

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

БЕЗОПАСНОСТЬ И РИСК ФАРМАКОТЕРАПИИ

Safety and Risk of Pharmacotherapy

www.risksafety.ru

ГЛАВНАЯ ТЕМА

Инновации и вызовы в фармакотерапии: от разработки новых препаратов до обеспечения безопасности в клинической практике



TOM
VOL. 13

№
NO. 1

2025



Дорогие читатели и авторы!

Мы живем в удивительное время стремительного развития фармакологии и фармакотерапии, которое связано с появлением инновационных методов разработки лекарственных средств, внедрением биотехнологий и персонализированного подхода к лечению пациентов. Современные технологии, такие как молекулярное моделирование и машинное обучение, позволяют ускорить процесс разработки новых лекарственных препаратов. Искусственный интеллект анализирует огромные массивы данных, прогнозируя биологическую активность соединений и оптимизируя их структуру, что позволяет сократить время доклинического этапа разработки лекарственных средств и в целом снизить затраты на проведение исследований. Биологические препараты, включая моноклональные антитела, РНК-вакцины, а так

же технологии редактирования генома CRISPR/Cas9 открывают новые перспективы в терапии ранее неизлечимых заболеваний. Например, CAR-T-клеточная терапия демонстрирует высокую эффективность в онкологии, а генные редакторы позволяют корректировать наследственные патологии. Однако их высокая стоимость и сложность производства создают барьеры для широкого применения.

Вместе с тем, наряду с новыми возможностями возникают и серьезные вызовы. Особое значение приобретают мероприятия по фармаконадзору, направленные на минимизацию рисков при применении лекарственных препаратов, а также этические аспекты, связанные с клиническими исследованиями и доступом пациентов к инновационной терапии. В настоящее время традиционные методы фармаконадзора замещаются активным мониторингом информации электронных медицинских карт и анализом Big Data — социальных сетей, научных публикаций и клинических данных — с помощью искусственного интеллекта для раннего обнаружения рисков. При этом серьезным ограничением для оценки безопасности по-прежнему остаются низкая репортируемость и, как следствие, длительный срок выявления некоторых редких нежелательных реакций. Возможно, «глобализация» фармаконадзора позволит преодолеть эти трудности.

Инновации в фармакологии открывают беспрецедентные возможности. При этом они требуют совершенствования систем фармаконадзора, этического регулирования, гармонизации международных регуляторных стандартов и обеспечения справедливого доступа к инновационным препаратам. Многие из этих тем затронуты в статьях данного выпуска журнала. Уверен, что они будут интересны и полезны читателям как с теоретической, так и с практической точек зрения.

С уважением,
Ренад Николаевич АЛЮТДИН,
главный редактор журнала

Безопасность и риск фармакотерапии

Bezопасnost' i risk farmakoterapii

Рецензируемый научно-практический журнал

Основан в 1994 г.

Выходит ежеквартально (четыре раза в год)

Главный редактор

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

Редакционная коллегия

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

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

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

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

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

Заместители главного редактора

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

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

Ответственный секретарь

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

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

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

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

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

Матвеев Александр Васильевич, канд. мед. наук, доцент, РМАНПО (Москва, 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)

Раменская Галина Владиславовна, д-р мед. наук, профессор, Первый МГМУ им. И.М. Сеченова (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, адъюнкт-профессор, Канадский университет Аль-Ахрам (Гиза, Египет)

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

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

Учредитель и издатель

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

Адрес учредителя и редакции

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

Редакция

Тел.: +7 (499) 190-18-18 (доб. 63-34, 63-45)
e-mail: birf@expmed.ru
<https://www.risksafety.ru>

Шеф-редактор

Федотова Ольга Федоровна

Fedotovaof@expmed.ru

тел.: +7 (495) 121-06-00 (доб. 63-05)

Ответственный редактор

Гойкалова Ольга Юрьевна, канд. биол. наук, доцент

Научные редакторы

Смирнова Юлия Анатольевна, канд. фарм. наук

Березкина Елена Сергеевна, канд. биол. 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

100 экз. Цена свободная

Подписано в печать

26.03.2025

Дата выхода в свет

09.04.2025

Подписной индекс

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

Журнал «Безопасность и риск фармакотерапии» 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 — 0,930.

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 Российской государственная библиотека, КиберЛенинка, ЭБС ЛАНЬ, DOAJ, WorldCat, Академия Google (Google Scholar), Base, Lens.org и др.

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

Плата за публикацию статьи и рецензирование рукописи не взимается.

