна Михайловна [bukatina@expmed.ru](mailto:bukatina@expmed.ru)

## РЕЗЮМЕ

**ВВЕДЕНИЕ.** План управления рисками (ПУР) — важный документ для оценки и управления рисками при применении лекарственного препарата (ЛП) в составе регистрационного досье ЛП. Требования к представлению ПУР и объему информации в каждом разделе этого документа зависят от вида процедуры регистрации и типа ЛП. Экспертная систематизация требований к предоставлению этого документа, изложенных в Правилах регистрации и экспертизы лекарственных средств для медицинского применения (Решение Совета Евразийской экономической комиссии (ЕЭК) от 03.11.2016 № 78) и Правилах надлежащей практики фармаконадзора Евразийского экономического союза (Решение Совета ЕЭК от 03.11.2016 № 87), будет способствовать корректному составлению ПУР держателями регистрационных удостоверений ЛП.

**ЦЕЛЬ.** Анализ требований к представлению частей и модулей плана управления рисками в зависимости от типа регистрируемого лекарственного препарата в рамках регистрационных процедур Евразийского экономического союза.

**РЕЗУЛЬТАТЫ.** Проанализированы и систематизированы требования к разработке ПУР, к представлению/непредставлению в составе ПУР основных частей (I–VI) и модулей части II (CI–CVIII) в зависимости от типа ЛП и процедуры регистрации. Описаны принципы представления информации в трех основных разделах ПУР: спецификация по безопасности (часть II); план по фармаконадзору (часть III); план по минимизации рисков (часть V). Информация о мероприятиях по фармаконадзору и мерах по минимизации рисков для ПУР обобщена в виде графических схем. Систематизированы данные об условиях, которые необходимо учитывать при анализе и оценке информации в основных частях (I–VI) и модулях части II (CI–CVIII) ПУР.

**ВЫВОДЫ.** Систематизация требований Решения Совета ЕЭК от 03.11.2016 № 78 и Решения Совета ЕЭК от 03.11.2016 № 87 к представлению ПУР в составе регистрационного досье и комментарии экспертов по поводу специфики подготовки этого документа в зависимости от типа ЛП и вида регистрационной процедуры позволят повысить качество разрабатываемых ПУР и в целом уровень безопасности ЛП, разрешенных к применению на территории государств — членов Евразийского экономического союза.

**Ключевые слова:** план управления рисками; фармаконадзор; система управления рисками; идентифицированные риски; потенциальные риски; оценка рисков; безопасность лекарственных препаратов; спецификация по безопасности; регистрация лекарственных препаратов; Евразийский экономический союз

**Для цитирования:** Букатина Т.М., Шубникова Е.В. План управления рисками: экспертная оценка представления в зависимости от типа лекарственного препарата при регистрации в ЕАЭС (обзор). *Безопасность и риск фармакотерапии*. 2024;12(2):201–213. <https://doi.org/10.30895/2312-7821-2024-12-2-201-213>

© Т.М. Букатина, Е.В. Шубникова, 2024

**Финансирование.** Работа выполнена в рамках государственного задания ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России № 056-00026-24-00 на проведение прикладных научных исследований (номер государственного учета НИР 124022300127-0).

**Потенциальный конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

# Risk Management Plan: Expert Review of Applications for Marketing Authorisation in the EAEU Depending on the Type of Medicinal Product (Review)

Tatyana M. Bukatina , Elena V. Shubnikova

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

✉ Tatyana M. Bukatina [bukatina@expmed.ru](mailto:bukatina@expmed.ru)

## ABSTRACT.

**INTRODUCTION.** A risk management plan (RMP) is an important document for assessing and managing risks when using a medicinal product. An RMP is provided as part of the marketing authorisation application for a medicinal product. The requirements for the need to submit an RMP and the information in its sections depend on the type of medicinal product and marketing authorisation procedure. Marketing authorisation holders will benefit from an expert systematisation of the requirements for RMP submission outlined in the Eurasian Economic Union (EAEU) Rules for Marketing Authorisation and Expert Assessment of Medicinal Products for Human Use and Rules of Good Pharmacovigilance Practice (Eurasian Economic Commission Council Decisions Nos. 78 and 87 dated 03.11.2016, respectively), as this systematisation will contribute to a more accurate drafting of RMPs.

**AIM.** This study aimed to analyse the requirements for submitting parts and modules of an RMP depending on the type of medicinal product being authorised according to the EAEU marketing authorisation procedures.

**RESULTS.** This review analyses and systematises the requirements for the development of an RMP and the submission/non-submission of its main parts (I–VI) and Part II modules (CI–CVIII) depending on the type of medicinal product and marketing authorisation procedure. The article describes the principles for providing information in three main RMP sections: Safety Specifications (Part II), Pharmacovigilance Plan (Part III), and Risk Minimisation Measures (Part V). Flow charts illustrate summarised information on pharmacovigilance activities and risk minimisation measures that is included in an RMP. The article systematises the considerations for the analysis and evaluation of information for the main parts (I–VI) and Part II modules (CI–CVIII) of an RMP.

**CONCLUSIONS.** The systematisation of the requirements of Eurasian Economic Commission Council Decisions Nos. 78 and 87 dated 03.11.2016, as well as the expert comments on considerations for RMP submission depending on the type of medicinal product and marketing authorisation procedure will help to improve the quality of RMPs and, in general, the safety of medicinal products authorised in the EAEU.

**Keywords:** risk management plan; pharmacovigilance; risk management system; identified risks; potential risks; risk assessment; drug safety; safety specification; marketing authorisation; Eurasian Economic Union

**For citation:** Bukatina T.M., Shubnikova E.V. Risk management plan: expert review of applications for marketing authorisation in the EAEU depending on the type of medicinal product (review). *Safety and Risk of Pharmacotherapy*. 2024;12(2):201–213. <https://doi.org/10.30895/2312-7821-2024-12-2-201-213>

**Funding.** The study reported in this publication was carried out as part 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. 124022300127-0).

**Disclosure.** The authors declare no conflict of interest.

## ВВЕДЕНИЕ

Документы о системе фармаконадзора входят в состав регистрационного досье (РД)

при подаче заявления для получения регистрационного удостоверения на лекарственные препараты (ЛП), содержащие как известное

действующее вещество (комбинацию действующих веществ), так и новое действующее вещество (комбинацию действующих веществ)<sup>1</sup> [1]. Регистрационное удостоверение на ЛП выдается на основании того, что при одобренных и/или предполагаемых показаниях к применению на момент регистрации соотношение «польза–риск» для всей целевой популяции пациентов признано положительным. Однако могут существовать подгруппы пациентов, для которых риск применения ЛП выше, чем для целевой популяции в целом, либо польза ЛП не столь велика. Кроме того, безопасность ЛП в условиях клинических исследований (КИ) может не отражать истинную безопасность применения ЛП в повседневной медицинской практике, так как проведение КИ сопряжено со множеством ограничений: относительно небольшое количество участников по сравнению с предполагаемой целевой группой; ограниченность числа участников по возрасту, полу и этнической принадлежности; ограниченность в исследуемой группе пациентов с сопутствующими заболеваниями, сопутствующей терапией; ограниченность условий применения ЛП, относительно небольшая продолжительность воздействия ЛП и последующего наблюдения; сложность статистической обработки результатов КИ<sup>2</sup>. Некоторые риски могут быть выявлены только на пострегистрационном этапе применения ЛП. При этом отдельные риски могут различаться по степени тяжести, вероятности возникновения, воздействию на отдельных пациентов и влиянию на общественное здоровье [2]. Поэтому изменение соотношения «польза–риск» ЛП, установленного на момент выдачи регистрационного удостоверения, на пострегистрационном этапе является неизбежным.

Управление рисками – это глобальная деятельность по фармаконадзору. Большая часть требований к спецификации безопасности одинакова независимо от того, где используется ЛП. Но в связи с различиями в системах здравоохранения в разных странах в показаниях к применению ЛП целевые группы пациентов могут отличаться. Кроме того, распространенность и тяжесть заболеваний может зависеть от ре-

гиона, и, соответственно, польза от применения ЛП также может быть различной. Поэтому мероприятия по минимизации риска должны быть адаптированы к системе здравоохранения, действующей в конкретной стране. Таким образом, могут возникнуть дополнительные риски или уменьшится риск возникновения уже установленных проблем по безопасности применения ЛП [3].

Для обеспечения безопасного применения ЛП на протяжении всего жизненного цикла держатели регистрационных удостоверений (ДРУ) должны внедрять системы фармаконадзора, облегчающие идентификацию рисков, их характеристику и минимизацию [2]. Система управления рисками ЛП представляет собой действия и мероприятия по фармаконадзору, необходимые для выявления рисков, их оценки, минимизации или предотвращения, включая оценку эффективности данных действий и мероприятий, а также меры по информированию специалистов в области здравоохранения о проблемах безопасности ЛП для пациентов. План управления рисками (ПУР) служит формой для представления описания системы управления рисками ЛП [4]. ПУР – это прежде всего инструмент упреждающего планирования для выявления, описания и управления важными идентифицированными и важными потенциальными рисками, а также недостающей информацией по безопасности на протяжении всего жизненного цикла ЛП [2].

Требования к подготовке ПУР представлены в Правилах регистрации и экспертизы лекарственных средств для медицинского применения (Решение Совета ЕЭК от 03.11.2016 № 78)<sup>3</sup> и Правилах надлежащей практики фармаконадзора Евразийского экономического союза (Решение Совета ЕЭК от 03.11.2016 № 87)<sup>4</sup>. Систематизация требований к представлению частей и модулей ПУР в составе РД ЛП в зависимости от типа ЛП и процедуры регистрации будет способствовать пониманию заявителями и держателями регистрационных удостоверений необходимости его разработки и позволит повысить качество подготовки этого документа.

**Цель работы** – анализ требований к представлению частей и модулей плана управления

<sup>1</sup> Решение Совета Евразийской экономической комиссии от 03.11.2016 № 78 «О Правилах регистрации и экспертизы лекарственных средств для медицинского применения».

<sup>2</sup> Guideline on good pharmacovigilance practices (GVP). Module V – Risk management systems (Rev 2). EMA/838713/2011 Rev 2\*. EMA; 2017.

<sup>3</sup> Решение Совета Евразийской экономической комиссии от 03.11.2016 № 78 «О Правилах регистрации и экспертизы лекарственных средств для медицинского применения».

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

рисками в зависимости от типа регистрируемого лекарственного препарата в рамках регистрационных процедур Евразийского экономического союза.

## ОСНОВНАЯ ЧАСТЬ

Описание системы управления рисками предоставляется ДРУ в формате ПУР для всех ЛП, разрешенных к применению на территории Евразийского экономического союза (ЕАЭС), при их регистрации, а также в исключительных случаях – при приведении РД ЛП в соответствие с требованиями ЕАЭС, например, при «расширении географии», то есть при регистрации ЛП в государствах – членах ЕАЭС, где он не был зарегистрирован ранее, и/или при внесении изменений в РД ЛП<sup>5</sup>. Требования к представлению ПУР в зависимости от типа ЛП и вида регистрационной процедуры обобщены в *таблице 1*.

В соответствии с подразделом РД 11.1 «Требования к составу регистрационного досье, представляемого в рамках процедуры приведения в соответствие с требованиями Союза» (введен Решением Совета Евразийской экономической комиссии от 20.10.2023 № 114<sup>6</sup>) при приведении РД ЛП в соответствие с требованиями ЕАЭС заявитель может представить документы по фармаконадзору в разделе 1.10.3 модуля 1 РД при необходимости. Поэтому в случаях, когда ПУР для ЛП не требуется, то и раздел 1.10.3 РД можно не представлять<sup>7</sup>.

На пострегистрационном этапе ПУР вводится в состав РД при внесении изменений в систему управления рисками ЛП в следующих случаях: 1) получение новой информации по безопасности ЛП, которая может привести к значительному изменению соотношения «польза–риск»; 2) введение новых дополнительных мероприятий по фармаконадзору и/или дополнительных мер минимизации рисков; 3) получение важных данных по безопасности по результатам проведенных дополнительных мероприятий по фармаконадзору или мер минимизации риска; 4) внесение нового показания к применению

или изменение одобренного показания к применению; 5) добавление новой лекарственной формы, новой дозы, нового пути введения, модификация процесса производства биотехнологических ЛП; 6) добавление новой целевой группы для применения ЛП (например, дети, пациенты пожилого возраста). Также регуляторный орган вправе запросить ПУР при возникновении проблемы по безопасности ЛП, оказывающей влияние на соотношение «польза–риск»<sup>8</sup>.

ПУР состоит из 7 частей: часть I «Обзорная информация по лекарственному препарату»; часть II «Спецификация по безопасности»; часть III «План по фармаконадзору»; часть IV «План пострегистрационных исследований эффективности лекарственного препарата»; часть V «Меры минимизации рисков (включая оценку эффективности мер минимизации рисков)»; часть VI «Резюме плана управления рисками»; часть VII «Приложения». Часть II ПУР «Спецификация по безопасности» подразделяется на несколько модулей (CI–CVIII), что позволяет адаптировать содержание спецификации по безопасности к особенностям ЛП. Модульная структура предназначена для облегчения обновления документа и обеспечения возможности применения упрощенных требований к содержанию определенных модулей, при этом ПУР представляется в виде единого документа, включая все модули и приложения<sup>9</sup>.

Объем информации, особенно в части II ПУР «Спецификация по безопасности», зависит от типа ЛП и стадии его жизненного цикла. Система управления рисками должна быть пропорциональна идентифицированным и потенциальным рискам ЛП, а также необходимости получения пострегистрационных данных по безопасности ЛП. Это может быть достигнуто следующими способами<sup>10</sup>: 1) непредставление информации в некоторых модулях спецификации по безопасности в зависимости от типа ЛП с обоснованием ДРУ в ПУР причину ее отсутствия (например, ЛП с хорошо изученным медицинским применением, воспроизведенный ЛП) (*табл. 2*),

<sup>5</sup> Решение Совета Евразийской экономической комиссии от 03.11.2016 № 78 «О Правилах регистрации и экспертизы лекарственных средств для медицинского применения».

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

<sup>6</sup> Решение Совета Евразийской экономической комиссии от 20.10.2023 № 114 «О внесении изменений в Правила регистрации и экспертизы лекарственных средств для медицинского применения».

<sup>7</sup> Решение Совета Евразийской экономической комиссии от 03.11.2016 № 78 «О Правилах регистрации и экспертизы лекарственных средств для медицинского применения».

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

<sup>9</sup> Там же.

<sup>10</sup> Там же.

**Таблица 1.** Требования к представлению плана управления рисками в составе регистрационного досье лекарственного препарата  
**Table 1.** Requirements for risk management plan submission in the marketing authorisation application for a medicinal product

Тип лекарственного препарата <i>Type of medicinal product</i>	Вид регистрационной процедуры лекарственного препарата в соответствии с Правилами регистрации и экспертизы лекарственных средств для медицинского применения* (раздел документа) <i>Type of marketing authorisation procedure according to the Rules for Marketing Authorisation and Expert Assessment of Medicinal Products for Human Use* (by document section)</i>					
	Регистрация (главы V, VI) <i>Authorisation (sections V, VI)</i>	Приведение РД в соответствии с требованиями ЕАЭС (глава XIII) <i>Bringing the MAA into compliance with the EAEU requirements (section XIII)</i>	Приведение РД в соответствии с требованиями ЕАЭС с расширением географии** <i>Bringing the MAA into compliance with the EAEU requirements with territorial expansion**</i>	Приведение РД в соответствии с требованиями ЕАЭС (глава XIII) + внесение изменений в РД с расширением географии** <i>Bringing the MAA into compliance with the EAEU requirements (section XIII) + submitting variations to the MAA (Appendix 19) with territorial expansion**</i>	Внесение изменений в РД (приложение 19) <i>Submitting variations to the MAA (Appendix 19)</i>	Внесение изменений в РД (приложение 19) с расширением географии** <i>Submitting variations to the MAA (Appendix 19) with territorial expansion**</i>
Оригинальный <i>Original</i>	+	●/■	+	+	◆	+
Биологический <i>Biological</i>	+	●/■	+	+	◆	+
Воспроизведенный <i>Generic</i>	+	●/■	+	+	◆	+
Гибридный <i>Hybrid</i>	+	●/■	+	+	◆	+
Биоаналогичный <i>Biosimilar</i>	+	●/■	+	+	◆	+
Радиофармацевтический <i>Radiopharmaceutical</i>	+	●/■	+	+	◆	+
Лекарственный препарат с хорошо изученным медицинским применением <i>Well-established</i>	+	●/■	+	+	◆	+
Растительный <i>Herbal</i>	+	●/■	+	+	◆	+
Растительный (с упрощенным регистрационным досье) <i>(with a simplified marketing authorisation application)</i>	-	-	-	-	-	-
Гомеопатический <i>Homeopathic</i>	+	●/■	+	+	◆	+

Продолжение таблицы 1  
Table 1 (continued)

Тип лекарственного препарата <i>Type of medicinal product</i>	Вид регистрационной процедуры лекарственного препарата в соответствии с Правилами регистрации и экспертизы лекарственных средств для медицинского применения* (раздел документа) <i>Type of marketing authorisation procedure according to the Rules for Marketing Authorisation and Expert Assessment of Medicinal Products for Human Use* (by document section)</i>					Внесение изменений в РД (приложение 19) с расширением географии** <i>Submitting variations to the MAA (Appendix 19) with territorial expansion**</i>
	Регистрация (главы V, VI) (sections V, VI)	Приведение РД в соответствии с требованиями ЕАЭС (глава XIII) <i>Bringing the MAA into compliance with the EAEU requirements (section XIII)</i>	Приведение РД в соответствии с требованиями ЕАЭС с расширением географии** <i>Bringing the MAA into requirements (section XIII) with territorial expansion**</i>	Приведение РД в соответствии с требованиями ЕАЭС (глава XIII) + внесение изменений в РД с расширением географии** <i>Bringing the MAA into compliance with the EAEU requirements (section XIII) + submitting variations to the MAA (Appendix 19) with territorial expansion**</i>	Внесение изменений в РД (приложение 19) <i>Submitting variations to the MAA (Appendix 19)</i>	
Гомеопатический (с упрощенным регистрационным досье) <i>(with a simplified marketing authorisation application)</i>	-	-	-	-	-	-
Комбинированный (известная комбинация) <i>Combination (known)</i>	+	●/■	+	+	◆	+
Комбинированный (новая комбинация) <i>Combination (new)</i>	+	●/■	+	+	◆	+

Таблица составлена авторами/ The table is prepared by the authors

Примечание. РД – регистрационное досье лекарственного препарата; ЕАЭС – Евразийский экономический союз.

\* Правила регистрации и экспертизы лекарственных средств для медицинского применения (Решение Совета Евразийской экономической комиссии от 03.11.2016 № 78).

\*\* Расширение географии – добавление страны признания, в которой лекарственный препарат ранее не был зарегистрирован.

«-» – план управления рисками не представляется в составе РД.

«>» – план управления рисками представляется в составе РД.

«●» – план управления рисками не представляется в составе РД, если выполняется п. 350 и не выполняется п. 351 Правил надлежащей практики фармаконадзора ЕАЭС (Решение Совета Евразийской экономической комиссии от 03.11.2016 № 87) (НПФН ЕАЭС).

«■» – план управления рисками представляется в составе РД, если не выполняется п. 350 и/или выполняется п. 351 НПФН ЕАЭС.

«◆» – план управления рисками представляется в составе РД, если выполняется п. 352 НПФН ЕАЭС.

Note. MAA, marketing authorisation application; EAEU, Eurasian Economic Union; RMP, Risk Management Plan.

\* Rules for Marketing Authorisation and Expert Assessment of Medicinal Products for Human Use (Eurasian Economic Commission (EEC) Council Decision No. 78, 03.11.2016).

\*\* "Geographical expansion" stands for adding a Member State where the medicinal product concerned has not received marketing authorisation.

- The RMP shall not be submitted as part of the MAA.

> The RMP shall be submitted as part of the MAA.

● The RMP shall not be submitted as part of the MAA if the requirements of item 350 of the EAEU Rules of Good Pharmacovigilance Practice (EEC Council Decision No. 87, 03.11.2016) are fulfilled and the requirements of item 351 thereof are not fulfilled.

■ The RMP shall be submitted as part of the MAA if the requirements of item 350 of the EAEU Rules of Good Pharmacovigilance Practice are not fulfilled and/or the requirements of item 351 thereof are fulfilled.

◆ The RMP shall be submitted as part of the MAA if the requirements of item 352 of the EAEU Rules of Good Pharmacovigilance Practice are fulfilled.

**Таблица 2.** Основные требования к формату представления и содержанию плана управления рисками в зависимости от типа лекарственного препарата (по данным<sup>11</sup>)

**Table 2.** Minimum requirements for the submission format and the content of a risk management plan depending on the type of medicinal product (according to<sup>11</sup>)

Тип лекарственного препарата <i>Type of medicinal product</i>	План управления рисками (ПУР) / <i>Risk management plan (RMP)</i>													
	Часть I <i>Part I</i>	Часть II / <i>Part II</i>								Часть III <i>Part III</i>	Часть IV <i>Part IV</i>	Часть V <i>Part V</i>	Часть VI <i>Part VI</i>	Часть VII <i>Part VII</i>
		Модули / <i>Modules</i>												
		CI	CII	CIII	CIV	CV	CVI	CVII	CVIII					
Воспроизведенный <i>Generic</i>	+	-	-	-	-	-	-	Ω/φ	+	+	◇	●/■	+	+
Биологический* <i>Biological*</i>	+	-	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Гибридный <i>Hybrid</i>	+	⌘	-	⌘	-	-	-	⌘	+	+	+	●/■	+	+
Комбинированный (известная комбинация) <i>Combination (known)</i>	+	-	⌘	⌘	-	-	-	Ω/φ	+	+	◇	●/■	+	+
Комбинированный (новая комбинация)▼ <i>Combination (new)▼</i>	+	∞	∞	∞	∞	∞	∞	+	+	+	+	+	+	+
Лекарственный препарат с хорошо изученным медицинским применением <sup>∞</sup> <i>Well-established<sup>∞</sup></i>	+	-	-	-	-	-	-	+	+	+	+	+	+	+
Гомеопатический* <i>Homeopathic*</i>	◇	◇	◇	◇	◇	◇	◇	◇	◇	◇	◇	◇	◇	◇
Растительный* <i>Herbal*</i>	◇	◇	◇	◇	◇	◇	◇	◇	◇	◇	◇	◇	◇	◇

Таблица адаптирована авторами из нормативного документа / The table is adapted by the authors from the regulatory document  
«+» – информация представляется в полном объеме в соответствии с требованиями п. 242, п.п. 246–344 Правил надлежащей практики фармаконадзора ЕАЭС (Решение Совета Евразийской экономической комиссии от 03.11.2016 № 87) (НПФН ЕАЭС).

«-» – указанные модули части II ПУР могут не представляться.

«Ω» – модуль CVII части II ПУР представляется в полном объеме в соответствии с требованиями п.п. 274–284 НПФН ЕАЭС, если референтный лекарственный препарат (ЛП) не имеет одобренного ПУР и резюме ПУР не опубликовано на сайте уполномоченного органа в сети Интернет (абзац 3 п. 354 «б», абзац 2 п. 356 раздела VI НПФН ЕАЭС).

«φ» – модуль CVII части II ПУР может не представляться, если референтный ЛП имеет ПУР и перечень проблем по безопасности действующего(их) вещества(в) ЛП опубликован на сайте уполномоченного органа в сети Интернет либо референтный ЛП не имеет ПУР, но актуализированный перечень проблем по безопасности действующего(их) вещества(в) ЛП опубликован на сайте уполномоченного органа в сети Интернет (абзац 1 и 2 п. 354 «б», абзац 2 п. 356 раздела VI НПФН ЕАЭС).

\* – при разработке ПУР необходимо учитывать требования п. 358 «а-в» раздела VI НПФН ЕАЭС.

«●» – в части V ПУР может быть приведено указание о соответствии информации в общей характеристике и в инструкции по медицинскому применению ЛП информации по безопасности в общей характеристике и в инструкции по медицинскому применению референтного ЛП (абзац 1 п. 354 «д», абзац 1 п. 355, абзац 2 п. 356 раздела VI НПФН ЕАЭС).

«■» – часть V ПУР представляется в полном объеме в соответствии с требованиями п.п. 307–324 НПФН ЕАЭС, если по отношению к референтному ЛП выполняются дополнительные мероприятия по минимизации рисков (абзац 2 п. 354 «д», абзац 1 п. 355, абзац 2 п. 356 раздела VI НПФН ЕАЭС).

«⌘» – требования к информации в модулях CI–CIII части II ПУР основываются на принципе пропорциональности сопряженным рискам с учетом полученных новых данных о безопасности ЛП, а также возможных отличий от референтного препарата.

«∞» – информация в модулях CI–CVI части II ПУР представляется с более подробным описанием и оценкой в отношении нового действующего(их) вещества(в) (абзац 1 п. 356 раздела VI НПФН ЕАЭС).

«◇» – часть IV ПУР может не представляться, если в отношении референтного ЛП не назначены пострегистрационные исследования эффективности (п. 354 «г» и абзац 2 п. 356 раздела VI НПФН ЕАЭС).

▼ – при разработке ПУР необходимо учитывать требования, установленные п. 353 раздела VI НПФН ЕАЭС для ЛП с полным содержанием модулей 1–5 регистрационного досье (абзац 1 п. 356 раздела VI НПФН ЕАЭС).

∞ – при разработке ПУР необходимо учитывать требования п. 357 «а-в» раздела VI НПФН ЕАЭС.

◆ – при несоответствии критериям представления упрощенного регистрационного досье (условия для непредставления ПУР при приведении регистрационного досье в соответствие с требованиями ЕАЭС, п. 350 «б», п. 350 «в» раздела VI НПФН ЕАЭС) требования к информации определяются исходя из типа заявления на регистрацию (п. 359 раздела VI НПФН ЕАЭС).

+ The information shall be submitted in full, in line with the requirements of items 242 and 246–344 of the EAEU Rules of Good Pharmacovigilance Practice (Eurasian Economic Commission Council Decision No. 87, 03.11.2016).

– The marked modules of RMP Part II are not required.

Ω RMP Part II Module CVII shall be submitted in full, in line with the requirements of items 274–284 of the EAEU Rules of Good Pharmacovigilance Practice, if the reference medicinal product has no approved RMP and no RMP summary is published on the website of the competent authority (EAEU Rules of Good Pharmacovigilance Practice section VI item 354 (b) paragraph 3 and item 356 paragraph 2).

ϕ RMP Part II Module CVII shall not be required if the reference medicinal product has an RMP and the list of safety issues for the active substance(s) has been published on the website of the competent authority or if the reference medicinal product has no RMP but the updated list of safety issues for the active substance(s) has been published on the website of the competent authority (EAEU Rules of Good Pharmacovigilance Practice section VI item 354 (b) paragraphs 1 and 2 and item 356 paragraph 2).

\* The RMP shall be developed in line with the EAEU Rules of Good Pharmacovigilance Practice section VI item 358 (a–c).

● RMP Part V may state that the summaries of product characteristics and package leaflets of the reference medicinal product and the medicinal product concerned contain the same safety information EAEU Rules of Good Pharmacovigilance Practice section VI item 354 (e) paragraph 1, item 355 paragraph 1, and item 356 paragraph 2).

■ RMP Part V shall be submitted in full, in line with the requirements of items 307–324 of the EAEU Rules of Good Pharmacovigilance Practice, if additional risk minimisation measures have been introduced for the reference medicinal product (EAEU Rules of Good Pharmacovigilance Practice section VI item 354 (e) paragraph 2, item 355 paragraph 1, and item 356 paragraph 2).

✱ The requirements for the information presented in RMP Part II Modules CI–CIII are based on the concept of proportionality to the respective risks in the light of new safety data for the medicinal product concerned and its potential differences from the reference medicinal product.

∞ The information in RMP Part II Modules CI–CVI shall be submitted with a more detailed description and assessment of the new active substance(s) (EAEU Rules of Good Pharmacovigilance Practice section VI item 356 paragraph 1).

◇ RMP Part IV shall not be required if post-marketing efficacy studies have not been required for the reference product (EAEU Rules of Good Pharmacovigilance Practice section VI item 354 (d) and item 356 paragraph 2).

▼ The RMP shall be developed with consideration of the requirements of the EAEU Rules of Good Pharmacovigilance Practice section VI item 353 set for medicinal products with full Modules 1–5 of the marketing authorisation application (MAA) (EAEU Rules of Good Pharmacovigilance Practice section VI item 356 paragraph 1).

∞ The RMP shall be developed with consideration of the requirements of the EAEU Rules of Good Pharmacovigilance Practice section VI item 357 (a–c).

◆ In the case of non-compliance with the criteria for simplified MAA submission (conditions for waiving RMP submission when bringing the MAA into compliance with the EAEU Rules of Good Pharmacovigilance Practice section VI item 350 (b–c)), the requirements for the information to be submitted are determined on the basis of the application type (EAEU Rules of Good Pharmacovigilance Practice section VI item 359).

2) обеспечение того, чтобы требования к пострегистрационным исследованиям по безопасности ЛП и мероприятиям по минимизации рисков отражали все важные риски и отсутствующую информацию.

Объем информации, представляемой в разделах ПУР при подаче заявления для получения регистрационного удостоверения на ЛП, регламентирован требованиями Решения Совета ЕЭК от 03.11.2016 № 87. В спецификации по безопасности ЛП (часть II ПУР) представление или непредставление информации в модулях CI–CVII, а также ее специфика зависят от типа ЛП. При невключении в документ данных модулей необходимо привести в них обоснование соответствия ЛП условиям п. 353, п. 354 «б», п. 355, п. 356 Решения Совета ЕЭК от 03.11.2016 № 87.

Для воспроизведенных ЛП ДРУ могут не представлять в части II ПУР модули CI–CVI, а также модуль CVII при наличии ПУР у референтного ЛП либо при его отсутствии, но при условии нали-

чия опубликованного на сайте уполномоченного органа актуального перечня проблем по безопасности действующего(их) вещества(в) ЛП.

Для гибридных ЛП отсутствуют требования к представлению в составе ПУР модулей CII, CIV–CVI части II. Требования к информации в модулях CI, CIII и CVII основываются на соблюдении ее пропорциональности сопряженным рискам с учетом полученных новых данных по безопасности, а также возможных отличий гибридного ЛП от референтного. Тот же принцип должен быть соблюден при представлении данных в модулях CII и CIII части II ПУР для комбинированных ЛП, содержащих известную комбинацию действующих веществ. Требования к представлению модуля CVII для комбинированных ЛП, содержащих известную комбинацию действующих веществ, аналогичны требованиям для воспроизведенного ЛП.

Для комбинированных ЛП, содержащих новое(ые) действующее(ие) вещество(а), инфор-

<sup>11</sup> Там же.

мация в модулях СI–СVI части II ПУР должна быть представлена с более подробным описанием и оценкой спецификации по безопасности в отношении нового(ых) действующего(их) вещества(в).

Кроме того, для воспроизведенных ЛП и для комбинированных ЛП, содержащих известную комбинацию действующих веществ, информация в части IV ПУР может не представляться, если для референтного ЛП не назначены пострегистрационные исследования эффективности.

Для воспроизведенных ЛП, гибридных и комбинированных ЛП, содержащих известную комбинацию действующих веществ, в части IV ПУР может быть приведено только указание о соответствии информации по безопасности в общей характеристике ЛП и в инструкции по медицинскому применению ЛП. Однако если для референтного ЛП необходимы дополнительные мероприятия по минимизации рисков, то информация в части IV ПУР должна быть представлена в полном объеме.

Оценка профиля безопасности ЛП с описанием проблем по безопасности, требующих дальнейшей оценки и/или разработки и проведения мер минимизации рисков, а также мероприятий по фармаконадзору для предотвращения или снижения риска их возникновения у целевой популяции, приводится в трех основных разделах документа<sup>12</sup> [2, 5, 6]:

1) спецификация по безопасности (часть II ПУР) – обобщение всей информации о профиле безопасности ЛП, известной ДРУ на момент подготовки документа, с акцентом на проблемы безопасности ЛП, которые требуют дальнейшей характеристики или действий по минимизации риска их возникновения;

2) план по фармаконадзору (часть III ПУР) – описание необходимых действий ДРУ с целью повышения осведомленности о проблемах безопасности, связанных с ЛП;

3) план по минимизации рисков (часть V ПУР) – описание действий ДРУ, направленных на минимизацию рисков, связанных с ЛП.

В спецификации по безопасности (часть II ПУР) описывают профиль безопасности ЛП, то есть известную информацию о важных идентифицированных рисках, важных потенциальных рисках и отсутствующей информации. Идентифицированный риск определяется как нежелательный клинический исход, для ко-

торого имеются достаточные научные доказательства наличия причинно-следственной связи с ЛП. Потенциальный риск определяется как нежелательный клинический исход, в отношении которого имеются научные данные, позволяющие предполагать возможность наличия причинно-следственной связи с ЛП, но при этом этих данных недостаточно для ее подтверждения. В ПУР приводится описание и оценка только тех выявленных и потенциальных рисков, которые могут влиять на соотношение «польза–риск» ЛП или иметь последствия для общественного здоровья. Отсутствующая информация – это указание на то, каких сведений в настоящее время недостаточно для подтверждения безопасности ЛП, например при длительном применении или при применении у определенных групп пациентов. Совокупность важных идентифицированных рисков, важных потенциальных рисков и отсутствующая информация определяют комплекс проблем безопасности применения ЛП [5, 6].

В плане по фармаконадзору (часть III ПУР) описывают действия, направленные на дальнейшую характеристику и количественную оценку установленных важных рисков ЛП, выявление новых важных рисков и объединение данных для исключения отсутствующей информации. Кроме того, в плане по фармаконадзору указывают конкретные мероприятия, предназначенные для оценки эффективности дополнительных мер по минимизации риска, отраженных в плане минимизации риска. Деятельность по обеспечению безопасности ЛП состоит из двух типов мероприятий: рутинные мероприятия по фармаконадзору, выходящие за рамки сообщений о нежелательных реакциях и обнаружении сигналов, и дополнительные мероприятия по фармаконадзору (рис. 1) [5, 6].

В плане по минимизации рисков (часть V ПУР) представляют информацию о мерах по минимизации рисков, направленных на предотвращение или уменьшение риска возникновения нежелательных реакций, связанных с ЛП, либо на уменьшение степени их тяжести, тем самым повышая безопасность ЛП для целевой группы пациентов за счет оптимизации соотношения «польза–риск». План по минимизации рисков так же, как и план по фармаконадзору, включает в себя рутинные меры по минимизации рисков с акцентом на рекомендации по конкретным клиническим мерам для устранения важных рисков и на дополнительные меры по минимизации

<sup>12</sup> Решение Совета ЕЭК от 03.11.2016 № 87 «Об утверждении Правил надлежащей практики фармаконадзора Евразийского экономического союза».

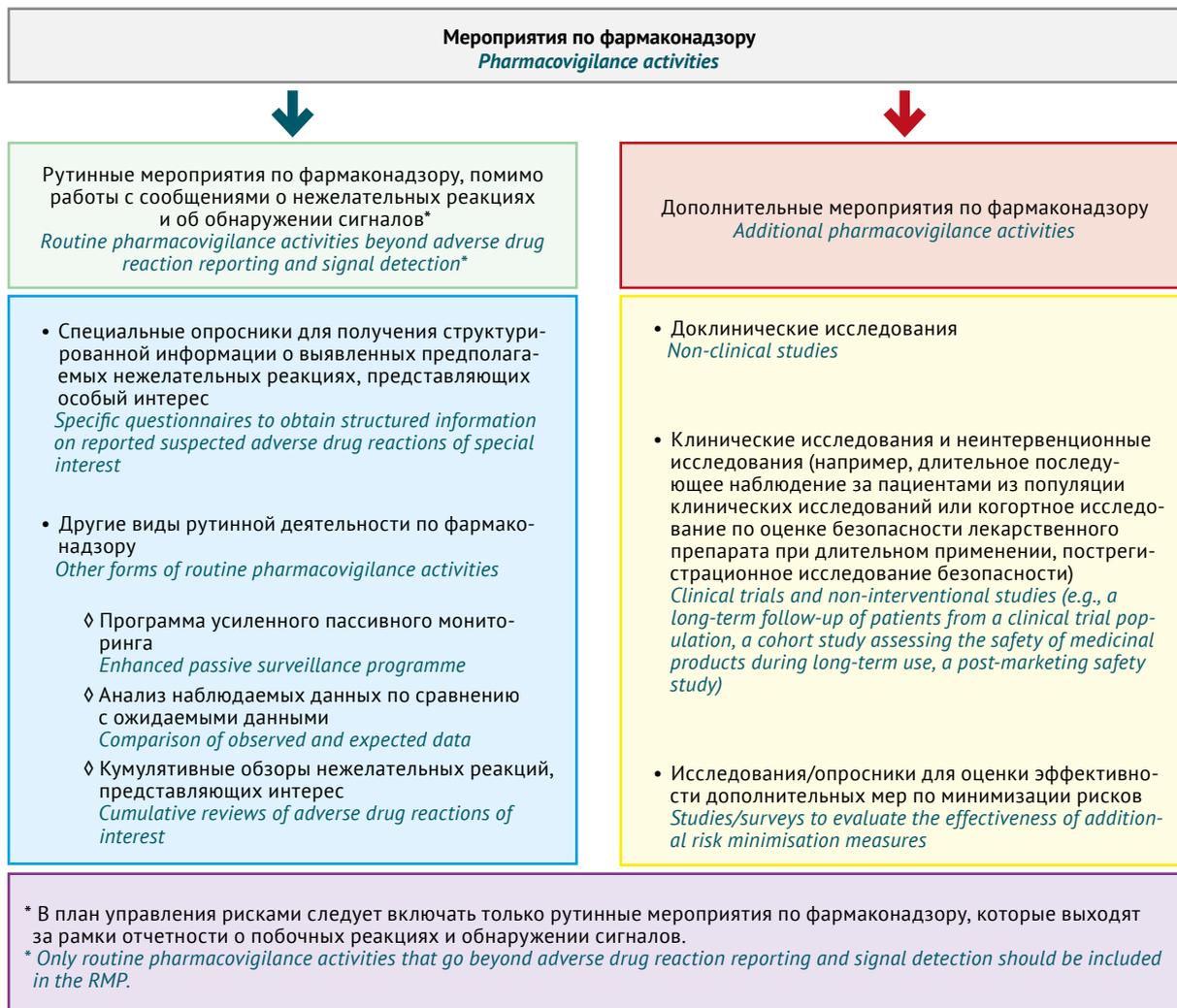


Рисунок подготовлен авторами / The figure is prepared by the authors

**Рис. 1.** Мероприятия по фармаконадзору для планирования управления рисками

**Fig. 1.** Pharmacovigilance activities for risk management planning

рисков, введение которых считается необходимым для безопасного и эффективного применения ЛП (рис. 2) [7, 8].

При анализе и оценке информации в спецификации по безопасности, плане по фармаконадзору и плане по минимизации рисков, а также при их разработке и написании необходимо учитывать следующие общие моменты<sup>13</sup>.

Спецификация по безопасности (часть II ПУР):

1. Включены ли все соответствующие части спецификации безопасности?

1.1. Были ли рассмотрены все соответствующие данные при составлении спецификации безопасности? Например: имеются ли важные

(нерешенные) проблемы, которые не обсуждались в спецификации по безопасности ЛП?

1.2. Если часть целевой популяции не была изучена, были ли включены соответствующие проблемы по безопасности в связи с потенциальными рисками и с отсутствующей информацией?

1.3. Имеются ли ограничения в базе данных по безопасности (например, связанные с объемом исследуемой популяции, критерии включения и исключения) и каковы их последствия для профиля безопасности ЛП? Были ли данные о популяционных группах, которые могут подвергнуться воздействию ЛП во время его предполагаемого или ожидаемого использо-

<sup>13</sup> Решение Совета ЕЭК от 03.11.2016 № 87 «Об утверждении Правил надлежащей практики фармаконадзора Евразийского экономического союза».

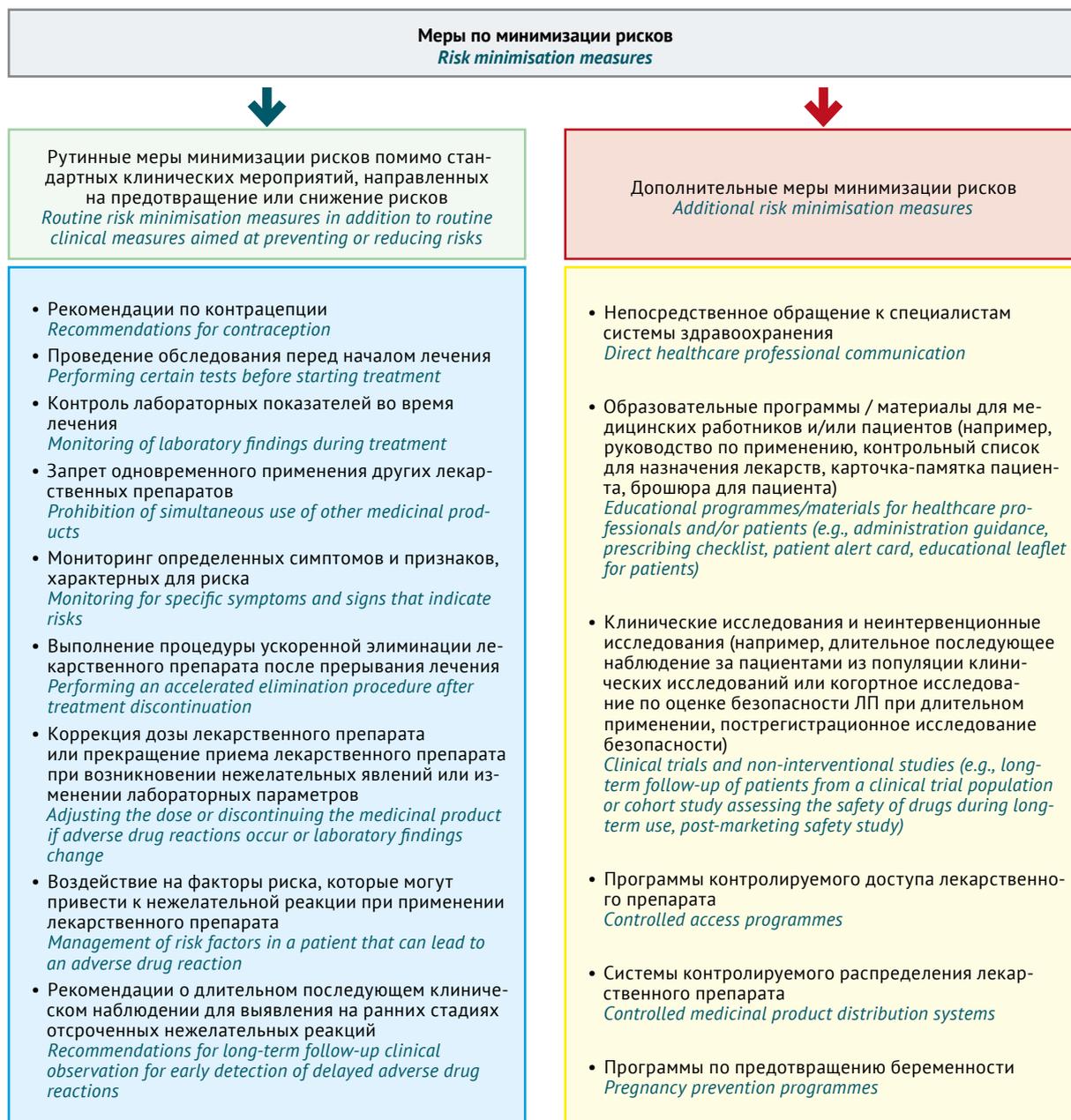


Рисунок подготовлен авторами / The figure is prepared by the authors

**Рис. 2.** Мероприятия по минимизации рисков для планирования управления рисками

**Fig. 2.** Risk minimisation measures for risk management planning

вания в медицинской практике? Обеспечивает ли спецификация по безопасности истинное отражение проблем, связанных с безопасностью (например, важные идентифицированные риски, важные потенциальные риски и/или важная отсутствующая информация) ЛП?

2. Включены ли в спецификацию по безопасности для воспроизведенных или гибридных ЛП все аспекты безопасности из последней версии

ПУР референтного ЛП или из перечня проблем безопасности, опубликованного на сайте регуляторного органа?

2.1. Если нет, было ли предоставлено соответствующее обоснование и предложен ли перечень проблем по безопасности ЛП?

2.2. Если информация о профиле безопасности референтного ЛП отсутствует (нет плана управления рисками или перечня проблем

безопасности, опубликованного на сайте регуляторного органа), был ли составлен профиль безопасности ЛП с учетом всей доступной соответствующей информации (например, данных научной медицинской литературы, данных собственных исследований заявителя/держателя регистрационного удостоверения)?

План по фармаконадзору (часть III ПУР):

1. Включены ли все проблемы по безопасности ЛП, указанные в спецификации по безопасности?

2. Достаточно ли рутинных мероприятий по фармаконадзору или необходимы дополнительные мероприятия по фармаконадзору?

3. Четко ли определены, описаны и подходят ли мероприятия, отраженные в плане по фармаконадзору, для выявления или характеристики рисков или представления отсутствующей информации?

4. Четко ли определены исследования по безопасности, введенные регулятором, в качестве условий регистрации?

5. Если существуют проблемы по безопасности, связанные с ошибками в приеме ЛП, включены ли в ПУР соответствующие предложения по их мониторингу?

6. Являются ли предлагаемые дополнительные исследования необходимыми, выполнимыми, носящими не рекламный характер и способными обеспечить требуемую дополнительную характеристику риска(ов) и изучение научных вопросов?

7. Являются ли сроки и основные этапы подпадающими и осуществимыми для предлагаемых мер, в том числе для представления результатов?

План по минимизации рисков (часть V ПУР):

1. Достаточно ли рутинных мер по минимизации рисков или существует необходимость в разработке дополнительных мер по минимизации рисков?

2. Были ли предложены дополнительные меры по минимизации риска, и если да, то являются ли они достаточно обоснованными и пропорциональными риску? Возможна ли их реализация во всех государствах-членах?