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

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

На обложке лицензированное изображение фото-банка ООО «Фотодженика» <https://photogenica.ru/zoom/PHX85292074/>

© Составление, оформление. ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России, 2025

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)

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

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)

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

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

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

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

Alexander V. Matveev, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education (Moscow, 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)

Galina V. Ramenskaya, Dr. Sci. (Med.), Prof., I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (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.), Adjunct Professor, Ahram Canadian University (Giza, Egypt)

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

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

Founder and publisher

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

Postal address of the founder and editorial office

8/2 Petrovsky Blvd, Moscow 127051

Editorial office

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

e-mail: birf@expmed.ru

<https://www.risksafety.ru>

Managing Editor

Olga F. Fedotova

Fedotovaof@expmed.ru

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

Executive Editor

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

Science Editors

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

Elena S. Berezkina, Cand. Sci. (Biol.)

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

100 copies. Free price

Passed for printing

26.03.2025

Date of publication

09.04.2025

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 0.930.

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, Lens.org, etc.

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

There is no fee for publishing an article or 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/PHX85292074/>

© Compilation, design. Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products, 2025

ГЛАВНАЯ ТЕМА:
ИННОВАЦИИ И ВЫЗОВЫ В ФАРМАКОТЕРАПИИ:
ОТ РАЗРАБОТКИ НОВЫХ ПРЕПАРАТОВ
ДО ОБЕСПЕЧЕНИЯ БЕЗОПАСНОСТИ
В КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ

**Антиамилоидные моноклональные антитела
в лечении болезни Альцгеймера — новая надежда?
(Обзор)**
И.А. Мазеркина

**Безопасность нового российского противооспенного
препарата НИОХ-14: открытое рандомизированное
клиническое исследование I фазы**
Л.Н. Шишкина, М.П. Богрянцева, Н.И. Бормотов,
С.В. Усова, М.О. Скарнович, О.Ю. Мазурков, Е.С. Башкина,
Н.С. Куцерубова, С.Г. Удальева, А.А. Сергеев,
А.П. Агафонов

**Выбор релевантных видов животных для проведения
доклинических исследований безопасности
лекарственных средств: обзор**
Г.Н. Енгальчева, Р.Д. Сябаев

**Медицинские ошибки при применении
левофлоксацина: анализ данных национальной базы
спонтанных сообщений**
И.Л. Асецкая, С.К. Зырянов, К.И. Самсонова,
О.И. Бутранова, Е.Н. Терехина, В.А. Поливанов

**Диагностика и прогностическая оценка
лекарственно-индуцированного поражения печени:
каковы возможности в амбулаторных условиях? (Обзор)**
Е.В. Ганцгорн, А.В. Божко, С.В. Ярченко

**Антипсихотик-индуцированный паркинсонизм:
шкала оценки риска и алгоритм персонализированной
диагностики**
Н.А. Шнайдер, Е.Э. Вайман, Р.Ф. Насырова

**Влияние пищи на биодоступность лекарственных
препаратов в исследованиях биоэквивалентности:
сравнительный анализ нормативных документов**
Н.Н. Еременко

**Совершенствование системы фармаконадзора
в медицинских организациях как возможность
повышения качества фармакотерапии**
М.В. Журавлева, С.Ю. Сереброва, Е.В. Кузнецова,
Т.Р. Каменева, А.В. Власова, А.Б. Прокофьев,
Е.Ю. Демченкова

**Эффективность и безопасность лекарственных
растительных препаратов: требования
при регистрации в ЕАЭС и других регионах мира (обзор)**
Н.Г. Оленина

MAIN TOPIC:
INNOVATIONS AND CHALLENGES
IN PHARMACOTHERAPY: FROM DEVELOPING
NOVEL MEDICINAL PRODUCTS TO ENSURING
THEIR CLINICAL SAFETY

**7 Anti-amyloid Monoclonal Antibodies for Alzheimer's
Disease: A New Hope? (Review)**
I.A. Mazerkina

**20 Safety of the New Russian Anti-smallpox Medicinal Product
NIOCH-14: Open, Randomised Phase I Clinical Trial Results**
L.N. Shishkina, M.P. Bogryantseva, N.I. Bormotov,
S.V. Usova, M.O. Skarnovich, O.Yu. Mazurkov, E.S. Bashkina,
N.S. Kutserubova, S.G. Udalyeva, A.A. Sergeev, A.P. Agafonov

**31 Relevant Species Selection for Preclinical Safety Studies
of Medicines: A Review**
G.N. Engalycheva, R.D. Syubaev

**44 Medication Errors Associated with the Use of Levofloxacin:
An Analysis of the National Database of Spontaneous
Reports**
I.L. Asetskaya, S.K. Zyryanov, K.I. Samsonova, O.I. Butranova,
E.N. Terekhina, V.A. Polivanov

**58 Diagnosis and Prognostic Assessment of Drug-Induced Liver
Injury: What Are the Outpatient Options? (Review)**
E.V. Gantsgorn, A.V. Bozhko, S.V. Yarchenko