3. Были ли заранее определены критерии эффективности дополнительных мер по минимизации рисков?

4. Хорошо ли описаны и адекватны ли методы оценки эффективности мер по минимизации рисков?

В случае необходимости проведения ДРУ пострегистрационных исследований по безопасности (ПРИБ) ЛП как особого обязательства или условия при регистрации или процедурах, связанных с регистрацией, следует учитывать требование о представлении в части IV ПУР результатов этих исследований.

Критериями оценки данных, представляемых в части VI ПУР, являются их соответствие информации в основных частях документа (часть II ПУР (модуль CVII), части IV–V ПУР, часть III ПУР (при условии проведения ПРИБ)), а также отсутствие информации рекламного характера<sup>14</sup>.

## ВЫВОДЫ

1. Систематизированы требования Решения Совета ЕЭК от 03.11.2016 № 87 и Решения Совета ЕЭК от 03.11.2016 № 78 к представлению ПУР в зависимости от типа ЛП и процедуры регистрации.

2. Структурированы и систематизированы требования к представлению/непредставлению в ПУР основных частей (I–VI) и модулей части II (CI–CVIII) в соответствии с Решением Совета ЕЭК от 03.11.2016 № 87.

3. Описаны принципы представления информации в трех основных разделах ПУР: спецификация по безопасности (часть II), план по фармаконадзору (часть III), план по минимизации рисков (часть V).

4. Систематизирована информация об условиях, которые необходимо учитывать при разработке основных частей (I–VI) и модулей части II (CI–CVIII) ПУР, а также при анализе и оценке данных в этом документе.

Систематизация требований Решения Совета ЕЭК от 03.11.2016 № 78 и Решения Совета ЕЭК от 03.11.2016 № 87 к представлению ПУР в составе РД и комментарии экспертов по поводу подготовки этого документа в зависимости от типа ЛП и вида регистрационной процедуры позволят повысить качество разрабатываемых ПУР, сократить время на обработку подаваемых документов и в целом на процедуру регистрации. В итоге это позволит ускорить вывод ЛП на фармацевтический рынок, включая ЛП, предназначенные для лечения, профилактики или диагностики серьезных (тяжелых) инвалидизирующих или угрожающих жизни заболеваний, и повысить уровень безопасности ЛП, разрешенных к применению на территории государств – членов ЕАЭС.

<sup>14</sup> Guidance on the format of the risk management plan (RMP) in the EU – in integrated format. EMA/164014/2018 Rev.2.0.1 accompanying GVP Module V Rev.2. EMA; 2018.

## Литература / References

1. Potts J, Genov G, Segec A, Raine J, Straus S, Arlett P. Improving the safety of medicines in the European Union: from signals to action. *Clin Pharmacol Ther.* 2020;107(3):521–9. <https://doi.org/10.1002/cpt.1678>
2. Holm JEJ, Ruppert JG, Ramsden SD. Impact of changing regulations and the dynamic nature of European risk management plans for human medicines on the lifecycle of safety concerns. *Pharmaceut Med.* 2022;36(1):33–46. <https://doi.org/10.1007/s40290-021-00414-8>
3. Butler D, Vucic K, Straus S, Cupelli A, Micallef B, Serracino-Inglott A, Borg JJ. Regulatory experience of handling risk management plans (RMPs) for medicinal products in the EU. *Expert Opin Drug Saf.* 2021;20(7):815–26. <https://doi.org/10.1080/14740338.2021.1909569>
4. Ezaki A, Hirakawa A, Hanaoka H, Uyama Y. Factors influencing classifications of safety specifications in a risk management plan for anti-neoplastic agents approved in Japan: a review and descriptive analysis. *Ther Innov Regul Sci.* 2021;55(5):1075–81. <https://doi.org/10.1007/s43441-021-00309-5>
5. Santoro A, Genov G, Spooner A, Raine J, Arlett P. Promoting and protecting public health: how the European Union pharmacovigilance system works. *Drug Saf.* 2017;40(10):855–69. <https://doi.org/10.1007/s40264-017-0572-8>
6. Esslinger S, Quinn L, Sampat S, Otero-Lobato M, Noël W, Geldhof A, et al. Risk management plans: reassessment of safety concerns based on Good Pharmacovigilance Practices Module V (revision 2) – a company experience. *J Pharm Health Care Sci.* 2022;8(1):14. <https://doi.org/10.1186/s40780-022-00244-z>
7. Комиссарова ВА. Меры минимизации рисков в фармаконадзоре: обзор отечественного и зарубежного опыта. *Качественная клиническая практика.* 2019;(3):33–43. Komissarova VA. Risk minimization measures in pharmacovigilance: review of national and international experience. *Good Clinical Practice.* 2019;(3):33–43 (In Russ.). <https://doi.org/10.24411/2588-0519-2019-10081>
8. Букатина ТМ, Шубникова ЕВ. Критический анализ содержания планов управления рисками для лекарственных препаратов. *Безопасность и риск фармакотерапии.* 2022;10(1):6–12. Bukatina TM, Shubnikova EV. Critical overview of the contents of risk management plans for medicines. *Safety and Risk of Pharmacotherapy.* 2022;10(1):6–12 (In Russ.). <https://doi.org/10.30895/2312-7821-2022-10-1-6-12>

**Вклад авторов.** Все авторы подтверждают соответствие своего авторства критериям ICMJE. Наибольший вклад распределен следующим образом: Т.М. Букатина – сбор, систематизация и анализ нормативных документов и литературы, написание и редактирование текста рукописи, формулировка выводов; Е.В. Шубникова – анализ нормативных документов, написание и редактирование текста рукописи, формулировка выводов.

**Authors' contributions.** All the authors confirm that they meet the ICMJE criteria for authorship. The most significant contributions were as follows. Tatyana M. Bukatina collected, analysed, and systematised regulatory documents and scientific literature; drafted and edited the manuscript. Elena V. Shubnikova analysed regulatory documents, drafted and edited the manuscript, and formulated the conclusions.

## ОБАВТОРАХ /AUTHORS

**Букатина Татьяна Михайловна**, канд. мед. наук

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7597-2926>

**Шубникова Елена Владимировна**, канд. мед. наук

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2888-5993>

**Tatyana M. Bukatina**, Cand. Sci. (Med.)

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7597-2926>

**Elena V. Shubnikova**, Cand. Sci. (Med.)

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2888-5993>

Поступила 27.04.2024

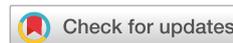
После доработки 03.06.2024

Принята к публикации 06.06.2024

Received 27 April 2024

Revised 3 June 2024

Accepted 6 June 2024



## Комбинированные оральные контрацептивы при синдроме поликистозных яичников: *pro* и *contra* (обзор)

И.А. Мазеркина<sup>1,✉</sup>, И.Г. Давыдов<sup>2</sup>, О.С. Аляутдина<sup>3</sup>

<sup>1</sup> 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

<sup>2</sup> Государственное бюджетное учреждение здравоохранения города Москвы «Городская клиническая больница имени М.Е. Жадкевича Департамента здравоохранения города Москвы», Можайское шоссе, д. 14, Москва, 121374, Российская Федерация

<sup>3</sup> Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), Трубецкая ул., д. 8, стр. 2, Москва, 119991, Российская Федерация

✉ Мазеркина Ирина Анатольевна [mazerkina@expmed.ru](mailto:mazerkina@expmed.ru)

### РЕЗЮМЕ

**ВВЕДЕНИЕ.** Синдром поликистозных яичников (СПЯ) — основная причина женского бесплодия. Комбинированные оральные контрацептивы (КОК) позиционируются в клинических рекомендациях по СПЯ как препараты первой линии медикаментозного лечения. Учитывая ассоциацию СПЯ с такими клиническими нарушениями, как ожирение, сахарный диабет 2 типа, метаболический синдром, тревожные и депрессивные расстройства, повышенный риск рака эндометрия, сердечно-сосудистые заболевания, важно описать и систематизировать данные о пользе и рисках применения КОК при данном синдроме.

**ЦЕЛЬ.** Обзор современных данных по применению комбинированных оральных контрацептивов при СПЯ с фокусом на рациональность назначения этих препаратов, основные риски при их применении и меры минимизации этих рисков.

**ОБСУЖДЕНИЕ.** Гирсутизм является наиболее заметным клиническим проявлением гиперандрогении, его распространенность при СПЯ составляет 65–75%. По данным литературы, КОК, содержащие прогестагены с антиандрогенными свойствами, эффективны в лечении гирсутизма и имеют преимущество при этом состоянии по сравнению с применением только антиандрогенных препаратов. При СПЯ повышен риск рака эндометрия за счет удлинения эстроген-зависимой пролиферативной фазы. Нормализующее влияние на менструальный цикл и действие прогестагенового компонента КОК может снизить этот риск. Данные литературы о связи применения КОК с возникновением или усугублением психических расстройств при СПЯ, а также с нарушением толерантности к глюкозе, артериальной гипертензией и другими рисками развития сердечно-сосудистых заболеваний неоднозначны. В связи с тем что основной проблемой безопасности применения КОК является тромбогенность, требуется особая осторожность при назначении препаратов этой группы женщинам с СПЯ. Данные о влиянии КОК на фертильность у женщин с СПЯ ограничены, но в литературе имеются сведения о неблагоприятном влиянии длительного приема КОК на результаты вспомогательных репродуктивных технологий.

**ВЫВОДЫ.** Основная польза неконтрацептивного приема КОК при СПЯ — лечение гиперандрогении, в основном гирсутизма. Для достижения эффекта длительности терапии КОК, содержащими прогестагены с антиандрогенными свойствами, должна быть не менее 6 месяцев. КОК могут также применяться для контрацепции при СПЯ. Назначение КОК при СПЯ должно быть индивидуализированным с учетом цели лечения и всех возможных рисков их применения.

© И.А. Мазеркина, И.Г. Давыдов, О.С. Аляутдина, 2024

**Ключевые слова:** синдром поликистозных яичников; комбинированные оральные контрацептивы; эстрогены; прогестагены; женское бесплодие; гиперандрогения; гирсутизм; метаболический синдром; безопасность комбинированных оральных контрацептивов; женщины

**Для цитирования:** Мазеркина И.А., Давыдов И.Г., Аляутдина О.С. Комбинированные оральные контрацептивы при синдроме поликистозных яичников: *pro* и *contra* (обзор). *Безопасность и риск фармакотерапии*. 2024;12(2):214–229. <https://doi.org/10.30895/2312-7821-2024-12-2-214-229>

**Финансирование.** Работа выполнена в рамках государственного задания ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России № 056-00026-24-00 на проведение прикладных научных исследований (номер государственного учета НИР 124022300127-0).

**Потенциальный конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

## Combined Oral Contraceptives for Polycystic Ovary Syndrome: *Pro* and *Contra* (Review)

Irina A. Mazerkina<sup>1,✉</sup>, Igor G. Davydov<sup>2</sup>, Olga S. Alyautdina<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products,  
8/2 Petrovsky Blvd, Moscow 127051, Russian Federation

<sup>2</sup> City Clinical Hospital named after M.E. Zhadkevich of the Moscow City Health Department,  
14 Mozhayskoe Hwy, Moscow 121374, Russian Federation

<sup>3</sup> I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University),  
8/2 Trubetskaya St., Moscow 119991, Russian Federation

✉ Irina A. Mazerkina [mazerkina@expmed.ru](mailto:mazerkina@expmed.ru)

### ABSTRACT

**INTRODUCTION.** Polycystic ovary syndrome (PCOS) is the main cause of female infertility. Clinical practice guidelines on PCOS recommend combined oral contraceptives (COCs) as first-line therapy. Given the association of PCOS with a number of clinical conditions, including obesity, type 2 diabetes mellitus, metabolic syndrome, anxiety and depressive disorders, an increased risk of endometrial cancer, and cardiovascular diseases, it is important to describe and systematise data on the benefits and risks associated with COCs.

**AIM.** This study aimed to review current data on the use of COCs in PCOS, focusing on the rationality of prescribing, the main risks of using COCs, and the measures to minimise these risks.

**DISCUSSION.** Hirsutism is the most prominent clinical manifestation of hyperandrogenism; in PCOS, its prevalence is 65–75%. COCs containing progestins with anti-androgenic properties are effective in treating hirsutism and superior to anti-androgens alone. Women with PCOS are at increased risk of endometrial cancer due to prolongation of the oestrogen-dependent proliferative phase. This risk can be mitigated by the normalising effect of COCs on the menstrual cycle and the effect of the progestin component of COCs. This review highlights the controversial nature of data on the association of COCs with emerging or exacerbating mental disorders, impaired glucose tolerance, and arterial hypertension/other cardiovascular risks in PCOS. Since the main safety issue with COCs is their thrombogenicity, clinicians should take special care when prescribing medicinal products from this group to PCOS patients. Data on the effect of COCs on fertility in women with PCOS are limited, but there is published evidence of an adverse effect of long-term use of COCs on the results of assisted reproductive technologies.

**CONCLUSIONS.** The key benefit of the non-contraceptive use of COCs in PCOS is in treating hyperandrogenism, mainly hirsutism. To achieve effect, the patient should take COCs containing progestins with anti-androgenic properties for at least 6 months. PCOS patients can also use COCs for contraception. Clinicians prescribing COCs to women with PCOS should consider the individual patient context, the aim of treatment, and any potential risks associated with COCs.

**Keywords:** polycystic ovary syndrome; combined oral contraceptives; oestrogens; progestogens; female infertility; hyperandrogenism; hirsutism; metabolic syndrome; safety of combined oral contraceptives; women

**For citation:** Mazerkina I.A., Davydov I.G., Alyautdina O.S. Combined oral contraceptives for polycystic ovary syndrome: *pro* and *contra* (review). *Safety and Risk of Pharmacotherapy*. 2024;12(2):214–229. <https://doi.org/10.30895/2312-7821-2024-12-2-214-229>

**Funding.** The study reported in this publication was carried out as part 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. 124022300127-0).

**Disclosure.** The authors declare no conflict of interest.

## ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время как в отечественных, так и в зарубежных клинических рекомендациях по синдрому поликистозных яичников (СПЯ) комбинированные оральные контрацептивы (КОК) указывают как препараты первой линии медикаментозного лечения [1–4]. СПЯ – эндокринное расстройство у женщин, диагноз которого устанавливается при наличии не менее 2 из 3 основных критериев: а) олиго/ановуляция, б) клиническая и/или биохимическая гиперандрогения, в) морфологические изменения яичников при ультразвуковом исследовании [5]. Распространенность СПЯ в мире составляет около 6–10% [6, 7]. Этиология СПЯ полностью не выяснена, в патогенезе в различной степени играют роль повышение секреции андрогенов яичниками и/или надпочечниками, частичное угнетение созревания фолликулов, инсулинорезистентность и нейроэндокринные нарушения со стороны гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы [8–10].

СПЯ является основной причиной женского бесплодия [11, 12], а также ассоциирован с рядом клинических нарушений, таких как ожирение, сахарный диабет 2 типа (СД2), метаболический синдром, тревожные и депрессивные расстройства [13–16]. Отмечается значительная гетерогенность клинических проявлений СПЯ как со стороны основных клинических характеристик синдрома, так и в плане метаболических нарушений. Клинические проявления могут возникнуть с подросткового возраста в форме гирсутизма и/или акне, нарушений менструального цикла (олиго/аменорея) и/или бесплодия [17]. Нерегулярность и удлинение менструального цикла при ановуляции ведет к гиперплазии эндометрия и связанным с ней повышенным риском рака эндометрия [18, 19].

В инструкциях по медицинскому применению КОК<sup>1</sup> в качестве показания к применению СПЯ не указан, тем не менее КОК могут оказать благоприятное действие на некоторые проявления СПЯ – гиперандрогению и нарушение мен-

струального цикла [1–4]. Учитывая длительность применения КОК при СПЯ и возможность развития при этом нежелательных реакций, а также ассоциацию СПЯ с метаболическими и сердечно-сосудистыми рисками, при использовании препаратов этой группы следует соблюдать осторожность [19].

**Цель работы** – обзор современных данных по применению комбинированных оральных контрацептивов при синдроме поликистозных яичников с фокусом на рациональность назначения этих препаратов, основные риски их применения и меры минимизации рисков.

Настоящий нарративный обзор основан на поиске литературы на русском и английском языках в системе Google, библиографических базах данных PubMed, ScienceDirect, eLIBRARY.RU, Cyberleninka, Wiley, Elsevier Journal Finder по запросам: «синдром поликистозных яичников», «комбинированные оральные контрацептивы», «механизм действия комбинированных оральных контрацептивов», «прогестагены», «эстрогены», «гиперандрогения», «гирсутизм», «рак эндометрия», «рак молочной железы», «метаболический синдром», «ожирение», «психические расстройства», «риск сердечно-сосудистых осложнений», «тромбоз», «фертильность». Использовались релевантные клинические руководства и рекомендации, полнотекстовые статьи на русском и английском языках, содержащие результаты клинических исследований, систематических обзоров и метаанализов за период до 20.02.2024, а также данные Государственного реестра лекарственных средств.

## ОСНОВНАЯ ЧАСТЬ

### Краткая характеристика КОК

КОК – гормональные препараты, включающие синтетические эстрогены и аналоги прогестерона (прогестагены). Большинство КОК содержит 20–30 мкг синтетического этинилэстрадиола (ЭЭ) или биоидентичный предшественник 17β-эстрадиола – эстрадиола валерат (ЭВ), эстрадиола

<sup>1</sup> <https://grls.rosminzdrav.ru/>

гемигидрат, эстетрол [20]. Прогестагены, входящие в состав КОК, подразделяют на 3 группы: структурно сходные с прогестероном (ципротерон, хлормадион, номегестрол), структурно сходные с тестостероном (1 поколение – норэтистерон, 2 поколение – левоноргестрел, норгестрел, 3 поколение – дезогестрел, гестоден, диеногест) и производное спиронолактона – дроспиренон [20, 21]. Прогестагены 1 и 2 поколений обладают побочным андрогенным действием (акне, жирная кожа), и содержащие их комбинированные гормональные препараты, зарегистрированные в Российской Федерации, в настоящее время с целью контрацепции не применяют<sup>2</sup>. Были разработаны препараты с антиандрогенным действием: номегестрол, ципротерон, хлормадион и дроспиренон [21, 22]. Ципротерон имеет наиболее сильное антиандрогенное действие: антиандрогенная активность дроспиренон и диеногеста составляет соответственно 30 и 40% активности ципротерона [22]. Дроспиренон дополнительно к антиандрогенному действию обладает антиминералокортикоидной активностью, противодействуя повышению уровня ангиотензина в ответ на ЭЭ [22, 23].

**Механизм действия КОК.** Прогестагеновый компонент КОК ингибирует секрецию гонадотропин-рилизинг-гормона и сглаживает необходимый для овуляции пик лютеинизирующего гормона [23, 24]. Отсутствие пика лютеинизирующего гормона вызывает снижение чувствительности яичников к фолликулостимулирующему гормону, что ведет к снижению образования эстрадиола. Прогестагены также предупреждают проникновение и имплантацию сперматозоидов за счет повышения вязкости цервикальной слизи, снижения подвижности труб и истончения эндометрия [22]. Эстрадиоловый компонент КОК усиливает действие прогестагенов, подавляя подъем уровня фолликулостимулирующего гормона, тем самым препятствуя развитию доминирующего фолликула, а также улучшает контроль менструального цикла, предупреждая прорывные кровотечения за счет поддержания пролиферации эндометрия [25]. Эстрадиолы вызывают повышение синтеза белков в печени, в том числе глобулина, связывающего половые гормоны (ГСПГ), липопротеинов, ангиотензиногена и эстроген-зависимых факторов свертывания, что является причиной основных нежелательных реакций, связанных с приемом КОК [22].

Для снижения неблагоприятных эффектов эстрадиола современные КОК содержат низкие дозы ЭЭ – менее 35 мкг или эквивалентные.

Режим приема большинства КОК – 28-дневный цикл; 21 день приема стероидов и 7 дней перерыв (или плацебо). Для некоторых КОК, содержащих низкие дозы стероидов, период плацебо снижен до 2 или 4 дней для предупреждения неудачи контрацепции или прорывных кровотечений [26, 27].

### СПЯ, гиперандрогения и КОК

Гиперандрогения является причиной возникновения наиболее заметных внешних проявлений СПЯ: гирсутизма, акне и андрогенной алопеции. Гирсутизм – избыточный рост у женщин и девушек терминальных волос по мужскому типу, степень выраженности которого определяют с использованием модифицированной балльной оценки Ферримана–Галлвея [28, 29]. Частота гирсутизма у женщин с СПЯ составляет около 65–75%, что значительно превышает его частоту в общей популяции [30].

Волосистой покров тела взрослого человека представлен короткими тонкими пушковыми и более толстыми и пигментированными терминальными волосами. При женском типе оволосения терминальные (толстые и пигментированные) волосы растут на бровях, веках, голове, лобке и в подмышечных впадинах. Рост волос имеет 3-фазный циклический характер: анаген – фаза активного роста, телоген – фаза относительного спокойствия, катаген – фаза регрессии волосяного фолликула [31]. Продление стадии активного роста под избыточным воздействием андрогенов тестостерона и дигидротестостерона приводит к трансформации пушковых волос в терминальные. Произведенный надпочечниками и яичниками тестостерон попадает в кожу, но также он может образовываться в волосяных фолликулах, поскольку в них имеется набор ферментов для биосинтеза и метаболизма андрогенов [8, 31]. Дигидротестостерон, например, практически полностью синтезируется локально с участием 5 $\alpha$ -редуктазы [31, 32]. Кроме того, восприимчивость волосяного покрова к влиянию андрогенов зависит от локальной экспрессии и активности андрогенных рецепторов [32]. Поэтому в клинике степень гирсутизма не всегда коррелирует с уровнем циркулирующих андрогенов [33].

Акне встречается у 15–25% женщин с СПЯ, отмечается значительный межэтнический раз-

<sup>2</sup> <https://grls.rosminzdrav.ru/>

брос [30]. Акне довольно часто наблюдается в переходном возрасте (14–25%) [34], поэтому у девушек изолированное акне не расценивается как признак гиперандрогении. В то же время у женщин в возрасте 20–30 лет наличие трудно поддающегося локальному лечению акне уже является признаком гиперандрогении [30, 35, 36]. Акне и андрогенная алопеция считаются менее значимыми признаками гиперандрогении при СПЯ по сравнению с гирсутизмом [37–39].

Необходимость и способы лечения проявлений гиперандрогении во многом зависят от степени их выраженности и индивидуального отношения пациентки. КОК в большинстве руководств по СПЯ рекомендованы как лекарственные препараты первой линии для терапии гирсутизма и акне при неэффективности местного лечения и косметических процедур [1–4, 40]. Подавляя секрецию лютеинизирующего гормона, прогестагены КОК снижают выработку андрогенов яичниками, а эстрадиоловый компонент уменьшает концентрацию свободных андрогенов крови за счет повышения уровня ГСПГ [31]. Данные о влиянии КОК на выработку андрогенов надпочечниками противоречивы [8, 41–43].

В рекомендациях по применению КОК при СПЯ не указаны конкретные препараты, поскольку на настоящий момент недостаточно свидетельств для определения различий эффективности между лекарственными средствами этой группы [44]. Учитывая свойства прогестагенов, логично предположить, что дополнительное положительное влияние на проявление гиперандрогении будут иметь КОК, содержащие прогестагены 3-го поколения с низким андрогенным потенциалом или прогестагены с антиандрогенными свойствами. Действительно, в исследовании S.M. Bhattacharya и соавт. [45] у пациенток ( $n=171$ ) через 6 месяцев приема КОК, содержащих ципротерон, дроспиренон и дезогестрел, различий между группами не отмечалось, а через 12 месяцев максимальное улучшение по шкале гирсутизма было в группе пациенток, получавших ципротерон. В метаанализе Z. Tang и соавт. [46] также показали преимущество КОК, содержащих ципротерон, перед другими препаратами этой группы, кроме того, отмечалась более высокая эффективность применения КОК по сравнению с терапией только антиандрогенами.

В метаанализе M. Amiri и соавт. [41], объединившем данные 35 исследований (852 женщины с СПЯ, получавшие КОК, содержащие ЭЭ и ципротерон, хлормадион, дезогестрел и дроспиренон), проведено сравнение

влияния различных КОК на гиперандрогению на основании балльной оценки гирсутизма, динамики общего и свободного тестостерона, андростендиона и дегидроэпиандростерона (ДГЭА). Было определено, что для достижения эффекта продолжительность лечения должна быть не менее 6 месяцев. Более длительное применение (12 месяцев) КОК, содержащих ципротерон, имело большую эффективность. Также анализ показал, что все КОК эффективно снижали уровень андрогенов, за исключением ДГЭА. ДГЭА синтезируется в надпочечниках и, хотя в некоторых исследованиях отмечалось небольшое и нестойкое его снижение, в целом влияние КОК на его уровень можно расценить как незначительное. Среди имеющих в составе дроспиренон КОК, препараты, содержащие 30 мкг ЭЭ, эффективнее снижали свободный тестостерон и повышали ГСПГ, по сравнению с препаратами, содержащими 20 мкг ЭЭ [41]. При комбинировании медикаментозного лечения гирсутизма с лазерной терапией отмечалась более высокая эффективность комбинации КОК с лазерной терапией по сравнению с одной лазерной эпиляцией или ее комбинации с применением метформина [47].

## СПЯ, риск гинекологического рака и КОК

**Рак молочной железы.** Большинство метаанализов и систематических обзоров разных лет не установили связи СПЯ с раком молочной железы, частота возникновения рака молочной железы при СПЯ сопоставима с таковой в общей популяции [18, 48–51]. Существует другой аспект риска рака молочной железы, который может быть актуальным для пациенток с СПЯ: данные большинства исследований указывают на небольшое повышение риска рака молочной железы при приеме КОК. Этот риск выше при текущем или недавнем приеме КОК по сравнению с длительным приемом, исчезает через 5–10 лет после прекращения приема КОК, и ему в большей степени подвержены женщины старше 35 лет [52–55].

**Рак яичников.** Данные противоречивы, но большинство результатов исследований и анализов указывают на отсутствие связи рака яичников и СПЯ [18, 50, 51, 56].

**Рак эндометрия.** Установлено, что у женщин с СПЯ повышен риск рака эндометрия [18, 19, 56–61]. Развитию рака эндометрия при СПЯ способствует удлинение менструального цикла на фоне гипо/ановуляции за счет удлинения

эстроген-зависимой пролиферативной фазы. Причиной доминирования эстрогенного влияния является недостаточная выработка прогестерона из-за нарушения нисходящих сигнальных механизмов, которые, в свою очередь, связаны со снижением чувствительности и последующей сигнализации от прогестероновых рецепторов эндометрия [62, 63]. Дополнительными известными факторами риска развития рака эндометрия являются инсулинорезистентность и ожирение [64, 65].

Исследования показали, что длительный прием КОК снижает риск рака эндометрия. Так, К.А. Michels и соавт. (когортное проспективное исследование женщин старше 50 лет,  $n=196\,536$ ) установили, что прием КОК снижал риск рака эндометрия на 34% (95% доверительный интервал (ДИ): 0,56–0,78; уровень значимости  $p<0,001$ ), снижение риска было более выраженным при длительном приеме КОК ( $\geq 10$  лет), среди курящих, употребляющих алкоголь, а также при индексе массы тела (ИМТ)  $\geq 30$  [66]. Анализ данных по применению КОК из Исследования здоровья медицинских сестер II (Nurses' Health Study II) ( $n=107\,069$ ) также показал снижение риска развития рака эндометрия у женщин, применявших КОК, по сравнению с никогда не применявшими КОК (при приеме КОК когда-либо – отношение шансов (ОШ): 0,77; 95% ДИ: 0,65–0,91; при приеме  $>10$  лет ОШ: 0,43; 95% ДИ: 0,32–0,58). Комбинация ЭЭ и прогестагенов 2-го поколения имела более выраженную обратную зависимость с риском развития рака эндометрия по сравнению с другими комбинациями [67]. Специальных исследований по влиянию КОК на риск развития рака эндометрия у женщин с СПЯ не проводилось.

### **СПЯ, психические нарушения и КОК**

СПЯ ассоциирован с повышенным риском возникновения симптомов депрессии и тревожности различной степени выраженности, чаще легкой и умеренной [17, 68, 69]. Также была отмечена слабая ассоциация симптомов с возрастом, ИМТ, повышенным уровнем тестостерона, гирсутизмом и инсулинорезистентностью [17].

В общей популяции было показано, что применение КОК может ассоциироваться с изменениями настроения, особенно у молодых женщин и тех, у кого раньше наблюдались проблемы психического здоровья. Большое шведское исследование девушек в возрасте от 15 лет ( $n=216\,702$ ) показало положительную связь суицидального поведения с приемом КОК. Риск был

максимальным в первый месяц после начала применения (ОШ: 1,73–2,78) и снижался с увеличением длительности применения, но оставался высоким не менее одного года [70]. Повышение риска суицидального поведения при приеме КОК также выявлено в корейском исследовании женщин старше 20 лет ( $n=44\,501$ ) (ОШ: 1,13; 95% ДИ: 1,00–1,24), при этом отмечалась линейная связь повышения этого риска с депрессией в анамнезе [71]. С другой стороны, в отдельных случаях прием КОК способствовал улучшению психического состояния. Так, результаты другого шведского исследования ( $n=23\,029$ , возраст участниц 15–52 года), в котором женщины получали КОК по поводу предменструального синдрома, показали снижение количества случаев суицидального поведения (но не случаев суицида) независимо от наличия/отсутствия сопутствующих психиатрических заболеваний [72].

Данные о влиянии КОК на психику у женщин с СПЯ ограничены. Исследование А. Dokras и соавт. женщин с СПЯ и ожирением ( $n=149$ ) показало связанное со снижением веса и приемом КОК значимое улучшение качества жизни в плане физического и умственного состояния, депрессивных и тревожных симптомов [73]. В более раннем проспективном исследовании N. Cinar и соавт. балльная оценка депрессии у женщин с СПЯ ( $n=36$ ) не показала значимых различий до и после лечения, при этом оценка качества жизни улучшалась по мере регрессии проявлений гирсутизма [74].

### **СПЯ, метаболические нарушения и КОК**

Согласно данным литературы, СПЯ ассоциирован с высокой частотой метаболических нарушений: инсулинорезистентность наблюдается у 35–80% женщин с СПЯ [75], избыточную массу тела или ожирение имеют 38–88% пациентов [76], дислипидемию – до 41,3% [77–79].

Нарушение углеводного обмена, избыточный вес и ожирение. Результаты метаанализа N.S. Kakoly показали повышение распространенности нарушения толерантности к глюкозе у женщин с СПЯ (ОШ: 3,26; 95% ДИ: 2,17–4,90) и СД2 (ОШ: 2,87; 95% ДИ: 1,44–5,72) [80]. Инсулинорезистентности отводится одна из ведущих ролей в патогенезе СПЯ. При инсулинорезистентности нарушение метаболической активности инсулина приводит к повышению потребности в инсулине и увеличению его выработки  $\beta$ -клетками поджелудочной железы. Инсулин повышает стимулирующее действие

лютеинизирующего гормона на выработку андрогенов тека-клетками яичников. Также инсулин ингибирует высвобождение ГСПГ из печени, что ведет к повышению циркуляции свободного тестостерона [81].

Большинство исследований указывают на связь метаболических нарушений при СПЯ с повышенным весом/ожирением. Так, было показано, что инсулинорезистентность при СПЯ более выражена у девушек и женщин, имеющих ожирение или избыточный вес [82, 83]. Исследование М.М. Ollila и соавт. женщин с СПЯ ( $n=279$ , контроль  $n=1577$ ) показало, что при избыточном весе/ожирении риск развития СД2 повышен у женщин с СПЯ по сравнению с женщинами без СПЯ (ОШ: 2,45; 95% ДИ: 1,28–4,67). У женщин с нормальным весом и СПЯ не было повышенного риска развития СД2 или нарушения толерантности к глюкозе [84]. Аналогично М. Forslund и соавт. при наблюдении женщин с СПЯ ( $n=27$ ) в течение 24 лет определили, что у женщин фертильного возраста с СПЯ основными факторами риска развития СД2 в пери-/постменопаузальный период было ожирение и распределение жира по мужскому типу [85].

Что касается влияния КОК на развитие СД2 и инсулинорезистентности, большое популяционное когортное исследование В. Kumarendran и соавт. (64051 женщина с СПЯ, контроль  $n=12545$ ) показало, что при СПЯ повышен относительный риск (ОР) нарушения углеводного обмена – 1,87 (95% ДИ: 1,78–1,97;  $p<0,001$ ), при этом применение КОК способствовало снижению риска нарушений углеводного обмена (ОР: 0,72; 95% ДИ: 0,59–0,87) [86]. Также результаты метаанализа L. Wu и соавт. показали, что применение КОК не ухудшало показателей углеводного обмена у худых женщин с СПЯ [87].

Влияние КОК на повышение аппетита и прибавку веса остается спорным вопросом. Основной ссылкой на отсутствие значимого влияния КОК является проведенный в 2014 г. M.F. Gallo и соавт. Кокрейновский систематический обзор 49 исследований (в том числе 4 исследования с плацебо или группой без препаратов) [88]. Авторы пришли к заключению, что «данных недостаточно для определения влияния комбинированных контрацептивов на вес, но очевидно отсутствие значительного влияния», поэтому необходимы исследования с контролем с плацебо или без гормональных препаратов. В более раннем исследовании было выявлено, что КОК подавляют чувство насыщения у здоровых худых женщин [89]. В другом

исследовании G. Agusoglu и соавт. короткое применение (3 месяца) комбинации ЭЭ/дроспиренон у худых женщин с СПЯ не влияло на уровни гормонов насыщения холецистокинина и пептида YY, а также гормона голода грелина [90]. S. Naessén и соавт. показали, что у женщин с булимией ( $n=21$ ) прием КОК с антиандрогенным действием (ЭЭ + дроспиренон) способствовал снижению уровня тестостерона и коррекции булимичного поведения [91]. I. Lindh и соавт. в продолжительном наблюдательном исследовании, включавшем 1436 женщин, выявили, что повышение веса ассоциировано с возрастом и не ассоциировано с приемом КОК (в том числе длительным) [92]. Влияние приема КОК на аппетит может различаться у разных пациентов, что теоретически может быть связано с типом прогестагена в составе препарата, но подтверждения значимого воздействия препаратов этой группы на аппетит не обнаружено. Имеются данные о том, что применение КОК может привести к перераспределению жира в теле – к увеличению процента общего и висцерального жира [93–95].

Таким образом, данные литературы свидетельствуют о том, что нарушение углеводного обмена у женщин с СПЯ в значительной степени связано с избыточным весом/ожирением, при этом прием КОК не оказывает существенного влияния на прибавку веса и даже, напротив, может снизить риск возникновения нарушений углеводного обмена.

### **СПЯ, риск развития сердечно-сосудистых заболеваний и КОК**

Метаболические нарушения при СПЯ, такие как ожирение, нарушение толерантности к глюкозе, дислипидемия и артериальная гипертензия (АГ), относятся к факторам риска развития сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) [96, 97].

**Артериальная гипертензия.** Распространенность АГ у женщин с СПЯ, как и в общей популяции, связана с другими проявлениями метаболического синдрома – ожирением / избыточной массой тела [96]. Метаанализ M. Amigí и соавт. показал, что повышение риска АГ при СПЯ наблюдается только у женщин репродуктивного возраста, но не в менопаузе [98]. Результаты исследования женщин с разными типами СПЯ ( $n=2510$ ), проведенного N.M. Daan и соавт., свидетельствуют о том, что гиперандрогенный фенотип ассоциирован с худшим профилем рисков ССЗ, в том числе АГ [99]. В целом данные по распространенности АГ у женщин с СПЯ значительно варьируют [61].

КОК потенциально могут вызвать повышение артериального давления (АД), связанное с индукцией эстрадиолом выработки ангиотензиногена в печени [22]. Метаанализ S.F. de Medeiros и соавт. показал, что повышение АД у пациенток с СПЯ на прием разных КОК было слабо выражено: от 0,7 до 2,8 мм рт. ст. [100]. В двух других работах было продемонстрировано снижение у пациенток с СПЯ диастолического АД на 2,9 мм рт. ст. при приеме КОК, содержащих хлормадинон [101, 102]. В целом данные исследований показывают, что прием КОК у женщин с СПЯ не оказывает значимого влияния на АД.

**Дислипидемия.** Метаанализ R.A. Wild (30 исследований) [103] показал небольшое повышение уровней холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС ЛНП), холестерина липопротеидов очень низкой плотности (ХС ЛОНП) и триглицеридов и снижение холестерина липопротеидов высокой плотности (ХС ЛВП) у женщин с СПЯ по сравнению с общей популяцией, которое определялось также у худых женщин с СПЯ. По мнению авторов исследования, это повышение следует оценивать как тенденцию, потому что значения при этом находились в пределах нормы [103]. В метаанализе L.G. Cooney и соавт. была выявлена ассоциация дислипидемии с СПЯ у женщин старше 40 лет [61], а в исследовании скандинавской популяции женщин с СПЯ старше 39 лет ( $n=1500$ ; контроль  $n=447$ ) была отмечена связь повышения частоты дислипидемии с гиперандрогенией [104].

Прием КОК может повысить уровни общего холестерина, ХС ЛНП и триглицеридов крови. Наибольшее влияние КОК оказывают на уровень триглицеридов, при этом его повышение не зависит от прогестагенового компонента комбинации [100]. Поэтому у женщин с СПЯ рекомендуется определять исходный липидный профиль, и его нарушения могут быть одним из факторов при решении вопроса о назначении КОК.

**Субклинический атеросклероз при СПЯ.** Указанием на наличие субклинического атеросклероза является изменение толщины комплекса интима-медиа каротидной артерии [105]. Данные по этому показателю при СПЯ противоречивы. Метаанализ M.L. Meuer и соавт. показал, что у женщин с СПЯ при сравнении с общей популяцией отмечается утолщение интима-медиа на 0,072 мм ( $p<0,0001$ ) [106]. В другом исследовании ассоциации между утолщением интима-медиа каротидной артерии и СПЯ выявлено не было [107].

**ССЗ при СПЯ.** Оценка распространенности ССЗ среди женщин с СПЯ затруднена из-за низ-

кой частоты этих заболеваний у женщин молодого и среднего возраста и смягчения проявлений СПЯ с возрастом (уменьшение размеров яичников, снижение андрогенов, стабилизация менструального цикла) [108, 109]. Метаанализ F. Tehrani и соавт. (16 исследований) показал повышение риска сердечно-сосудистых осложнений (ССО) и смертности от ССЗ у женщин с СПЯ по сравнению с контрольной популяцией (ОШ: 1,38; 95% ДИ: 1,12–1,71 и ОШ: 1,53; 95% ДИ: 1,15–2,04 соответственно). Было также выявлено, что риск ССЗ повышался только в группе женщин репродуктивного возраста (ОШ: 1,43; 95% ДИ: 1,27–1,61) и практически не отличался от контроля в группе старшего/менопаузального возраста (ОШ: 1,03; 95% ДИ: 0,41–2,59) [110]. Наблюдение J. Schmidt и соавт. 25 женщин с СПЯ в течение 21 года показало повышение в группе СПЯ распространенности АГ и повышенного уровня триглицеридов по сравнению с контрольной группой, при этом частота инфаркта миокарда, инсульта, сахарного диабета и смертность между группами не различались [111]. В целом данные когортных, перекрестных и популяционных исследований, несмотря на ограничения, чаще указывают на повышенную распространенность ССЗ у женщин с СПЯ по сравнению с общей популяцией [96, 112].

В литературе есть данные о неблагоприятном влиянии КОК на риск ССО при наличии исходной гиперхолестеринемии. Анализ M. Dragoman и соавт. показал повышение риска развития инфаркта миокарда у женщин с исходной гиперхолестеринемией, принимавших КОК (ОР: 24,7; 95% ДИ: 5,6–108,5), который значительно превышал отдельные риски при гиперхолестеринемии или при приеме КОК (ОР: 3,3; 95% ДИ: 1,6–6,8 и ОР: 2,0; 95% ДИ: 1,4–2,8 соответственно) [113]. Мы не нашли исследований или анализов, изучающих влияние приема КОК на ССО у женщин с СПЯ.

**Тромбозы при СПЯ.** Наличие у женщин с СПЯ таких факторов риска, как ожирение, СД, дислипидемия и АГ, предполагает повышенный риск тромбозов. Метаанализ K. Gariani и соавт., включавший 5 больших наблюдательных исследований из Дании, США и Великобритании, подтвердил повышение риска венозных тромбозов (ВТЭ) у женщин с СПЯ (ОШ: 1,70; 95% ДИ: 1,42–2,04; критерий оценки гетерогенности  $I^2$  67%). Риск сохранялся также после коррекции данных по наличию ожирения и приему контрацептивных препаратов (ОШ: 1,89; 95% ДИ: 1,60–2,24;  $I^2$  27%) [114].

Известно, что эстрогеновый компонент КОК влияет на эстроген-зависимые факторы свертывания крови, повышая свертываемость и снижая активность механизмов антикоагуляции. Тромбогенное действие эстрогена зависит от дозы, а также от вида эстрогена: влияние натуральных эстрогенов (ЭВ, эстрадиола гемигидрат или эстетрол) на свертываемость крови менее выражено, чем у ЭЭ [21, 115]. Прогестагены также оказывают влияние на свертываемость крови: прогестагены с более выраженным андрогенным действием (1–2 поколений) оказывают балансирующее влияние на тромбогенность эстрогенов, в то время как прогестагены с антиандрогенным действием повышают риск развития тромбозов [116]. Было показано, что КОК, содержащие дроспиренон, дезогестрели или гестоден, вызывали ВТЭ по крайней мере в 2 раза чаще, чем содержащие левонгестрел [115, 117].

Исследования риска ВТЭ при приеме КОК у женщин с СПЯ ограничены, полученные данные иногда противоречивы. Так, данные S.T. Bird и соавт. показали повышение риска ВТЭ в 2 раза у женщин с СПЯ, принимавших КОК, по сравнению с повышением риска в 1,5 раза у женщин с СПЯ, не принимавших КОК [118]. Напротив, результаты исследования E.M. Okoroji и соавт. свидетельствовали о снижении риска ВТЭ у женщин с СПЯ, принимавших КОК, по сравнению с не принимавшими препараты этой группы (ОШ: 0,8; 95% ДИ: 0,73–0,98) [119].

Таким образом, распространенность ССЗ при СПЯ обусловлена повышенной распространенностью факторов риска ССЗ в этой популяции. Что касается влияния КОК на риск ССЗ при СПЯ, данные во многом противоречивы. Это обусловлено, с одной стороны, разнородностью групп пациенток с СПЯ в плане гормональных нарушений, ожирения / избыточного веса, наличия АГ и дислипидемии и других фоновых показателей. С другой стороны, свойства КОК также неравноценны, как по количественному составу, так и по сочетанию эстрогенов и прогестагенов и их влиянию на различные факторы риска ССЗ. Следует отметить, что абсолютный риск ССО у женщин репродуктивного возраста очень низкий, поэтому риски развития инфаркта или ОНМК, ассоциированные с приемом КОК, также низкие.

В клинических рекомендациях «Синдром поликистозных яичников» (2022 г.) при установлении диагноза СПЯ рекомендованы рутинные исследования для оценки метаболических нарушений и скрининг на наличие факторов ри-

ска ССЗ: определение ИМТ, окружности талии для оценки ожирения / избыточного веса, оценка гликемического статуса (определение глюкозы крови натощак, гликированного гемоглобина, пероральный глюкозотолерантный тест), измерение АД, оценка липидного профиля, сбор семейного анамнеза, статуса курения и др. [1]. При назначении КОК пациенткам с СПЯ следует соблюдать особую осторожность в отношении общего для препаратов данной группы риска венозных и артериальных тромбозов. Необходима комплексная оценка факторов риска: наличие нарушений со стороны свертывающей системы, семейный и индивидуальный анамнез, недавние травмы, недавние/планируемые хирургические вмешательства и другие – эти факторы подробно указаны в инструкциях по медицинскому применению конкретных препаратов. Обобщенные рекомендации для принятия решения о назначении КОК с учетом всех рисков представлены в Национальных медицинских критериях приемлемости контрацепции (2023 г.), составленных на основе международных рекомендаций ВОЗ [20].

### СПЯ, фертильность и КОК

Поскольку СПЯ является основной причиной женского бесплодия, вопрос о влиянии КОК на фертильность для женщин детородного возраста имеет первостепенное значение. Несмотря на данные различных исследований об отсутствии отрицательного влияния гормональных контрацептивов (ГК) фертильность [120], сомнения по этому поводу широко распространены среди населения, в том числе даже у женщин, принимающих КОК [121]. Поскольку гипо/ановуляция является одной из характеристик СПЯ, определение влияния приема КОК на фертильность у женщин с СПЯ затруднительно. Однако есть данные по влиянию КОК на результаты ВРТ у женщин с СПЯ. В литературе есть указания на задержку восстановления фертильности в зависимости от использования различных ГК [122]. Исследование D.R. Siegel и соавт. показало, что женщины, применявшие ГК более 2 лет, чаще пользовались вспомогательными репродуктивными технологиями (ВРТ) в связи с бесплодием по сравнению с женщинами, применявшими ГК менее 2 лет или не применявшими ГК (64,3 vs 44,0%,  $p=0,06$ ), в особенности экстракорпоральным оплодотворением (58,7 vs 18,2%,  $p=0,01$ ). Кроме того, у длительно применявших ГК женщин стимуляция овуляции реже заканчивалась рождением живого ребенка по сравнению

с контрольной группой (8,9 vs 62,5%,  $p < 0,001$ ). При этом длительное применение ГК не влияло на общую частоту рождений живых детей при применении ВРТ [123].