**70 Antipsychotic-Induced Parkinsonism: A Risk Assessment
Scale and Personalised Diagnosis Algorithm**
N.A. Shnayder, E.E. Vaiman, R.F. Nasyrova

**86 Effects of Food on the Bioavailability of Medicinal Products
in Bioequivalence Studies: A Comparative Analysis
of Regulatory Documents**
N.N. Eremenko

**94 Improving the Pharmacovigilance System in Medical
Organisations as an Opportunity to Enhance the Quality
of Pharmacotherapy**
M.V. Zhuravleva, S.Yu. Serebrova, E.V. Kuznetsova,
T.R. Kameneva, A.V. Vlasova, A.B. Prokofiev,
E.Yu. Demchenkova

**108 Efficacy and Safety of Herbal Medicinal Products:
Registration Requirements in the EAEU and Other Regions
of the World (Review)**
N.G. Olenina

УДК 616.894-053.8:616-097.3:615.065
<https://doi.org/10.30895/2312-7821-2025-13-1-7-19>

Обзор | Review



Антиамилоидные моноклональные антитела в лечении болезни Альцгеймера — новая надежда? (Обзор)

И.А. Мазеркина✉

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

✉ Мазеркина Ирина Анатольевна mazerkina@expmed.ru

РЕЗЮМЕ

ВВЕДЕНИЕ. Болезнь Альцгеймера, распространение которой коррелирует с увеличением продолжительности жизни населения, является одной из главных причин тяжелых когнитивных расстройств и деменции. В 2021–2024 гг. Управлением по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных средств (FDA) были зарегистрированы болезнь-модифицирующие препараты на основе антиамилоидных (анти-A β) моноклональных антител (МкАТ): адуканумаб (ускоренная регистрация), леканемаб и донанемаб. Изучение эффективности и безопасности этих препаратов продолжается.

ЦЕЛЬ. Оценка перспектив и ограничений антиамилоидной терапии болезни Альцгеймера болезнь-модифицирующими препаратами в контексте современных представлений о патогенетических механизмах этого заболевания.

ОБСУЖДЕНИЕ. По современным представлениям в патогенезе болезни Альцгеймера основную роль отводят отложению в головном мозге амилоидных бляшек и нейрофибриллярных клубков из патологического гиперфосфорилированного тау-белка, что сопровождается нейродегенеративными изменениями. Патогенез заболевания продолжает изучаться. Механизм действия одобренных FDA для лечения болезни Альцгеймера анти-A β МкАТ адуканумаб, леканемаб и донанемаб — активация микроглии с фагоцитозом амилоида и его деградацией; различие между ними заключается в аффинности к разным формам амилоида. Результаты клинических исследований (средняя продолжительность 1,5 года) показали, что все анти-A β МкАТ достоверно и значительно уменьшали амилоидную нагрузку в головном мозге (вплоть до полного ее исчезновения при применении донанемаба), а также замедляли когнитивные нарушения у пациентов на ранней стадии болезни Альцгеймера. Замедление когнитивных нарушений было достоверным, но клинически малозначимым. Основные осложнения терапии МкАТ — амилоид-ассоциированные аномалии визуализации (ARIA), определявшиеся у 20–30% пациентов, являются результатом удаления амилоида, чаще возникают в начале лечения и у носителей аллеля *APOE* $\epsilon 4$. В большинстве случаев ARIA бессимптомны и регрессируют со временем.

ВЫВОДЫ. Анти-A β МкАТ достоверно показали эффективность в уменьшении амилоидной нагрузки головного мозга и замедлении прогрессирования когнитивных расстройств при болезни Альцгеймера. Однако малая клиническая эффективность, инвазивность диагностики, высокая стоимость диагностики и терапии, дополнительные расходы на мониторинг нежелательных явлений в настоящее время ограничивают широкое применение препаратов этой группы.

Ключевые слова: болезнь Альцгеймера; отложение амилоидных бляшек; болезнь-модифицирующие препараты; антиамилоидные моноклональные антитела; адуканумаб; леканемаб; донанемаб; амилоид-ассоциированные аномалии визуализации; безопасность лекарственных средств

© И.А. Мазеркина, 2025

Для цитирования: Мазеркина И.А. Антиамилоидные моноклональные антитела в лечении болезни Альцгеймера — новая надежда? (Обзор). *Безопасность и риск фармакотерапии*. 2025;13(1):7–19. <https://doi.org/10.30895/2312-7821-2025-13-1-7-19>

Финансирование. Работа выполнена в рамках государственного задания ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России № 056-00001-25-00 на проведение прикладных научных исследований (номер государственного учета НИР 124022300127-0).