Влияние предшествующего применения КОК на исходы при ВРТ у женщин с СПЯ было проанализировано S.Y. Song и соавт. [124]. Результаты метаанализа показали, что предшествующее применение КОК не влияло на частоту возникновения клинических беременностей (ОШ: 0,93; 95% ДИ: 0,65–1,34,  $I^2 = 76\%$ ) или синдрома гиперстимуляции яичников (ОШ: 0,90; 95% ДИ: 0,57–1,44,  $I^2 = 0\%$ ), но при этом в группе ранее получавших КОК частота невынашивания беременности была выше (ОШ: 1,33; 95% ДИ: 1,02–1,72), а кумулятивная частота живорождения ниже (ОШ: 0,72; 95% ДИ: 0,54–0,98) по сравнению с контрольной группой. Также была обнаружена связь невынашивания и более низкой частоты живорождения с использованием протокола с антагонистами гонадотропин-рилизинг-гормона (ОШ: 1,69; 95% ДИ: 1,17–2,44 и ОШ: 0,38; 95% ДИ: 0,29–0,50 соответственно) [124].

Таким образом, применение КОК у женщин с СПЯ может оказать неблагоприятное влияние на исход применения в дальнейшем ВРТ.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Основной пользой неконтрацептивного применения КОК у женщин с СПЯ является лечение проявлений гиперандрогении: в основном гирсутизма и, в меньшей степени, акне. Эффективность лечения гирсутизма комбинацией эстроген + прогестаген превышает эффективность лечения одним антиандрогенным средством благодаря дополнительному действию эстрогенов на ГСПГ. Для достижения эффекта длительность лечения КОК должна составлять не менее 6 месяцев. Все КОК оказывают антигирсутное действие и могут эффективно воздействовать на основные проявления СПЯ. Для лечения гирсутизма рекомендуется применять низкие дозы ЭЭ в комбинации с менее андрогенным прогестагеном, наибольшая эффективность при длительном применении (более 1 года) показана для КОК с ципротероном.

Рекомендации по использованию при акне, гирсутизме и/или гиперандрогении включены в инструкции по медицинскому применению некоторых комбинированных препаратов, содержащих ципротерон, дроспиренон и диеногест, поэтому традиционная формулировка руководств по СПЯ об off-label применении КОК корректна не во всех случаях. При принятии реше-

ния о применении КОК для лечения проявлений гиперандрогении следует учитывать степень выраженности этих проявлений, отсутствие эффекта от использования косметических методов коррекции и степень сосредоточенности женщины на этих проявлениях.

КОК могут использоваться при СПЯ по своему прямому назначению для контрацепции, а также для регуляции менструального цикла с целью профилактики гиперплазии эндометрия. В этих случаях следует учитывать заинтересованность женщины в беременности, поскольку, с одной стороны, СПЯ является основной причиной бесплодия, а с другой стороны, есть указания на неблагоприятное влияние длительного приема КОК на результаты ВРТ.

Распространенность факторов риска тромбоза и ССЗ среди женщин с СПЯ требует тщательного взвешивания всех *pro* и *contra* при назначении КОК. При постановке диагноза СПЯ рекомендованы рутинное определение ИМТ и других показателей для оценки ожирения / избыточного веса, оценка гликемического статуса, скрининг на наличие факторов риска ССЗ (измерение АД, оценка липидного профиля, сбор семейного анамнеза, определение курения) и тревожно-депрессивных расстройств. Следует также оценивать все риски, связанные непосредственно с приемом КОК: наличие факторов риска венозных и артериальных тромбозов (нарушения со стороны свертывающей системы, семейный анамнез, недавние травмы и хирургические вмешательства и другие). Также следует учитывать зависимость тромбогенного потенциала различных КОК от вида и дозы эстрогена и выраженности андрогенных свойств прогестагена.

КОК можно назначать при СПЯ женщинам с ожирением, не имеющим других факторов риска, однако следует их информировать о необходимости модификации образа жизни, направленной на снижение веса. Как вариант могут использоваться КОК, содержащие дроспиренон, который обладает антиминералокортикоидным действием и предупреждает развитие отеков и увеличение массы тела. Женщины с наличием одного или нескольких хорошо контролируемых факторов риска ССО должны быть тщательно обследованы перед назначением КОК, таким пациентам при длительном применении КОК следует чаще, чем остальным, проводить мониторинг влияния препаратов на эти факторы. У женщин с множественными факторами риска, любой из которых значительно повысит риск ССО, при-

менение КОК может повысить риск до недопустимого уровня.

Каждое назначение КОК при СПЯ должно быть взвешенным, индивидуализированным,

с обязательным обсуждением с пациенткой цели, необходимости, возможных рисков терапии и поведения при возникновении подозрений на развитие нежелательных явлений.

## Литература / References

1. Адамян ЛВ, Андреева ЕН, Абсатарова ЮС, Григорян ОР, Дедов ИИ, Мельниченко ГА и др. Клинические рекомендации «Синдром поликистозных яичников». *Проблемы эндокринологии*. 2022;68(2):112–27. Adamyan LV, Andreeva EN, Absatarova YuS, Grigoryan OR, Dedov II, Melnichenko GA, et al. Clinical guidelines "Polycystic ovary syndrome". *Problems of Endocrinology*. 2022;68(2):112–27 (In Russ.). <https://doi.org/10.14341/probl12874>
2. Teede HJ, Tay CT, Laven JJE, Dokras A, Moran LJ, Piltonen TT, et al. Recommendations from the 2023 international evidence-based guideline for the assessment and management of polycystic ovary syndrome. *Eur J Endocrinol*. 2023;189(2):G43–G64. <https://doi.org/10.1093/ejendo/lvad096>
3. Goodman NF, Cobin RH, Futterweit W, Glueck JS, Legro RS, Carmina E, et al. American Association of Clinical Endocrinologists, American College of Endocrinology, and Androgen Excess and PCOS Society Disease State clinical review: guide to the best practices in the evaluation and treatment of polycystic ovary syndrome – Part 1. *Endocr Pract*. 2015;21(11):1291–300. <https://doi.org/10.4158/EP15748.DSC>
4. Goodman NF, Cobin RH, Futterweit W, Glueck JS, Legro RS, Carmina E, et al. American Association of Clinical Endocrinologists, American College of Endocrinology, and Androgen Excess and PCOS Society Disease State clinical review: guide to the best practices in the evaluation and treatment of polycystic ovary syndrome – Part 2. *Endocr Pract*. 2015;21(12):1415–26. <https://doi.org/10.4158/EP15748.DSCPT2>
5. Rotterdam ESHRE/ASRM-Sponsored PCOS consensus workshop group. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome (PCOS). *Hum Reprod*. 2004;19(1):41–7. <https://doi.org/10.1093/humrep/deh098>
6. Mumusoglu S, Yildiz BO. Polycystic ovary syndrome phenotypes and prevalence: differential impact of diagnostic criteria and clinical versus unselected population. *Curr Opin Endocr Metab Res*. 2020;12:66–71. <https://doi.org/10.1016/j.coemr.2020.03.004>
7. Bozdogan G, Mumusoglu S, Zengin D, Karabulut E, Yildiz BO. The prevalence and phenotypic features of polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod*. 2016;31(12):2841–55. <https://doi.org/10.1093/humrep/dew218>
8. Emanuel RHK, Roberts J, Docherty PD, Lunt H, Campbell RE, Möller K. A review of the hormones involved in the endocrine dysfunctions of polycystic ovary syndrome and their interactions. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2022;13:1017468. <https://doi.org/10.3389/fendo.2022.1017468>
9. Moghetti P, Tosi F, Bonin C, Di Sarra D, Fiers T, Kaufman JM, et al. Divergences in insulin resistance between the different phenotypes of the polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. 2013;98(4):E628–37. <https://doi.org/10.1210/jc.2012-3908>
10. Bremer AA, Miller WL. The serine phosphorylation hypothesis of polycystic ovary syndrome: a unifying mechanism for hyperandrogenemia and insulin resistance. *Fertil Steril*. 2008;89(5):1039–48. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2008.02.091>
11. Qiao J, Feng HL. Extra- and intra-ovarian factors in polycystic ovary syndrome: impact on oocyte maturation and embryo developmental competence. *Hum Reprod Update*. 2011;17(1):17–33. <https://doi.org/10.1093/humupd/dmq032>
12. Melo AS, Ferriani RA, Navarro PA. Treatment of infertility in women with polycystic ovary syndrome: approach to clinical practice. *Clinics (São Paulo)*. 2015;70(11):765–9. [https://doi.org/10.6061/clinics/2015\(11\)09](https://doi.org/10.6061/clinics/2015(11)09)
13. Krentowska A, Kowalska I. Metabolic syndrome and its components in different phenotypes of polycystic ovary syndrome. *Diabetes Metab Res Rev*. 2022;38(1):e3464. <https://doi.org/10.1002/dmrr.3464>
14. Jacewicz-Święcka M, Kowalska I. Changes in metabolic profile in the women with a history of PCOS-A long-term follow-up study. *J Clin Med*. 2020;9(10):3367. <https://doi.org/10.3390/jcm9103367>
15. Wang Y, Ni Z, Li K. The prevalence of anxiety and depression of different severity in women with polycystic ovary syndrome: a meta-analysis. *Gynecol Endocrinol*. 2021;37(12):1072–8. <https://doi.org/10.1080/09513590.2021.1942452>
16. Brutocao C, Zaiem F, Alsawas M, Morrow AS, Murad MH, Javed A. Psychiatric disorders in women with polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Endocrine*. 2018;62(2):318–25. <https://doi.org/10.1007/s12020-018-1692-3>
17. Bellver J, Rodríguez-Taberner L, Robles A, Muñoz E, Martínez F, Landeras J, et al. Polycystic ovary syndrome throughout a woman's life. *J Assist Reprod Genet*. 2018;35(1):25–39. <https://doi.org/10.1007/s10815-017-1047-7>
18. Meczekalski B, Pérez-Roncero GR, López-Baena MT, Chedraui P, Pérez-López FR. The polycystic ovary syndrome and gynecological cancer risk. *Gynecol Endocrinol*. 2020;36(4):289–93. <https://doi.org/10.1080/09513590.2020.1730794>
19. Yin W, Falconer H, Yin L, Xu L, Ye W. Association between polycystic ovary syndrome and cancer risk. *JAMA Oncol*. 2019;5(1):106–7. <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2018.5188>
20. Сухих ГТ, Прилепская ВН, ред. *Национальные медицинские критерии приемлемости методов контрацепции*. М.; 2023.

- Sukhikh GT, Prilepskaya VN, eds. *National medical criteria for the acceptability of contraceptive methods*. Moscow; 2023. EDN: [EFKVBW](https://doi.org/10.3389/fendo.2021.769187)
21. Morimont L, Haguët H, Dogné JM, Gaspard U, Douxfils J. Combined oral contraceptives and venous thromboembolism: review and perspective to mitigate the risk. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2021;12:769187. <https://doi.org/10.3389/fendo.2021.769187>
  22. Sitruk-Ware R, Nath A. Characteristics and metabolic effects of estrogen and progestins contained in oral contraceptive pills. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2013;27(1):13–24. <https://doi.org/10.1016/j.beem.2012.09.004>
  23. Schindler AE, Campagnoli C, Druckmann R, Huber J, Pasqualini JR, Schweppe KW, Thijssen JH. Classification and pharmacology of progestins. *Maturitas*. 2003;46 Suppl 1:S7–S16. <https://doi.org/10.1016/j.maturitas.2003.09.014>
  24. Seidman L, Kroll R, Howard B, Ricciotti N, Hsieh J, Weiss H. Ovulatory effects of three oral contraceptive regimens: a randomized, open-label, descriptive trial. *Contraception*. 2015;91(6):495–502. <https://doi.org/10.1016/j.contraception.2015.03.001>
  25. Rivera R, Yacobson I, Grimes D. The mechanism of action of hormonal contraceptives and intrauterine contraceptive devices. *Am J Obstet Gynecol*. 1999;181(5 Pt 1):1263–9. [https://doi.org/10.1016/s0002-9378\(99\)70120-1](https://doi.org/10.1016/s0002-9378(99)70120-1)
  26. Fraser IS, Römer T, Parke S, Zeun S, Mellinger U, Machlitt A, Jensen JT. Effective treatment of heavy and/or prolonged menstrual bleeding with an oral contraceptive containing estradiol valerate and dienogest: a randomized, double-blind Phase III trial. *Hum Reprod*. 2011;26(10):2698–708. <https://doi.org/10.1093/humrep/der224>
  27. Klipping C, Duijkers I, Trummer D, Marr J. Suppression of ovarian activity with a drospirenone-containing oral contraceptive in a 24/4 regimen. *Contraception*. 2008;78(1):16–25. <https://doi.org/10.1016/j.contraception.2008.02.019>
  28. Ferriman D, Gallwey Jd. Clinical assessment of body hair growth in women. *J Clin Endocrinol Metab*. 1961;21:1440–7. <https://doi.org/10.1210/jcem-21-11-1440>
  29. Bienenfeld A, Azarchi S, Lo Sicco K, Marchbein S, Shapiro J, Nagler AR. Androgens in women: androgen-mediated skin disease and patient evaluation. *J Am Acad Dermatol*. 2019;80(6):1497–506. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2018.08.062>
  30. Azziz R, Carmina E, Chen Z, Dunaif A, Laven JS, Legro RS, et al. Polycystic ovary syndrome. *Nat Rev Dis Primers*. 2016;2:16057. <https://doi.org/10.1038/nrdp.2016.57>
  31. Pasquali R, Gambineri A. Therapy in endocrine disease: treatment of hirsutism in the polycystic ovary syndrome. *Eur J Endocrinol*. 2014;170(2):R75–90. <https://doi.org/10.1530/EJE-13-0585>
  32. Ceruti JM, Leirós GJ, Balañá ME. Androgens and androgen receptor action in skin and hair follicles. *Mol Cell Endocrinol*. 2018;465:122–33. <https://doi.org/10.1016/j.mce.2017.09.009>
  33. Spritzer PM, Marchesan LB, Santos BR, Figuera TM. Hirsutism, Normal androgens and diagnosis of PCOS. *Diagnostics (Basel)*. 2022;12(8):1922. <https://doi.org/10.3390/diagnostics12081922>
  34. Lowenstein EJ. Diagnosis and management of the dermatologic manifestations of the polycystic ovary syndrome. *Dermatol Ther*. 2006;19(4):210–23. <https://doi.org/10.1111/j.1529-8019.2006.00077.x>
  35. Legro RS, Arslanian SA, Ehrmann DA, Hoeger KM, Murad MH, Pasquali R, et al. Diagnosis and treatment of polycystic ovary syndrome: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2013;98(12):4565–92. <https://doi.org/10.1210/jc.2013-2350>
  36. Borzyszkowska D, Niedzielska M, Kozłowski M, Brodowska A, Przepiera A, Malczyk-Matysiak K, et al. Evaluation of hormonal factors in acne vulgaris and the course of acne vulgaris treatment with contraceptive-based therapies in young adult women. *Cells*. 2022;11(24):4078. <https://doi.org/10.3390/cells11244078>
  37. Ozdemir S, Ozdemir M, Görkemli H, Kiyici A, Bodur S. Specific dermatologic features of the polycystic ovary syndrome and its association with biochemical markers of the metabolic syndrome and hyperandrogenism. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2010;89(2):199–204. <https://doi.org/10.3109/00016340903353284>
  38. Feng JG, Guo Y, Ma LA, Xing J, Sun RF, Zhu W. Prevalence of dermatologic manifestations and metabolic biomarkers in women with polycystic ovary syndrome in north China. *J Cosmet Dermatol*. 2018;17(3):511–7. <https://doi.org/10.1111/jocd.12387>
  39. Schmidt TH, Khanijow K, Cedars MI, Huddleston H, Pasch L, Wang ET, et al. Cutaneous findings and systemic associations in women with polycystic ovary syndrome. *JAMA Dermatol*. 2016;152(4):391–8. <https://doi.org/10.1001/jamadermatol.2015.4498>
  40. Hoeger KM, Dokras A, Piltonen T. Update on PCOS: consequences, challenges, and guiding treatment. *J Clin Endocrinol Metab*. 2021;106(3):e1071–83. <https://doi.org/10.1210/clinem/dgaa839>
  41. Amiri M, Kabir A, Nahidi F, Shekofteh M, Ramezani Tehrani F. Effects of combined oral contraceptives on the clinical and biochemical parameters of hyperandrogenism in patients with polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Contracept Reprod Health Care*. 2018;23(1):64–77. <https://doi.org/10.1080/13625187.2018.1435779>
  42. Morgante G, Cappelli V, Troia L, De Leo V. Evaluation of different antiandrogenic progestins on clinical and biochemical variables in polycystic ovary syndrome. *Eur J Contracept Reprod Health Care*. 2020;25(3):176–81. <https://doi.org/10.1080/13625187.2020.1736546>
  43. De Leo V, Morgante G, Piomboni P, Musacchio MC, Petraglia F, Cianci A. Evaluation of effects of an oral contraceptive containing ethinylestradiol combined with drospirenone on adrenal steroidogenesis in hyperandrogenic women with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril*. 2007;88(1):113–7. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2006.11.137>
  44. Barrionuevo P, Nabhan M, Altayar O, Wang Z, Erwin PJ, Asi N, et al. Treatment options for hirsutism: a systematic review and network meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab*. 2018;103(4):1258–64. <https://doi.org/10.1210/jc.2017-02052>

45. Bhattacharya SM, Jha A. Comparative study of the therapeutic effects of oral contraceptive pills containing desogestrel, cyproterone acetate, and drospirenone in patients with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril.* 2012;98(4):1053–9. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2012.06.035>
46. Tang Z, Guan J, Mao JH, Han L, Zhang JJ, Chen R, Jiao Z. Quantitative risk-benefit profiles of oral contraceptives, insulin sensitizers and antiandrogens for women with polycystic ovary syndrome: a model-based meta-analysis. *Eur J Pharm Sci.* 2023;190:106577. <https://doi.org/10.1016/j.ejps.2023.106577>
47. Dorgham N, Sharobim A, Haggag H, El-Kalioby M, Dorgham D. Adding combined oral contraceptives or metformin to laser treatment in polycystic ovarian syndrome hirsute patients. *J Drugs Dermatol.* 2021;20(3):302–6. <https://doi.org/10.36849/JDD.5652>
48. Shobeiri F, Jenabi E. The association between polycystic ovary syndrome and breast cancer: a meta-analysis. *Obstet Gynecol Sci.* 2016;59(5):367–72. <https://doi.org/10.5468/oqs.2016.59.5.367>
49. Harris HR, Terry KL. Polycystic ovary syndrome and risk of endometrial, ovarian, and breast cancer: a systematic review. *Fertil Res Pract.* 2016;2:14. <https://doi.org/10.1186/s40738-016-0029-2>
50. Ding DC, Chen W, Wang JH, Lin SZ. Association between polycystic ovarian syndrome and endometrial, ovarian, and breast cancer: a population-based cohort study in Taiwan. *Medicine (Baltimore).* 2018;97(39):e12608. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000012608>
51. Li Z, Wang YH, Wang LL, Hu DT, Teng Y, Zhang TY, et al. Polycystic ovary syndrome and the risk of endometrial, ovarian and breast cancer: an updated meta-analysis. *Scott Med J.* 2022;67(3):109–20. <https://doi.org/10.1177/00369330221107099>
52. Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. Breast cancer and hormonal contraceptives: collaborative reanalysis of individual data on 53297 women with breast cancer and 100239 women without breast cancer from 54 epidemiological studies. *Lancet.* 1996;347(9017):1713–27. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(96\)90806-5](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(96)90806-5)
53. Mørch LS, Hannaford PC, Lidegaard Ø. Contemporary hormonal contraception and the risk of breast cancer. *N Engl J Med.* 2018;378(13):1265–6. <https://doi.org/10.1056/NEJMc1800054>
54. Fitzpatrick D, Pirie K, Reeves G, Green J, Beral V. Combined and progestagen-only hormonal contraceptives and breast cancer risk: a UK nested case-control study and meta-analysis. *PLoS Medicine.* 2023;20(3):e1004188. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1004188>
55. Iversen L, Sivasubramaniam S, Lee AJ, Fielding S, Hannaford PC. Lifetime cancer risk and combined oral contraceptives: the Royal College of General Practitioners' oral contraception study. *Am J Obstet Gynecol.* 2017;216(6):580.e1–580.e9. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2017.02.002>
56. Gottschau M, Kjaer SK, Jensen A, Munk C, Mellekjaer L. Risk of cancer among women with polycystic ovary syndrome: a Danish cohort study. *Gynecol Oncol.* 2015;136(1):99–103. <https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2014.11.012>
57. Dumesic DA, Lobo RA. Cancer risk and PCOS. *Steroids.* 2013;78(8):782–5. <https://doi.org/10.1016/j.steroids.2013.04.004>
58. Yin W, Falconer H, Yin L, Xu L, Ye W. Association between polycystic ovary syndrome and cancer risk. *JAMA Oncol.* 2019;5(1):106–7. <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2018.5188>
59. Indhavivadhana S, Rattanachaiyanont M, Wongwananuruk T, Techatraisak K, Rayasawath N, Dangrat C. Endometrial neoplasia in reproductive-aged Thai women with polycystic ovary syndrome. *Int J Gynaecol Obstet.* 2018;142(2):170–5. <https://doi.org/10.1002/ijgo.12522>
60. Fearnley EJ, Marquart L, Spurdle AB, Weinstein P, Webb PM; Australian Ovarian Cancer Study Group and Australian National Endometrial Cancer Study Group. Polycystic ovary syndrome increases the risk of endometrial cancer in women aged less than 50 years: an Australian case-control study. *Cancer Causes Control.* 2010;21(12):2303–8. <https://doi.org/10.1007/s10552-010-9658-7>
61. Cooney LG, Dokras A. Beyond fertility: polycystic ovary syndrome and long-term health. *Fertil Steril.* 2018;110(5):794–809. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2018.08.021>
62. Savaris RF, Groll JM, Young SL, DeMayo FJ, Jeong JW, Hamilton AE, et al. Progesterone resistance in PCOS endometrium: a microarray analysis in clomiphene citrate-treated and artificial menstrual cycles. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011;96(6):1737–46. <https://doi.org/10.1210/jc.2010-2600>
63. Li X, Feng Y, Lin JF, Billig H, Shao R. Endometrial progesterone resistance and PCOS. *J Biomed Sci.* 2014;21(1):2. <https://doi.org/10.1186/1423-0127-21-2>
64. Onstad MA, Schmandt RE, Lu KH. Addressing the role of obesity in endometrial cancer risk, prevention, and treatment. *J Clin Oncol.* 2016;34(35):4225–30. <https://doi.org/10.1200/JCO.2016.69.4638>
65. Pérez-Martín AR, Castro-Eguiluz D, Cetina-Pérez L, Velasco-Torres Y, Bahena-González A, Montes-Servín E, et al. Impact of metabolic syndrome on the risk of endometrial cancer and the role of lifestyle in prevention. *Bosn J Basic Med Sci.* 2022;22(4):499–510. <https://doi.org/10.17305/bjbms.2021.6963>
66. Michels KA, Pfeiffer RM, Brinton LA, Trabert B. Modification of the associations between duration of oral contraceptive use and ovarian, endometrial, breast, and colorectal cancers. *JAMA Oncol.* 2018;4(4):516–21. <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2017.4942>
67. Burchardt NA, Shafrir AL, Kaaks R, Tworoger SS, Fortner RT. Oral contraceptive use by formulation and endometrial cancer risk among women born in 1947–1964: The Nurses' Health Study II, a prospective cohort study. *Eur J Epidemiol.* 2021;36(8):827–39. <https://doi.org/10.1007/s10654-020-00705-5>
68. Cooney LG, Lee I, Sammel MD, Dokras A. High prevalence of moderate and severe depressive and anxiety symptoms in polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod.*

- 2017;32(5):1075–91.  
<https://doi.org/10.1093/humrep/dex044>
69. Довженко ТВ, Ильина НА, Гродницкая ЕА. Проблема психических нарушений при синдроме поликистозных яичников. *Социальная и клиническая психиатрия*. 2015;25(2):94–100.  
 Dovzhenko TV, Ilyina NA, Grodnitskaya EE. Mental disorders in persons with polycystic ovary syndrome. *Social and Clinical Psychiatry*. 2015;25(2):94–100 (In Russ.). EDN: [UZQCV](https://doi.org/10.1017/S0033291720003475)
  70. Edwards AC, Lönn SL, Crump C, Mościcki EK, Sundquist J, Kessler KS, Sundquist K. Oral contraceptive use and risk of suicidal behavior among young women. *Psychol Med*. 2022;52(9):1710–7.  
<https://doi.org/10.1017/S0033291720003475>
  71. Jung SJ, Cho SMJ, Kim HC. Association of oral contraceptive use with suicidal behavior among representative Korean population: results from Korea National Health and Nutrition Examination Survey (2007–2016). *J Affect Disord*. 2019;243:8–15.  
<https://doi.org/10.1016/j.jad.2018.09.004>
  72. Yang Q, Lagerberg T, Sjölander A, Bertone-Johnson ER, Fang F, Ye W, et al. Use of hormonal contraceptives and antidepressants and risks of suicidal behavior and accidents among women with premenstrual disorders: a nationwide cohort study. *BMC Med*. 2022;20(1):482.  
<https://doi.org/10.1186/s12916-022-02671-z>
  73. Dokras A, Sarwer DB, Allison KC, Milman L, Kris-Etherton PM, Kunselman AR, et al. Weight loss and lowering androgens predict improvements in health-related quality of life in women with PCOS. *J Clin Endocrinol Metab*. 2016;101(8):2966–74.  
<https://doi.org/10.1210/jc.2016-1896>
  74. Cinar N, Harmanci A, Demir B, Yildiz BO. Effect of an oral contraceptive on emotional distress, anxiety and depression of women with polycystic ovary syndrome: a prospective study. *Hum Reprod*. 2012;27(6):1840–5.  
<https://doi.org/10.1093/humrep/des113>
  75. Amisi CA. Markers of insulin resistance in polycystic ovary syndrome women: an update. *World J Diabetes*. 2022;13(3):129–49.  
<https://doi.org/10.4239/wjd.v13.i3.129>
  76. Barber TM. Why are women with polycystic ovary syndrome obese? *British Medical Bulletin*. 2022;143(1):4–15.  
<https://doi.org/10.1093/bmb/ldac007>
  77. Guo F, Gong Z, Fernando T, Zhang L, Zhu X, Shi Y. The lipid profiles in different characteristics of women with PCOS and the interaction between dyslipidemia and metabolic disorder states: a retrospective study in Chinese population. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2022;13:892125.  
<https://doi.org/10.3389/fendo.2022.892125>
  78. Kazemi M, Pierson RA, Lujan ME, Chilibeck PD, McBreaity LE, Gordon JJ, et al. Comprehensive evaluation of type 2 diabetes and cardiovascular disease risk profiles in reproductive-age women with polycystic ovary syndrome: a large Canadian cohort. *J Obstet Gynaecol Can*. 2019;41(10):1453–60.  
<https://doi.org/10.1016/j.jogc.2018.11.026>
  79. Болотова ЕВ, Дудникова АВ, Крутова ВА, Просолупова НС. Частота и структура метаболических нарушений у женщин с ожирением в сочетании с синдромом поликистозных яичников. *Ожирение и метаболизм*. 2021;18(3):254–62.  
 Bolotova EV, Dudnikova AV, Krutova VA, Prosolupova NS. The frequency and structure of metabolic disorders in obese women in combination with polycystic ovary syndrome. *Obesity and Metabolism*. 2021;18(3):254–62 (In Russ.).  
<https://doi.org/10.14341/omet12374>
  80. Kakoly NS, Khomami MB, Joham AE, Cooray SD, Misso ML, Norman RJ, et al. Ethnicity, obesity and the prevalence of impaired glucose tolerance and type 2 diabetes in PCOS: a systematic review and meta-regression. *Hum Reprod Update*. 2018;24(4):455–67.  
<https://doi.org/10.1093/humupd/dmy007>
  81. Sanchez-Garrido MA, Tena-Sempere M. Metabolic dysfunction in polycystic ovary syndrome: pathogenic role of androgen excess and potential therapeutic strategies. *Mol Metab*. 2020;35:100937.  
<https://doi.org/10.1016/j.molmet.2020.01.001>
  82. Li L, Feng Q, Ye M, He Y, Yao A, Shi K. Metabolic effect of obesity on polycystic ovary syndrome in adolescents: a meta-analysis. *J Obstet Gynaecol*. 2017;37(8):1036–47.  
<https://doi.org/10.1080/01443615.2017.1318840>
  83. Behboudi-Gandevani S, Ramezani Tehrani F, Rostami Dovom M, Farahmand M, Bahri Khomami M, No-roozadeh M, et al. Insulin resistance in obesity and polycystic ovary syndrome: systematic review and meta-analysis of observational studies. *Gynecol Endocrinol*. 2016;32(5):343–53.  
<https://doi.org/10.3109/09513590.2015.1117069>
  84. Ollila MM, West S, Keinänen-Kiukaanniemi S, Jokelainen J, Auvinen J, Puukka K, et al. Overweight and obese but not normal weight women with PCOS are at increased risk of type 2 diabetes mellitus—a prospective, population-based cohort study. *Hum Reprod*. 2017;32(2):423–31.  
<https://doi.org/10.1093/humrep/dew329>
  85. Forslund M, Landin-Wilhelmsen K, Trimpou P, Schmidt J, Brännström M, Dahlgren E. Type 2 diabetes mellitus in women with polycystic ovary syndrome during a 24-year period: importance of obesity and abdominal fat distribution. *Hum Reprod Open*. 2020;(1):hoz042.  
<https://doi.org/10.1093/hropen/hoz042>
  86. Kumarendran B, O'Reilly MW, Subramanian A, Šumilo D, Toulis K, Gokhale KM, et al. Polycystic ovary syndrome, combined oral contraceptives, and the risk of dysglycemia: a population-based cohort study with a nested pharmacoepidemiological case-control study. *Diabetes Care*. 2021;44(12):2758–66.  
<https://doi.org/10.2337/dc21-0437>
  87. Wu L, Liu Y, Huang X, Lin K, Liu Y, Li Z, et al. Oral contraceptives (OCs) in combination with metformin versus OCs alone on metabolism in nonobese polycystic ovary syndrome: a meta-analysis and systematic review of randomized controlled trials. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2023;99(1):3–16.  
<https://doi.org/10.1111/cen.14895>
  88. Gallo MF, Lopez LM, Grimes DA, Carayon F, Schulz KF, Helmerhorst FM. Combination contraceptives: effects on weight. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;2014(1):CD003987.  
<https://doi.org/10.1002/14651858.CD003987.pub5>

89. Hirschberg AL, Byström B, Carlström K, von Schoultz B. Reduced serum cholecystokinin and increase in body fat during oral contraception. *Contraception*. 1996;53(2):109–13.  
[https://doi.org/10.1016/0010-7824\(95\)00265-0](https://doi.org/10.1016/0010-7824(95)00265-0)
90. Arusoglu G, Koksall G, Cinar N, Tapan S, Aksoy DY, Yildiz BO. Basal and meal-stimulated ghrelin, PYY, CCK levels and satiety in lean women with polycystic ovary syndrome: effect of low-dose oral contraceptive. *J Clin Endocrinol Metab*. 2013;98(11):4475–82.  
<https://doi.org/10.1210/jc.2013-1526>
91. Naessén S, Carlström K, Byström B, Pierre Y, Hirschberg AL. Effects of an antiandrogenic oral contraceptive on appetite and eating behavior in bulimic women. *Psychoneuroendocrinology*. 2007;32(5):548–54.  
<https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2007.03.008>
92. Lindh I, Ellström AA, Milsom I. The long-term influence of combined oral contraceptives on body weight. *Hum Reprod*. 2011;26(7):1917–24.  
<https://doi.org/10.1093/humrep/der094>
93. Aydin K, Cinar N, Aksoy DY, Bozdag G, Yildiz BO. Body composition in lean women with polycystic ovary syndrome: effect of ethinyl estradiol and drospirenone combination. *Contraception*. 2013;87(3):358–62.  
<https://doi.org/10.1016/j.contraception.2012.07.005>
94. Berenson AB, Rahman M. Changes in weight, total fat, percent body fat, and central-to-peripheral fat ratio associated with injectable and oral contraceptive use. *Am J Obstet Gynecol*. 2009;200(3):329.e1–8.  
<https://doi.org/10.1016/j.ajog.2008.12.052>
95. Pasquali R, Gambineri A, Anconetani B, Vicennati V, Colitta D, Caramelli E, et al. The natural history of the metabolic syndrome in young women with the polycystic ovary syndrome and the effect of long-term oestrogen-progestagen treatment. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1999;50(4):517–27.  
<https://doi.org/10.1046/j.1365-2265.1999.00701.x>
96. Cooney LG, Dokras A. Cardiometabolic risk in polycystic ovary syndrome: current guidelines. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2021;50(1):83–95.  
<https://doi.org/10.1016/j.ecl.2020.11.001>
97. Беглова АЮ, Элгина СИ. Метаболические и сердечно-сосудистые риски у женщин репродуктивного возраста с синдромом поликистозных яичников. *Мать и дитя в Кузбассе*. 2018;(4):44–9.  
Beglova AYU, Elgina SI. Metabolic and cardiovascular risks in women of reproductive age with polycystic ovary syndrome. *Mother and Baby in Kuzbass*. 2018;(4):44–9 (In Russ.). EDN: YRNDGH
98. Amiri M, Ramezani Tehrani F, Behboudi-Gandevani S, Bidhendi-Yarandi R, Carmina E. Risk of hypertension in women with polycystic ovary syndrome: a systematic review, meta-analysis and meta-regression. *Reprod Biol Endocrinol*. 2020;18(1):23.  
<https://doi.org/10.1186/s12958-020-00576-1>
99. Daan NM, Louwers YV, Koster MP, Eijkemans MJ, de Rijke YB, Lentjes EW, et al. Cardiovascular and metabolic profiles amongst different polycystic ovary syndrome phenotypes: who is really at risk? *Fertil Steril*. 2014;102(5):1444–51.e3.  
<https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2014.08.001>
100. de Medeiros SF. Risks, benefits size and clinical implications of combined oral contraceptive use in women with polycystic ovary syndrome. *Reprod Biol Endocrinol*. 2017;15(1):93.  
<https://doi.org/10.1186/s12958-017-0313-y>
101. Yildizhan R, Gokce AI, Yildizhan B, Cim N. Comparison of the effects of chlormadinone acetate versus drospirenone containing oral contraceptives on metabolic and hormonal parameters in women with PCOS for a period of two-year follow-up. *Gynecol Endocrinol*. 2015;31(5):396–400.  
<https://doi.org/10.3109/09513590.2015.1006187>
102. Vieira CS, Martins WP, Fernandes JB, Soares GM, dos Reis RM, de Sá MF, Ferriani RA. The effects of 2 mg chlormadinone acetate/30 mcg ethinylestradiol, alone or combined with spironolactone, on cardiovascular risk markers in women with polycystic ovary syndrome. *Contraception*. 2012;86:268–75.  
<https://doi.org/10.1016/j.contraception.2011.12.011>
103. Wild RA, Rizzo M, Clifton S, Carmina E. Lipid levels in polycystic ovary syndrome: systematic review and meta-analysis. *Fertil Steril*. 2011;95:1073–9.e1-11.  
<https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2010.12.027>
104. Pinola P, Puukka K, Piltonen TT, Puurunen J, Vanky E, Sundstrom-Poromaa I, et al. Normo- and hyperandrogenic women with polycystic ovary syndrome exhibit an adverse metabolic profile through life. *Fertil Steril*. 2017;107:788–95.e2.  
<https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2016.12.017>
105. Lorenz MW, Markus HS, Bots ML, Rosvall M, Sitzer M. Prediction of clinical cardiovascular events with carotid intima-media thickness: a systematic review and meta-analysis. *Circulation*. 2007;115(4):459–67.  
<https://doi.org/10.1161/circulationaha.106.628875>
106. Meyer ML, Malek AM, Wild RA, Korytkowski MT, Talbott EO. Carotid artery intima-media thickness in polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update*. 2012;18(2):112–26.  
<https://doi.org/10.1093/humupd/dmr046>
107. Meun C, Franco OH, Dhana K, Jaspers L, Muka T, Louwers Y, et al. High androgens in postmenopausal women and the risk for atherosclerosis and cardiovascular disease: the Rotterdam Study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2018;103:1622–30.  
<https://doi.org/10.1210/jc.2017-02421>
108. Guan C, Zahid S, Minhas AS, Ouyang P, Vaught A, Baker VL, Michos ED. Polycystic ovary syndrome: a “risk-enhancing” factor for cardiovascular disease. *Fertil Steril*. 2022;117(5):924–35.  
<https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2022.03.009>
109. Carmina E, Campagna AM, Lobo RA. A 20-year follow-up of young women with polycystic ovary syndrome. *Obstet Gynecol*. 2012;119(2 Pt 1):263–9.  
<https://doi.org/10.1097/AOG.0b013e31823f7135>
110. Ramezani Tehrani F, Amiri M, Behboudi-Gandevani S, Bidhendi-Yarandi R, Carmina E. Cardiovascular events among reproductive and menopausal age women with polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Gynecol Endocrinol*. 2020;36(1):12–23.  
<https://doi.org/10.1080/09513590.2019.1650337>
111. Schmidt J, Landin-Wilhelmsen K, Brännström M, Dahlgren E. Cardiovascular disease and risk factors in PCOS women of postmenopausal age: a 21-year controlled follow-up study. *J Clin Endocrinol Metab*.

- 2011;96(12):3794–803.  
<https://doi.org/10.1210/jc.2011-1677>
112. Bajuk Studen K, Pfeifer M. Cardiometabolic risk in polycystic ovary syndrome. *Endocr Connect.* 2018;7(7):R238–R251.  
<https://doi.org/10.1530/EC-18-0129>
  113. Dragoman M, Curtis KM, Gaffield ME. Combined hormonal contraceptive use among women with known dyslipidemias: a systematic review of critical safety outcomes. *Contraception.* 2016;94(3):280–7.  
<https://doi.org/10.1016/j.contraception.2015.08.002>
  114. Gariani K, Hugon-Rodin J, Philippe J, Righini M, Blondon M. Association between polycystic ovary syndrome and venous thromboembolism: a systematic review and meta-analysis. *Thromb Res.* 2020;185:102–8.  
<https://doi.org/10.1016/j.thromres.2019.11.019>
  115. Lidegaard Ø, Nielsen LH, Skovlund CW, Skjeldstad FE, Løkkegaard E. Risk of venous thromboembolism from use of oral contraceptives containing different progestogens and oestrogen doses: Danish cohort study, 2001–9. *BMJ.* 2011;343:d6423.  
<https://doi.org/10.1136/bmj.d6423>
  116. Карева ЕН. Тромбозы и гестагены. *Доктор.Ру.* 2019;(7):57–64.  
 Kareva EN. Thrombosis and gestagens. *Doctor.Ru.* 2019;(7):57–64 (In Russ.).  
<https://doi.org/10.31550/1727-2378-2019-162-7-57-64>
  117. Stocco B, Fumagalli HF, Franceschini SA, Martinez EZ, Marzocchi-Machado CM, de Sá MFS, Toloí MRT. Comparative study of the effects of combined oral contraceptives in hemostatic variables: an observational preliminary study. *Medicine (Baltimore).* 2015;94(4):e385.  
<https://doi.org/10.1097/MD.0000000000000385>
  118. Bird ST, Hartzema AG, Brophy JM, Etmnan M, Delaney JA. Risk of venous thromboembolism in women with polycystic ovary syndrome: a population-based matched cohort analysis. *CMAJ.* 2013;185(2):E115–20.  
<https://doi.org/10.1503/cmaj.120677>
  119. Okoroh EM, Hooper WC, Atrash HK, Yusuf HR, Boulet SL. Is polycystic ovary syndrome another risk factor for venous thromboembolism? United States, 2003–2008. *Am J Obstet Gynecol.* 2012;207(5):377.e1–8.  
<https://doi.org/10.1016/j.ajog.2012.08.007>
  120. Girum T, Wasie A. Return of fertility after discontinuation of contraception: a systematic review and meta-analysis. *Contracept Reprod Med.* 2018;3:9.  
<https://doi.org/10.1186/s40834-018-0064-y>
  121. Landersoe SK, Petersen KB, Vassard D, Larsen EC, Nielsen HS, Pinborg A, et al. Concerns on future fertility among users and past-users of combined oral contraceptives: a questionnaire survey. *Eur J Contracept Reprod Health Care.* 2019;24(5):347–55.  
<https://doi.org/10.1080/13625187.2019.1639659>
  122. Yland JJ, Bresnick KA, Hatch EE, Wesselink AK, Mikkelsen EM, Rothman KJ, et al. Pregravid contraceptive use and fecundability: prospective cohort study. *BMJ.* 2020;371:m3966.  
<https://doi.org/10.1136/bmj.m3966>
  123. Siegel DR, Fresia J, Fought A, Sheeder J, Hampanda K, Appiah L. The effect of hormonal contraception use on ovarian reserve markers and the uptake of assisted reproductive technology in individuals seeking an infertility evaluation. *Cureus.* 2023;15(6):e40927.  
<https://doi.org/10.7759/cureus.40927>
  124. Song SY, Yang JB, Song MS, Oh HY, Lee GW, Lee M, et al. Effect of pretreatment with combined oral contraceptives on outcomes of assisted reproductive technology for women with polycystic ovary syndrome: a meta-analysis. *Arch Gynecol Obstet.* 2019;300(3):737–50.  
<https://doi.org/10.1007/s00404-019-05210-z>

**Вклад авторов.** Все авторы подтверждают соответствие своего авторства критериям ICMJE. Наибольший вклад распределен следующим образом: *И.А. Мазеркина* – поиск и обобщение данных литературы, написание и редактирование текста рукописи; *И.Г. Давыдов* – поиск литературы, редактирование текста рукописи; *О.С. Аляутдина* – концепция исследования, редактирование текста рукописи, утверждение окончательного варианта рукописи для публикации.

**Authors' contributions.** All the authors confirm that they meet the ICMJE criteria for authorship. The most significant contributions were as follows. *Irina A. Mazerkina* carried out the literature search, summarised literature data, drafted and edited the manuscript. *Igor G. Davydov* carried out the literature search and edited the manuscript. *Olga S. Alyautdina* conceptualised the study, edited the manuscript, and approved the final version for publication.

## ОБ АВТОРАХ / AUTHORS

**Мазеркина Ирина Анатольевна**, канд. мед. наук

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3733-6822>

**Давыдов Игорь Григорьевич**

ORCID: <https://orcid.org/0009-0003-4456-6567>

**Аляутдина Ольга Сергеевна**, д-р мед. наук, профессор

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0770-8020>

Поступила 22.02.2024

После доработки 11.04.2024

Принята к публикации 06.06.2024

**Irina A. Mazerkina**, Cand. Sci. (Med.)

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3733-6822>

**Igor G. Davydov**

ORCID: <https://orcid.org/0009-0003-4456-6567>

**Olga S. Alyautdina**, Dr. Sci. (Med.), Professor

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0770-8020>

Received 22 February 2024

Revised 11 April 2024

Accepted 6 June 2024



# Определение содержания элементных примесей в желатиновых капсулах методом масс-спектрометрии с индуктивно-связанной плазмой

В.М. Щукин , Н.Е. Кузьмина, О.А. Матвеева, Ю.Н. Швецова, Е.С. Жигилей

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

✉ Щукин Виктор Михайлович [schukin@expmed.ru](mailto:schukin@expmed.ru)

## РЕЗЮМЕ

**ВВЕДЕНИЕ.** Желатиновые капсулы являются незаменимой лекарственной формой для многих препаратов. Контроль качества желатиновых капсул проводят в соответствии с требованиями общей фармакопейной статьи «Капсулы» Государственной Фармакопеи Российской Федерации. В ней не предусмотрено нормирование содержания элементных примесей, поскольку по этому показателю контролируют качество исходного сырья. Однако дополнительными источниками примесей могут быть используемые при производстве желатиновых капсул оборудование и вспомогательные компоненты. Предварительный скрининг содержания элементов в желатиновой оболочке позволит оценить необходимость нормирования в них элементных примесей.

**ЦЕЛЬ.** Определение методом масс-спектрометрии с индуктивно-связанной плазмой элементов, вносящих наибольший вклад в контаминацию желатиновых капсул, для формирования перечня нормируемых элементов и установления пределов их содержания с позиции риск-ориентированной стратегии контроля качества лекарственных средств.

**МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ.** В качестве объектов исследования использованы 18 образцов твердых капсул из желатина российских и зарубежных производителей. Элементный анализ был проведен методом масс-спектрометрии с индуктивно-связанной плазмой на приборе Agilent 7900 (Agilent Technologies).

**РЕЗУЛЬТАТЫ.** Содержание As, Ba, Co, Cr, Cu, Li, Mo, Ni, Pb, Sb, V не превышало установленные в отечественной фармакопее значения суточных предельно допустимых концентраций элементов при пероральном поступлении лекарственного средства в организм. Элементы Ag, Au, Cd, Hg, Ir, Os, Pd, Pt, Rh, Se, Sn, Tl не были обнаружены ни в одном из образцов в установленных пределах обнаружения. Содержание Fe в 67% образцов желатиновых капсул превышало основанную на принципе безвредности предельно допустимую концентрацию этого элемента в медицинском желатине.

**ВЫВОДЫ.** Наибольший вклад в контаминацию желатиновых капсул вносят Al, Fe, Mn, Zn, что целесообразно учитывать при формировании перечня нормируемых элементов. Для этих элементов не установлены значения предельно допустимого суточного воздействия, что затрудняет оценку рисков их негативного воздействия при попадании в организм вместе с желатиновыми капсулами.

**Ключевые слова:** желатиновые капсулы; медицинский желатин; элементный состав примесей; нормирование содержания; оценка рисков; масс-спектрометрия с индуктивно-связанной плазмой; скрининг содержания элементов

**Для цитирования:** Шукин В.М., Кузьмина Н.Е., Матвеева О.А., Швецова Ю.Н., Жигилей Е.С. Определение содержания элементных примесей в желатиновых капсулах методом масс-спектрометрии с индуктивно-связанной плазмой. *Безопасность и риск фармакотерапии*. 2024;12(2):230–240. <https://doi.org/10.30895/2312-7821-2024-12-2-230-240>

**Финансирование.** Работа выполнена в рамках государственного задания ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России № 056-00026-24-00 на проведение прикладных научных исследований (номер государственного учета НИР 124022300127-0).

**Потенциальный конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

# Determination of Elemental Impurities in Gelatine Capsules by Inductively Coupled Plasma Mass Spectrometry

Viktor M. Shchukin , Natalia E. Kuz'mina, Oksana A. Matveeva, Yulia N. Shvetsova, Evgeniya S. Zhigilei

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

✉ Viktor M. Shchukin [schukin@expmed.ru](mailto:schukin@expmed.ru)

## ABSTRACT

**INTRODUCTION.** Gelatine capsules are an essential dosage form used for many medicinal products. Gelatine capsules are subject to quality control in accordance with the requirements of the general monograph on capsules of the State Pharmacopoeia of the Russian Federation. This monograph does not standardise the content of elemental impurities, as these impurities are controlled at the raw material level. However, the equipment and excipients used in the production of gelatine capsule shells may be additional sources of impurities. Preliminary screening for chemical elements will help to assess the need for limiting elemental impurities in gelatine capsule shells.

**AIM.** This study aimed to identify the chemical elements that contribute to gelatine capsule shell contamination the most by inductively coupled plasma mass spectrometry, to list the elements requiring specification, and to limit their content from a risk-based pharmaceutical quality control perspective.

**MATERIALS AND METHODS.** The study used 18 samples of hard gelatine capsules by different national and international manufacturers. The elemental analysis was performed using an Agilent 7900 inductively coupled plasma mass spectrometer (Agilent Technologies).

**RESULTS.** The As, Ba, Co, Cr, Cu, Li, Mo, Ni, Pb, Sb, and V content in gelatine capsule shells did not exceed the permitted daily exposure (PDE) thresholds for oral dosage forms specified in the State Pharmacopoeia of the Russian Federation. Ag, Au, Cd, Hg, Ir, Os, Pd, Pt, Rh, Se, Sn, or Tl were not detected in any of the samples within the established detection limits. The Fe content in 67% of the tested shell samples was above the safety-based PDE for medical gelatine.

**CONCLUSIONS.** The greatest contributors to gelatine capsule shell contamination are Al, Fe, and Zn. The lack of established PDE thresholds for these elements presents a challenge in assessing the risks of adverse effects associated with ingesting these elements with gelatine capsules.

**Keywords:** gelatine capsules; medical gelatine; elemental impurity composition; content standardisation; risk assessment; inductively coupled plasma mass spectrometry; elemental content screening

**For citation:** Shchukin V.M., Kuz'mina N.E., Matveeva O.A., Shvetsova Yu.N., Zhigilei E.S. Determination of elemental impurities in gelatine capsules by inductively coupled plasma mass spectrometry. *Safety and Risk of Pharmacotherapy*. 2024;12(2):230–240. <https://doi.org/10.30895/2312-7821-2024-12-2-230-240>

**Funding.** The study reported in this publication was carried out as part 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. 124022300127-0).

**Disclosure.** The authors declare no conflict of interest.

## ВВЕДЕНИЕ

Желатин представляет собой очищенный белок, который получают неполным гидролизом (щелочным, кислотным, ферментативным или термическим) животного коллагена (включая рыбий и птичий). Желатин широко применяется в фармацевтической промышленности как основа лечебно-профилактических средств, имплантируемых медицинских изделий, лекарственных форм и др. [1, 2]. Желатиновые капсулы являются незаменимой лекарственной формой для многих препаратов. Объем мирового рынка желатиновых полых капсул в 2022 г. составил 2187 млн долларов США, и ожидается, что в 2031 г. он достигнет 3783,64 млн долларов США<sup>1</sup>. Преимуществом желатиновых капсул является их высокая биодоступность из-за быстрого набухания и растворения в желудочно-кишечном тракте. Биополимерная оболочка желатиновых капсул достаточно быстро освобождает действующее вещество, обеспечивая его полноценное всасывание. Сам желатин легко и быстро усваивается даже при тяжелых нарушениях функций желудочно-кишечной системы человека [2].

Одним из показателей качества желатиновых капсул является содержание в них элементных примесей. В настоящее время в контроле содержания элементных примесей в лекарственных средствах (ЛС) наблюдается тенденция перехода от принципа безвредности к принципу допустимости пренебрежимо малого риска возникновения негативных эффектов. В соответствии с требованиями Государственной фармакопеи Российской Федерации XV издания (далее – ГФ РФ XV) нормированию содержания в любом компоненте ЛС подлежат элементные примеси 1-го класса опасности (Cd, Pb, As, Hg), а также элементы, присутствующие в ЛС в количествах, способных вызвать негативное воздействие на здоровье человека при потреблении суточной терапевтической дозы ЛС<sup>2</sup>. В рамках риск-ориентированной стратегии контроля качества ЛС перечень нормируемых элементов определяется на основе предварительного скрининга содержания элементов в нем. В соответствии

с рекомендациями Международного Совета по гармонизации технических требований к фармацевтическим препаратам для использования человеком (International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use, ICH) элемент включается в перечень нормируемых, если его содержание в лекарственном средстве превышает 30% от значения предельно допустимого суточного воздействия (Permitted Daily Exposure, PDE)<sup>3</sup>. Для определения перечня элементов, содержание которых в желатиновых капсулах необходимо нормировать из-за риска возникновения негативных эффектов, актуально определить уровень контаминации желатиновых капсул различными элементами и сравнить его с количественными параметрами допустимых рисков. Следует отметить, что источником элементных примесей в желатиновых капсулах может быть как исходный медицинский коллаген, так и используемые в технологическом процессе производства желатиновых капсул оборудование, вода, консерванты, пластификаторы, красители и другие добавки<sup>4</sup> [3].

Наиболее перспективным фармакопейным методом элементного анализа является метод масс-спектрометрии с индуктивно-связанной плазмой (ИСП-МС). Данный метод обладает широким динамическим диапазоном и низким пределом обнаружения большинства элементов периодической системы Д.И. Менделеева<sup>5</sup>.

**Цель работы** – определение методом масс-спектрометрии с индуктивно-связанной плазмой элементов, вносящих максимальный вклад в контаминацию желатиновых капсул, для формирования перечня нормируемых элементов и установления пределов их содержания с позиции риск-ориентированной стратегии контроля качества лекарственных средств.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В качестве объектов исследования использованы образцы 18 твердых капсул из желатина производства Emcure Pharmaceuticals Ltd, Индия (1–3), Lonza Group Ltd, Франция (4, 5), Capsugel Belgium NV, Бельгия (6–14), ACG Lukaps

<sup>1</sup> Gelatin empty capsules market size, share, growth and industry analysis by type (hard gelatin, soft gelatin and gelatin empty capsules), by application (pharmaceuticals, food and other), and regional forecasts to 2031. Report ID: BRI104939. Business research insights. 2024. <https://www.businessresearchinsights.com/market-reports/gelatin-empty-capsule-market-104939>

<sup>2</sup> ОФС.1.1.0040 Элементные примеси. Государственная фармакопея Российской Федерации. XV изд. М.; 2023.

<sup>3</sup> Q3D(R2) Guideline for Elemental Impurities. International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use, 2020.

<sup>4</sup> ОФС.1.4.1.0005 Капсулы. Государственная фармакопея Российской Федерации. XV изд. М.; 2023.

<sup>5</sup> ОФС.1.2.1.1.0015 Масс-спектрометрия с индуктивно связанной плазмой. Государственная фармакопея Российской Федерации. XV изд. М.; 2023.

d.o.o., Хорватия (15, 16), ООО «Артлайф», Россия (17, 18).

Определяли содержание элементов, подлежащих учету при оценке рисков в соответствии с ОФС «Элементные примеси» ГФ РФ XV (Ag, As, Au, Ba, Cd, Co, Cr, Cu, Hg, Ir, Li, Mo, Ni, Os, Pb, Pd, Pt, Rh, Sb, Se, Sn, Tl, V), а также эссенциальных элементов, которые согласно данным литературы входят в состав желатина (Fe, Mn, Zn) [4, 5]. Содержание As, Cr, Fe и Zn подлежит нормированию в медицинском желатине в соответствии с требованиями российской фармакопеи<sup>6</sup>. Дополнительно в список определяемых элементов включили Al, так как он обладает сходной с тяжелыми металлами биохимической моделью токсичности [6].

В ходе исследования были использованы следующие реактивы: пероксид водорода (30%, Merck), кислота азотная 69% (Ultraprace, Scharlau), кислота хлористоводородная (ос.ч. 26-4, 37%, ООО ТД «ХИММЕД»), мультиэлементный стандартный раствор 2А с аттестованным значением 10 ppm (Ag, Al, As, Ba, Cd, Co, Cr, Cu, Fe, Li, Mn, Ni, Pb, Se, Tl, V, Zn, Agilent Technologies, кат. № 8500-6940), стандартные моноэлементные растворы Au (кат. № CGAU1), Bi (кат. № CGBI1), Ir (кат. № CGIR1), Mo (кат. № CGMO1), Pt (кат. № CGPT1), Sb (кат. № CGSB1), Sn (кат. № CGSN1) производства Inorganic Ventures, Rh (кат. № 100044-2-250, High-Purity Standards), Os (кат. № 1.70338.0100, Merck), Ge (кат. № 839265), Pd (кат. № 874100) производства Central Drug House (P) Ltd, с аттестованными значениями 1000 ppm, стандартный раствор Hg с аттестованным значением 10 ppm (кат. № 9300253, PerkinElmer), вода деионизованная, очищенная на установке Milli-Q Integral 3 (Millipore).

Навески проб отбирали на электронных аналитических весах XPE205DR (Mettler Toledo AG, свидетельство о поверке № С-ЕЕЕ/25-10-2023/2903554806 от 25/10/2023). При минерализации образцов использовали систему микроволновой подготовки проб ETHOS UP (Milestone).

Элементный анализ проводили по валидированной методике определения содержания тяжелых металлов в компонентах ЛС методом ИСП-МС [7] с помощью масс-спектрометра с индуктивно-связанной плазмой Agilent 7900 (Agilent Technologies, свидетельство о поверке № С-МА/24-11-2023/300649121 от 24.11.2023).

Пробоподготовку проводили следующим образом: 0,2 г (точная навеска) испытуемого об-

разца помещали в сосуд для микроволнового разложения, добавляли 1 мл кислоты азотной концентрированной, 0,25 мл кислоты хлористоводородной концентрированной, 0,5 мл 30% H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>, 3,5 мл воды деионизованной, осторожно перемешивали и помещали в микроволновую печь. Проводили минерализацию по программе, приведенной в *таблице 1*.

Полученные после микроволнового разложения растворы фильтровали в мерные колбы объемом 50 мл через фильтр беззольный для удаления оксида титана, который используется как краситель в некоторых образцах желатина. Затем доводили объем раствора до метки водой деионизованной и перемешивали. Параметры ИСП-МС эксперимента: мощность высокочастотного генератора плазмы – 1550 Вт, поток плазменного газа (аргон) – 15 л/мин, поток газа распылителя (аргон) – 1,0 л/мин, скорость подачи пробы – 0,10 об/мин, количество повторностей – 5, время интегрирования – 0,1 с. Для минимизации полиатомных наложений в реакционно-столкновительную ячейку масс-спектрометра с индуктивно-связанной плазмой подавали гелий со скоростью 4 мл/мин. Количественное определение содержания элементов осуществляли, фиксируя интенсивности сигналов по следующим атомным единицам массы (а.е.м.): Li – 7, Al – 27, V – 51, Cr – 52, Mn – 55, Fe – 57, Co – 59, Ni – 60, Cu – 63, Zn – 66, As – 75, Se – 78, Mo – 95, Rh – 103, Pd – 105, Ag – 107, Cd – 111, Sn – 118, Sb – 121, Ba – 137, Os – 189, Ir – 193, Pt – 195, Au – 197, Hg – 202, Tl – 205, Pb – 208. Выбор изотопов проводили в соответствии с таблицей распространенных полиатомных наложений, приведенной в Методических указаниях по определению

**Таблица 1.** Программа минерализации образцов желатиновых капсул

**Table 1.** Mineralisation programme for gelatine capsule samples

Этап <i>Step</i>	Время, мин <i>Time, min</i>	Температура, °С <i>Temperature, °C</i>
1	15	20
2	15	20–150
3	10	150
4	30	150–20

Таблица составлена авторами / The table is prepared by the authors

<sup>6</sup> ФС.2.1.0099.18 Желатин. Государственная фармакопея Российской Федерации. XIV изд. Т. 3. М.; 2018.

химических элементов в биологических средах и препаратах методом ИСП-МС<sup>7</sup>. Для отслеживания дрейфа приборных параметров использовали внутренние стандарты (Vi и Ge). Для оценки значений пределов обнаружения (ПО) анализируемых элементов использовали холостую пробу. Величины ПО рассчитывали по формуле<sup>8</sup>:

$$ПО = 3,3S/b, \quad (1)$$

где S – стандартное отклонение аналитического сигнала; b – тангенс угла наклона калибровочной прямой.

Значение S/b определяется программным обеспечением прибора автоматически как величина концентрации, эквивалентная уровню фона (background equivalent concentration, BEC). Для подтверждения правильности результатов измерения определяемых концентраций с помощью методики [7] оценили открываемость элементов (Zi) на уровне 6 ПО, что соответствует удвоенному значению предела количественного определения, 2 ПКО. Значения Zi определяли на модельной смеси, приготовленной на основе холостой пробы с добавлением

соответствующих стандартных образцов элементов. Определенные значения ПО и Zi приведены в *таблице 2*.

В соответствии с фармакопейными требованиями открываемость примесных элементов методом ИСП-МС должна составлять 80–120% от теоретического значения<sup>9</sup>. Представленные в *таблице 2* величины Zi удовлетворяют этому требованию, следовательно, используемая методика характеризуется приемлемой правильностью.

Для расчета концентраций применяли метод калибровочной кривой. Для каждого из образцов за результат измерения брали усредненное значение, полученное от трех параллельных проб, с указанием двухстороннего доверительного интервала для вероятности 0,95. Двухсторонний доверительный интервал рассчитывали по ГОСТ Р 50779.22-2005<sup>10</sup> с помощью программы Microsoft Office Excel 2007 с установленным пакетом «Анализ данных». При представлении экспериментальных данных руководствовались требованиями ГОСТ Р 8.736-2011 «Методы обработки результатов измерений. Основные положения».

**Таблица 2.** Пределы обнаружения (ПО) и открываемость (Zi) анализируемых элементов

**Table 2.** Limits of detection (LOD) and recovery (Z) for analysed elements

Элемент <i>Element</i>	ПО, ppb <i>LOD, ppb</i>	Z, %	Элемент <i>Element</i>	ПО, ppb <i>LOD, ppb</i>	Z, %
Li	0,648	103,0	Pd	0,498	94,2
Al	7,28	93,3	Ag	0,055	91,8
V	0,026	96,1	Cd	0,010	96,0
Cr	0,525	95,5	Sn	3,47	101,9
Mn	0,369	90,1	Sb	0,030	102,5
Fe	198	110,3	Ba	0,789	103,2
Co	0,019	102,6	Os	0,035	93,2
Ni	0,130	112,3	Ir	0,002	102,2
Cu	1,11	92,4	Pt	0,034	104,6
Zn	9,97	98,6	Au	0,087	98,3
As	0,125	94,0	Hg	0,068	103,9
Se	21,78	94,2	Tl	0,021	101,1
Mo	0,018	112,2	Pb	0,080	119,8
Rh	0,010	98,8			

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

<sup>7</sup> МУК 4.1.1483-03 Определение содержания химических элементов в диагностируемых биосубстратах, препаратах и биологически активных добавках методом масс-спектрометрии с индуктивно связанной аргоновой плазмой. Методические указания. М.: Федеральный центр госсанэпиднадзора Минздрава России; 2003.

<sup>8</sup> ОФС.1.1.0012 Валидация аналитических методик. Государственная фармакопея Российской Федерации. XV изд. М.; 2023.

<sup>9</sup> ОФС 2.1.2.55. Масс-спектрометрия с индуктивно связанной плазмой. Фармакопея Евразийского экономического союза. Т. 1. Ч. 1. М.: Евразийская экономическая комиссия; 2023.

<sup>10</sup> ГОСТ Р 50779.22–2005. Статистические методы. Статистическое представление данных. Точечная оценка и доверительный интервал для среднего.

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Результаты измерения содержания определяемых элементов в анализируемых образцах твердых желатиновых капсул представлены в таблице 3. В нее не включены элементы, которые не были обнаружены ни в одном из испытываемых образцов на уровне выше значений ПО (Ag, Au, Cd, Hg, Ir, Os, Pd, Pt, Rh, Se, Sn, Tl). Отсутствие в составе желатиновых капсул элементов-катализаторов (Ag, Au, Ir, Os, Pd, Pt, Rh, Tl) было ожидаемо, так как катализаторы не используются при производстве желатиновых капсул. Из элементов 1-го класса опасности<sup>11</sup>, которые характеризуются высокой токсичностью независимо от пути введения препарата, во всех желатиновых капсулах обнаружен Pb (0,101–0,298 ppm) и в 78% капсул — As (0,015–0,073 ppm).

Следует отметить, что представленные в литературе данные о содержании токсичных элементов в желатиновых капсулах очень противоречивы. Например, в работе [8] уровень содержания As, Hg, Cd, Pb в 48 изученных образцах капсул китайского производства (0,0628–0,421 (Pb), 0,017–0,142 (As), 0,001–0,02 (Cd), 0,001–0,032 ppm (Hg)) соответствовал полученным нами результатам. В то же время в публикации [9] диапазон содержания токсичных элементов в 41 образце желатиновых капсул составил 0,0628–7,05 (Pb), 0,13–14,92 (As), 0,0–0,177 ppm (Cd). При этом максимальное содержание As в желатиновых капсулах почти в 15 раз превысило норму, установленную требованиями ГФ РФ для этого элемента в медицинском желатине<sup>12</sup>. Содержание Pb и Cd не нормируется в ГФ РФ, однако нормы для этих элементов предусмотрены ГОСТом на медицинский желатин: 0,03 ppm (Cd) и 2 ppm (Pb)<sup>13</sup>. Максимальное содержание Pb в исследовании [9] превышает норму ГОСТа в 3,5 раза, а Cd — в 5,9 раза.

Необходимо подчеркнуть, что контроль качества желатиновых капсул в Российской Федерации в настоящее время осуществляется в соответствии с требованиями общей фармакопейной статьи (ОФС) «Капсулы»<sup>14</sup>, которая не предусматривает нормирование содержания элементных примесей в них. Предполагается, что при производстве желатиновых капсул проводится входной контроль исходного сы-

рья — желатина в соответствии с требованиями ГФ РФ XIV и ГОСТ. В связи с этим целесообразно проанализировать диапазон содержания элементов 1-го класса опасности в желатине и коллагене.

Первые данные о содержании этих элементов в желатине, полученные методом ИСП-МС, относятся к 1980 г. Авторы исследования [5] изучали жидкие продукты неполного кислотного гидролиза 8 образцов желатина. Содержание токсичных элементов в них составило 0,0033–0,0265 (Cd), 0,008–0,12 (As), 0,0165–0,136 ppm (Pb). В публикации 2018 г. [10] был обобщен элементный анализ методом ИСП-МС 9 образцов коллагена 8 различных производителей и установлен следующий диапазон концентраций: 0,01–0,31 (Pb), 0–0,02 (As), 0–0,02 ppm (Hg), Cd не обнаружен. В 2021 г. национальная неправительственная организация Clean Label Project (США) представила информацию о содержании Hg, Pb, Cd и As в 30 пищевых продуктах и биодобавках на основе коллагена<sup>15</sup>. В 34% анализируемых объектов была обнаружена Hg на уровне ниже предела количественного определения (8 ppb), в 64% — As (от 0,009 до 0,235 ppm), в 37% — Pb (от 0,009 до 0,079 ppm), в 17% — Cd (от 0,013 до 0,224 ppm). В работе 2023 г. [11] авторы анализировали содержание элементов 1-го класса опасности в 10 образцах коллагена (животного и рыбьего) и не обнаружили Hg, Pb и As ни в одном из них. В то же время Cd был обнаружен как в животном, так и в рыбьем коллагене в количествах 0,183–0,278 и 0,152–0,288 ppm соответственно. Сравнительный анализ данных о содержании токсичных элементов 1-го класса опасности в желатине и коллагене, полученных в период 1980–2023 гг., свидетельствует о том, что уровень контаминации желатина и коллагена As, Pb, Cd и Hg низкий. Можно предположить, что обнаруженные авторами [9] в большом количестве Pb, As и Cd в китайских желатиновых капсулах не из исходного сырья, а были внесены в процессе производства.

Из элементов 2-го и 3-го классов опасности наибольший интерес представляют элементы — потенциальные канцерогены. К ним относятся Cr, для которого имеются безусловные доказательства опасности возникновения

<sup>11</sup> ОФС.1.1.0040 Элементные примеси. Государственная фармакопей Российской Федерации. XV изд. М.; 2023.

<sup>12</sup> ФС.2.1.0099.18 Желатин. Государственная фармакопей Российской Федерации. XIV изд. Т. 3. М.; 2018.

<sup>13</sup> ГОСТ 23058-89 Желатин-сырье для медицинской промышленности.

<sup>14</sup> ОФС.1.4.1.0005 Капсулы. Государственная фармакопей Российской Федерации. XV изд. М.; 2023.

<sup>15</sup> The True Content and Faces behind America's Best-Selling Collagen. Organic Consumers Association; 2020. [https://organicconsumers.org/wp-content/uploads/2020/05/collagen\\_white\\_paper.pdf](https://organicconsumers.org/wp-content/uploads/2020/05/collagen_white_paper.pdf)

**Таблица 3.** Содержание анализируемых элементов в твердых желатиновых капсулах  
**Table 3.** Content of analysed elements in hard gelatine capsules

№ образца Sample No.	Содержание элементов, ppm Element content, ppm														
	Li	Al	V	Cr	Mn	Fe	Co	Ni	Cu	Zn	As	Mo	Sb	Ba	Pb
1	0,116± 0,006	15,5± 0,5	0,827± 0,033*	0,578± 0,023	1,81± 0,07	1960± 59	0,129± 0,005	0,547± 0,022	4,80± 0,19	1,29± 0,05	н/о nd	0,11± 0,004	н/о nd	0,378± 0,015	0,298± 0,011
2	0,124± 0,005	5,27± 0,21	0,260± 0,010	0,764± 0,005	5,92± 0,10	1757± 29	0,047± 0,001	0,247± 0,005	3,38± 0,14	1,72± 0,07	н/о nd	0,046± 0,002	н/о nd	0,345± 0,017	0,169± 0,007
3	н/о nd	4,56± 0,18	0,312± 0,012	0,621± 0,012	9,44± 0,24	2026± 61	0,059± 0,003	0,336± 0,013	4,06± 0,16	1,88± 0,08	н/о nd	0,041± 0,001	н/о nd	0,389± 0,019	0,197± 0,006
4	н/о nd	3,14± 0,13	0,115± 0,006	0,240± 0,010	0,575± 0,023	18,5± 0,6	н/о nd	0,096± 0,005	3,60± 0,14	1,31± 0,05	н/о nd	0,054± 0,002	н/о nd	0,250± 0,013	0,139± 0,006
5	н/о nd	6,00± 0,24	0,095± 0,005	0,258± 0,010	0,338± 0,014	8,9± 0,4	0,0030± 0,0001	0,234± 0,009	7,80± 0,31	3,27± 0,13	0,073± 0,004	0,096± 0,005	0,018± 0,001	0,201± 0,004	0,144± 0,005
6	н/о nd	5,36± 0,21	0,126± 0,001	0,201± 0,008	6,62± 0,41	1054± 17	0,022± 0,001	0,202± 0,008	4,68± 0,12	4,01± 0,16	0,056± 0,001	0,073± 0,004	0,0060± 0,0003	0,130± 0,005	0,101± 0,003
7	н/о nd	4,87± 0,24	0,138± 0,001	0,207± 0,008	6,41± 0,15	1293± 36	0,021± 0,001	0,213± 0,009	7,41± 0,30	9,0± 0,4	0,053± 0,002	0,071± 0,003	0,022± 0,001	0,180± 0,007	0,103± 0,001
8	н/о nd	4,88± 0,15	0,141± 0,007	0,183± 0,007	0,590± 0,024	2794± 35	0,019± 0,001	0,149± 0,006	5,48± 0,22	4,27± 0,17	0,060± 0,003	0,057± 0,001	0,017± 0,001	0,200± 0,008	0,103± 0,003
9	н/о nd	4,63± 0,17	0,101± 0,004	0,220± 0,009	0,277± 0,011	5,01± 0,20	0,0020± 0,0001	0,362± 0,014	4,31± 0,17	2,23± 0,09	0,048± 0,001	0,063± 0,002	0,034± 0,002	0,141± 0,006	0,105± 0,005
10	н/о nd	2,49± 0,12	0,087± 0,002	0,280± 0,011	1,31± 0,05	2488± 39	0,024± 0,001	0,087± 0,004	7,38± 0,30	3,82± 0,15	0,040± 0,001	0,0110± 0,0006	0,010± 0,001	0,260± 0,010	0,135± 0,004
11	н/о nd	1,83± 0,09	0,038± 0,001	0,266± 0,011	12,16± 0,33	3512± 49	0,046± 0,002	0,114± 0,005	8,42± 0,34	3,89± 0,16	0,022± 0,001	0,015± 0,001	0,0050± 0,0003	0,277± 0,011	0,150± 0,006
12	н/о nd	7,01± 0,21	0,056± 0,003	0,250± 0,010	29,60± 0,23	3798± 103	0,081± 0,004	0,077± 0,004	7,62± 0,30	5,28± 0,21	0,036± 0,002	0,022± 0,001	0,0030± 0,0002	0,287± 0,011	0,157± 0,004
13	0,021± 0,001	2,14± 0,11	0,082± 0,002	0,211± 0,005	0,439± 0,018	327± 10	0,0010± 0,0001	0,047± 0,002	9,30± 0,28	6,48± 0,26	0,037± 0,002	0,0050± 0,0003	н/о nd	0,335± 0,013	0,125± 0,001
14	н/о nd	2,56± 0,13	0,100± 0,005	0,237± 0,004	5,93± 0,23	949± 16	0,0190± 0,001	0,102± 0,005	7,42± 0,30	19,9± 0,6	0,044± 0,001	0,0060± 0,0003	н/о nd	0,225± 0,009	0,170± 0,007
15	н/о nd	7,25± 0,22	0,040± 0,001	0,275± 0,011	0,830± 0,033	10,5± 0,3	0,0040± 0,0002	0,466± 0,019	7,77± 0,31	4,63± 0,19	0,0150± 0,0008	0,094± 0,005	0,025± 0,001	0,124± 0,005	0,183± 0,006
16	н/о nd	5,97± 0,19	0,098± 0,003	0,286± 0,011	0,536± 0,021	8,39± 0,54	0,0050± 0,0003	0,191± 0,008	5,20± 0,21	4,09± 0,16	н/о nd	0,057± 0,003	0,010± 0,001	0,160± 0,006	0,103± 0,005
17	н/о nd	36,2± 1,1	1,97± 0,02	0,443± 0,018	4,72± 0,06	4568± 60	0,442± 0,003	н/о nd	н/о nd	н/о nd	0,0140± 0,0007	0,061± 0,003	0,018± 0,001	0,243± 0,010	0,101± 0,003
18	н/о nd	4,71± 0,19	0,110± 0,001	0,366± 0,015	0,642± 0,026	5,19± 0,21	0,007± 0,001	н/о nd	н/о nd	н/о nd	0,032± 0,002	0,075± 0,004	0,018± 0,001	0,354± 0,014	0,134± 0,005

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

Примечание. Двухсторонние доверительные интервалы указаны для вероятности 0,95; н/о – элемент не обнаружен на уровне предела обнаружения.  
Note. Two-sided confidence intervals are given for a probability of 0.95. nd, not detected at the detection limit.

опухолей у человека, Co, который характеризуется высокой вероятной канцерогенностью для человека, и Ni, для которого вероятность возникновения опухолей доказана на животных, но не подтверждена на человеке<sup>16</sup> [12]. В проведенном нами исследовании диапазон содержания Cr в образцах желатиновых капсул составляет 0,183–0,764, Co – 0,001–0,442, Ni – 0–0,547 ppm. Максимальные концентрации этих элементов ниже установленных в отечественной фармакопее значений суточных предельно допустимых концентраций элементов (Permitted Daily Concentration, PDC) при пероральном поступлении лекарственного средства в организм (Cr – 1100 ppm, Co – 5 ppm, Ni – 20 ppm<sup>17</sup>).

Важно отметить, что для Cr, в отличие от Co и Ni, в российской фармакопее представлена основанная на принципе безвредности его предельно допустимая концентрация в медицинском желатине (не более 10 ppm<sup>18</sup>), которая более чем в 100 раз отличается от величины PDC. В Китайской фармакопее для желатиновых капсул установлена еще более жесткая норма содержания Cr по сравнению с исходным медицинским желатином – не более 2 ppm<sup>19</sup>. Такие жесткие по сравнению с PDC требования к содержанию Cr в желатиновых капсулах и медицинском желатине связаны с тем, что соединения хрома активно используется при дублировании кожи. Хром можно рассматривать в качестве элементного маркера, характеризующего качество желатина и позволяющего отличить промышленный желатин, в котором он содержится в больших количествах, от медицинского или пищевого желатина. Указанные нормы содержания Cr в желатиновых капсулах были введены до выявленного в 2012 г. факта производства в Китае медицинских капсул из промышленного желатина, полученного из отбракованной кожи. Этот случай вызвал большой общественный резонанс в мире<sup>20</sup>. Несмотря на принятые меры по борьбе с использованием промышленного желатина при производстве медицинских капсул (запрет

на продажу ЛС, в капсулах которых выявлено высокое содержание Cr, судебное преследование производителей некачественного медицинского желатина), содержание Cr в желатиновых капсулах китайского производства часто превышает установленные нормы. По данным исследования компании Agilent, проведенного в 2021 г.<sup>21</sup>, содержание хрома в 48 желатиновых капсулах производства Zhejiang IDC Fluid Control Co., Китай, составило 0,5–181,8 ppm. Только 41,6% проанализированных образцов капсул по содержанию Cr соответствовало требованиям Китайской фармакопее (2 ppm).

Содержание меди в медицинском желатине нормируется российским стандартом: не более 15 ppm<sup>22</sup>. По данным Агентства по регистрации токсичных веществ и заболеваний США (Agency for Toxic Substances and Disease Registry) ежедневное употребление Cu в больших количествах может привести к серьезным заболеваниям, связанным с поражением желудочно-кишечного тракта и печени<sup>23</sup>. Содержание Cu в испытуемых образцах в проведенном нами исследовании составило 0,0–9,30 ppm. Однако по данным литературы [9] содержание этого элемента в желатиновых капсулах (15,5 ppm) может превышать норму, установленную для медицинского желатина. Поэтому актуальным направлением дальнейших исследований будет оценка максимальной суточной дозы потребления Cu в составе желатиновых капсул.

Наиболее высокие концентрации (более 10 ppm) обнаружены нами для элементов Al, Zn, Mn, Fe, для которых не установлены PDE и PDC. Уровень контаминации испытуемых образцов Al в проведенном нами исследовании составил 1,83–36,2 ppm. Результаты анализа литературы показали, что в исходном коллагене этот элемент также может содержаться в большом количестве (до 25,59 ppm [10]). Al, в отличие от Zn, Mn и Fe, относится к токсичным элементам. В научной литературе активно обсуждается проблема его негативного влияния

<sup>16</sup> IARC Monographs on the identification of carcinogenic hazards to humans. <https://monographs.iarc.who.int/>

<sup>17</sup> ОФС.1.1.0040 Элементные примеси. Государственная фармакопеей Российской Федерации. XV изд. М.; 2023.

<sup>18</sup> ФС 2.1.0099.18 Желатин. Государственная фармакопеей Российской Федерации. XIV изд. Т. 3. М.: 2018.

<sup>19</sup> General monograph. Gelatin Hollow Capsule. Pharmacopoeia of the People's Republic of China. Part IV.687. 2020.

<sup>20</sup> Clark C. Toxic capsule crisis. UCI Paul Merage School of Business; 2014. <https://merage.uci.edu/news/2014/10/toxic-capsule-crisis.html>

China's healthcare sector, drug safety, and the U.S.-China trade in medical products. FDA; 2014. [https://www.uscc.gov/sites/default/files/Hickey\\_testimony.pdf](https://www.uscc.gov/sites/default/files/Hickey_testimony.pdf)

<sup>21</sup> Jing M, Ni Y, Wang Y, Zhang Z. Determination of Chromium in Gelatin Capsules Using ICP-MS. Application Note Pharmaceutical. 2021. [https://www.agilent.com/cs/library/applications/5991-1531EN\\_AppNote\\_ICP-MS\\_7700\\_pharma\\_cr\\_capsules.pdf](https://www.agilent.com/cs/library/applications/5991-1531EN_AppNote_ICP-MS_7700_pharma_cr_capsules.pdf)

<sup>22</sup> ГОСТ 23058-89 Желатин-сырье для медицинской промышленности.

<sup>23</sup> Toxicological profile for copper. Draft for Public Comment. Agency for toxic substances and disease registry; 2022. <https://www.atsdr.cdc.gov/ToxProfiles/tp132.pdf>

на здоровье человека [13]. В настоящее время установлено, что Al способствует развитию нейродегенеративных заболеваний, включая болезнь Альцгеймера [14, 15]. Кроме того, негативное воздействие Al связывают с фиброзом легких и снижением легочной функции [16]. В связи с токсичностью Al по требованиям Фармакопеи США контролируют его содержание во всех парентеральных препаратах<sup>24</sup>. В ГФ РФ в настоящее время отсутствуют требования к содержанию этого элемента в медицинском желатине, но с учетом токсических свойств целесообразно оценить риск негативного воздействия Al, поступающего в организм человека при применении ЛС в желатиновых капсулах.

Содержание Zn в испытуемых образцах – 0–19,9 ppm. По данным литературы известно, что коллаген может накапливать этот элемент до 2673 ppm [9], что в 89 раз превышает его предельно допустимую концентрацию в медицинском желатине, установленную в отечественной фармакопее (30 ppm<sup>25</sup>). Следует отметить, что употребление Zn в течение длительного времени в дозах 50 мг/сут и более негативно влияет на иммунную функцию, может вызвать головную боль, головокружение, расстройство желудка, тошноту, потерю аппетита [17, 18]. Поскольку содержание Zn в медицинском желатине нормируется требованиями ГФ РФ, в рамках риск-ориентированного подхода также целесообразно нормировать его в составе желатиновых капсул.

Содержание Mn в испытуемых образцах желатиновых капсул в проведенном нами исследовании составляло 0,277–29,60 ppm, который несколько выше представленного в литературе для желатина (0,03–4,67 ppm [5]). Можно предположить, что избыточное количество Mn в готовую продукцию вносится в процессе производства. Содержание Mn не нормируется в ГФ РФ ни в желатине, ни в желатиновых капсулах, хотя избыток этого элемента в организме сопряжен с рисками для здоровья. Mn входит в перечень химических веществ, обладающих мутагенной активностью<sup>26</sup>, и может вызывать цитогенетические нарушения деления клетки, связанные с повреждениями в виде хромосомных пробелов, разрывов, полиплоидии, повышения частоты микроядерных нарушений, что затрагивает различные компоненты сегрегации хромосом

[19, 20]. Присутствие в желатиновых капсулах марганца в больших количествах предполагает дальнейшую оценку неканцерогенного риска его негативного воздействия с учетом перорального пути поступления и суточного потребления капсул.

Содержание Fe в испытуемых образцах (5,01–4568 ppm) существенно превышает его предельно допустимую концентрацию в медицинском желатине (не более 30 ppm<sup>27</sup>). Основная причина этого – использование оксидов железа в качестве красителей желатиновых капсул. При этом в капсулах, не содержащих красителей на основе оксидов железа (образцы 4, 5, 9, 13, 15, 16, 18), уровень контаминации этим элементом также высок (5,01–326,5 ppm). Максимальное содержание Fe в капсулах, не содержащих красители из оксидов железа, более чем в 32 раза превышает норму содержания этого элемента в исходном медицинском желатине. Следовательно, этот элемент активно контаминирует капсулы в процессе их производства. Актуально оценить неканцерогенный риск негативного воздействия примесей железа, поступающих в организм вместе с суточной дозой потребления желатиновых капсул.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В результате проведенного исследования уровня контаминации желатиновых капсул различными элементными примесями выявлено, что содержание As, Ba, Co, Cr, Cu, Li, Mo, Ni, Pb, Sb, V в данном виде оболочки не превышало регламентированные в ГФ РФ значения PDC при пероральном поступлении лекарственного средства в организм. Элементы Ag, Au, Cd, Hg, Ir, Os, Pd, Pt, Rh, Se, Sn, Tl не были обнаружены ни в одном из образцов в установленных пределах обнаружения. Максимальный вклад в контаминацию желатиновых капсул вносят Al, Fe, Mn, Zn. Для этих элементов не установлены значения PDE и PDC, что затрудняет оценку рисков их негативного воздействия при попадании в организм вместе с желатиновыми капсулами.

В ГФ РФ для медицинского желатина регламентированы нормы содержания As, Cr, Fe, Zn, основанные на принципе безвредности (предельно допустимые концентрации без учета потребления терапевтической дозы ЛС и пути его поступления в организм). Содержание As,

<sup>24</sup> General monograph. Injections and Implanted Drug Products (Parenterals)—Product Quality Tests. USP43–NF38. 2024.

<sup>25</sup> ФС.2.1.0099.18 Желатин. Государственная фармакопея Российской Федерации. XIV изд. Т. 3. 2018.

<sup>26</sup> Toxicological profile for manganese. Agency for Toxic Substances and Disease Registry. 2021. <https://www.atsdr.cdc.gov/toxprofiles/tp151-c2.pdf>

<sup>27</sup> ФС.2.1.0099.18 Желатин. Государственная фармакопея Российской Федерации. XIV изд. Т. 3. М.; 2018.

Cr, Zn в испытуемых образцах желатиновых капсул соответствует этим нормам, содержание Fe – превышает (превышение наблюдается для 67% образцов). Факт превышения содержания Fe в большинстве желатиновых капсул

нормы, предусмотренной для медицинского желатина, свидетельствует о некорректности автоматического переноса норм содержания элементных примесей, разработанных для медицинского желатина, на желатиновые капсулы.

## Литература / References

- Mikhailov OV. Gelatin as it is: history and modernity. *Int. J. Mol. Sci.* 2023;24(4):3583. <https://doi.org/10.3390/ijms24043583>
- Миронова ММ, Ковалева ЕЛ. Сравнительный анализ требований к оценке качества желатина, используемого для производства лекарственных средств (обзор). *Химико-фармацевтический журнал.* 2016;5(12):49–54. Mironova MM., Kovaleva EL. Comparative analysis of quality assessment requirements for gelatin used in drug production (Review). *Pharm Chem J.* 2017;50:820–5. <https://doi.org/10.1007/s11094-017-1540-4>
- Naharros-Molinero A, Caballo-González MA, de la Mata FJ, García-Gallego S. Shell formulation in soft gelatin capsules: design and characterization. *Adv Healthcare Mater.* 2024;13:2302250. <https://doi.org/10.1002/adhm.202302250>
- Hegazy EM, El-Sayed KNH. Effect of fresh garlic and ginger on the shelf-life of gelatin waste used for improvement of plant growth. *WASJ.* 2014;30(1):83–8. <https://www.researchgate.net/publication/277007399>
- Jones AOL, Jacobs RM, Fry Jr BE, Jones JW, Gould JH. Elemental content of predigested liquid protein products. *AJCN.* 1980; 33:2545–50.
- Hinsermu M. Heavy metals and aluminum toxicity effect and its adaptation mechanism of plants: a review. *Journal of Botanical Sciences.* 2022;11(3):20–9. <https://doi.org/10.4172/2320-0189.11.3.002>
- Exova SH, Liba A, McCurdy E. Validating the Agilent 7700x ICP-MS for the determination of elemental impurities in pharmaceutical ingredients according to draft USP general chapters <232>/<233>. Application note. Pharmaceutical. Agilent Technologies, Inc. 2011. Publication number: 5990-9365EN. <https://www.agilent.com/cs/library/applications/5990-9365EN.pdf>
- Wang F, Wu C. Establishment and application of content determination method for 7 elements in gelatin hollow capsule. *China Pharmacy.* 2017;28(28):3992–5. <https://doi.org/10.6039/j.issn.1001-0408.2017.28.2848>
- Pan Y, Chen Ch, Jin M, Zhang L. Determination of Pb, Cr, Cd, As and Cu in vacant gelatin capsules by ICP-MS. *Chin J Mod Appl Pharm.* 2014; 31(3):339–42. [https://doi.org/1007-7693\(2014\)03-0339-04](https://doi.org/1007-7693(2014)03-0339-04)
- Liu B, Shi YP, Xu ZZ, Zhou J, Lu L. Determination of 14 metal elements in collagen by microwave digestion/ICP-MS. *IJBE.* 2018;41(5):428–33. <https://doi.org/10.3760/cma.j.issn.1673-4181.2018.05.010>
- Demir D, Gülay ÖY. Investigation of possible heavy metals and antibiotic residues in commercial collagen. *MAE Vet Fak Derg.* 2023;8(1):30–6. <https://doi.org/10.24880/maeuvfd.1218939>
- Pearce, N. IARC Monographs: 40 years of evaluating carcinogenic hazards to humans. *Environ. Health Perspect.* 2015;123(6):507–14. <http://dx.doi.org/10.1289/ehp.1409149>
- Bonfiglio R, Scimeca M, Mauriello A. The impact of aluminum exposure on human health. *Archives of Toxicology.* 2023;97:2997–8. <https://doi.org/10.1007/s00204-023-03581-6>
- Bryliński Ł, Kostecka K, Woliński F, Duda P, Góra J, Granat M et al. Aluminium in the human brain: routes of penetration, toxicity, and resulting complications. *Int J Mol Sci.* 2023;24(8):7228. <https://doi.org/10.3390/ijms24087228>
- Флюрик СВ, Дремза ИК. Механизмы митохондриальной дисфункции нейронов при воздействии мышьяка и алюминия (обзор). *Вестник ВГМУ.* 2022;21(2):7–14. Fliuryk SV, Dremza IK. The mechanisms of mitochondrial neuron dysfunction under the influence of arsenic and aluminium (review). *Vitebsk Medical Journal.* 2022;21(2):7–14 (In Russ.). <https://doi.org/10.22263/2312-4156.2022.2.7>
- Zhou M, Yang S, Wang X, Zhang X, Cen X, Mu G, et al. The association between urinary aluminum and lung function among an urban adult population: a repeated-measure longitudinal study. *Chemosphere.* 2021;270:129443. <https://doi.org/10.1016/j.chemosphere.2020.129443>
- Ryu MS, Aydemir TB. Zinc. In: Marriott BP, Birt DF, Stallings VA, Yates AA, eds. *Present Knowledge in Nutrition.* Massachusetts: Wiley-Blackwell; 2020. P. 393–408.
- King, JC, Cousins RJ. Zinc. In: Ross AC, Caballero B, Cousins RJ, Tucker KL, Ziegler TR, eds. *Modern Nutrition in Health and Disease.* Baltimore: Lippincott Williams & Wilkins; 2014. P. 189–205.
- Онищенко ГГ, Попова АЮ, Зайцева НВ, Май ИВ, Шур ПЗ. Анализ риска здоровью в задачах совершенствования санитарно-эпидемиологического надзора в Российской Федерации. *Анализ риска здоровью.* 2014;(2):4–13. Onishchenko GG, Popova AU, Zaitseva NV, May IV, Shur PZ. Health risk analysis in the tasks of improving sanitary and epidemiological surveillance in the Russian Federation. *Health Risk Analysis.* 2014;(2):4–13 (In Russ.).
- Карпова МВ, Землянова МА, Мазунина ДЛ. Био-

маркеры цитогенетических нарушений при внешнесредовой изолированной экспозиции населения марганцем, стабильным стронцием из питьевой воды. *Гигиена и санитария*. 2016;95(1):102–5. Karpova MV, Zemlyanova MA, Mazunina DL. Bio-markers of cytogenetic disorders under the exter-

nal environmental isolated exposure of manganese and stable strontium from drinking water. *Gigiena i Sanitaria*. 2016;95(1):102–5 (In Russ.). <https://doi.org/10.18821/0016-9900-2016-95-1-102-105>

**Вклад авторов.** Все авторы подтверждают соответствие своего авторства критериям ICMJE. Наибольший вклад распределен следующим образом: В.М. Щукин – идея, концепция и дизайн исследования, анализ экспериментальных данных; Н.Е. Кузьмина – интерпретация результатов исследования, написание текста рукописи; О.А. Матвеева – поиск и анализ данных литературы и нормативной документации; Ю.Н. Швецова и Е.С. Жигилей – пробоподготовка образцов, проведение экспериментальных исследований.

**Authors' contributions.** All the authors confirm that they meet the ICMJE criteria for authorship. The most significant contributions were as follows. Viktor M. Shchukin elaborated the idea, concept, and design of the study and analysed experimental data. Natalia E. Kuz'mina interpreted the study results and drafted the manuscript. Oksana A. Matveeva searched and analysed literature and regulatory documents. Yulia N. Shvetsova and Evgeniya S. Zhigilei prepared samples and conducted experiments.

## ОБ АВТОРАХ / AUTHORS

**Щукин Виктор Михайлович**, канд. фарм. наук  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9440-0950>

**Кузьмина Наталия Евгеньевна**, д-р хим. наук  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9133-0835>

**Матвеева Оксана Анатольевна**  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8647-3305>

**Швецова Юлия Николаевна**  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2125-6174>

**Жигилей Евгения Сергеевна**  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1637-9081>

Поступила 15.04.2024

После доработки 28.05.2024

Принята к публикации 06.06.2024

**Viktor M. Shchukin**, Cand. Sci. (Pharm.)  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9440-0950>

**Natalia E. Kuz'mina**, Dr. Sci. (Chem.)  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9133-0835>

**Oksana A. Matveeva**  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8647-3305>

**Yulia N. Shvetsova**  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2125-6174>

**Evgeniya S. Zhigilei**  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1637-9081>

Received 15 April 2024

Revised 28 May 2024

Accepted 6 June 2024





# БЕЗОПАСНОСТЬ И РИСК ФАРМАКОТЕРАПИИ

ISSN 2312-7821



9 772312 782004