Потенциальный конфликт интересов. Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Anti-amyloid Monoclonal Antibodies for Alzheimer's Disease: A New Hope? (Review)

Irina A. Mazerkina✉

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

✉ Irina A. Mazerkina mazerkina@expmed.ru

ABSTRACT

INTRODUCTION. Alzheimer's disease (AD), which becomes more prevalent with increasing life expectancy, is a leading cause of severe cognitive disorders and dementia. In 2021–2024, the Food and Drug Administration (FDA) approved the first disease-modifying therapies (DMTs) based on anti-amyloid monoclonal antibodies (anti-Aβ mAbs), including aducanumab (accelerated approval), lecanemab, and donanemab. Ongoing studies are evaluating the efficacy and safety of these anti-Aβ mAbs.

AIM. This review aimed to examine the prospects and limitations of anti-amyloid DMTs for AD in the context of the current understanding of AD pathogenesis mechanisms.

DISCUSSION. According to current concepts, the pathogenesis of AD is primarily driven by the aggregation of amyloid plaques and neurofibrillary tangles of hyperphosphorylated tau protein in the brain, which is accompanied by neurodegenerative changes. The pathogenesis of AD is still being studied. The mechanism of action of FDA-approved anti-Aβ mAbs for the treatment of AD (aducanumab, lecanemab, and donanemab) involves microglial activation followed by amyloid phagocytosis and degradation. The mAbs differ in their affinity to different amyloid species. Clinical trials (average duration: 1.5 years) have demonstrated that all 3 anti-Aβ mAbs reliably and significantly reduce the brain amyloid burden (up to complete amyloid clearance with donanemab) and slow down cognitive decline in patients with early-stage AD. Although reliable, the reduction in cognitive decline rates is of limited clinical significance. The most common adverse event of mAb therapy is amyloid-associated imaging abnormalities (ARIA) observed in 20–30% of patients. This complication is a result of amyloid clearance and typically occurs early in the course of treatment. *APOE ε4* allele carriers have a higher incidence of ARIA than non-carriers. Most reported cases of ARIA were asymptomatic and resolved over time.

CONCLUSIONS. Anti-Aβ mAbs have shown reliable efficacy in reducing the brain amyloid burden and slowing the progression of cognitive decline in AD. However, the widespread use of anti-Aβ mAbs has been hampered by their limited clinical efficacy, invasiveness of diagnosis, high diagnostic and treatment costs, and additional expenses associated with adverse event monitoring.

Keywords: Alzheimer's disease; amyloid plaque aggregation; disease-modifying therapy; anti-amyloid monoclonal antibodies; aducanumab; lecanemab; donanemab; amyloid-associated imaging abnormalities; drug safety

For citation: Mazerkina I.A. Anti-amyloid monoclonal antibodies for Alzheimer's disease: A new hope? (Review). *Safety and Risk of Pharmacotherapy*. 2025;13(1):7–19. <https://doi.org/10.30895/2312-7821-2025-13-1-7-19>

Funding. This study was conducted by the Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products as part of the applied research funded under State Assignment No. 056-00001-25-00 (R&D Registry No. 124022300127-0).

Disclosure. The author declares no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Увеличение продолжительности жизни стало фактором, повысившим уровень заболеваемости болезнью Альцгеймера (БА) и другими видами деменции. И если в странах со средним уровнем дохода это можно оценить как тенденцию, то в экономически развитых странах, например в Дании и Великобритании, эти заболевания становятся ведущими причинами смертности от неинфекционных заболеваний¹.

Прогрессирующее разрушение личности при деменции, невозможность самостоятельно справиться с минимальными бытовыми потребностями является проблемой для человека и его близких, а также повышает нагрузку на систему здравоохранения и социальной помощи. По прогнозу макроэкономическое бремя (включающее стоимость лечения и официального ухода, а также потерю ресурсов рабочей силы из-за затрат времени и средств родственниками и близкими на неоплачиваемый неофициальный уход) от БА и других деменций за период 2020–2050 гг. составит 14 513 млрд международных долларов (0,421% мирового ВВП). В экономически развитых странах неофициальный уход, осуществляемый родственниками и близкими, составляет 60,97% от общего макроэкономического бремени, в странах с низким и средним уровнем доходов – 85,45% [1].

БА — нейродегенеративное заболевание с постепенным малозаметным началом в основном в пресенильном или старческом возрасте и неуклонным прогрессированием расстройств памяти и высших мозговых функций, приводящих к деменции с формированием характерного комплекса нейropатологических, нейровизуализационных и биохимических признаков². Современные рекомендации по лечению БА направлены на отдаление начала развития когнитивных расстройств, замедление их прогрессирования и преимущественно относятся к образу жизни: занятия видами деятельности, несущими положительные эмоции, умеренные физические нагрузки, социальная интеграция³. Из лекарственной терапии рекомендованы средства,

улучшающие память и процесс мышления: ингибиторы холинэстеразы (донепезил, ривастигмин, галантамин), регулятор глутаматергической нейротрансмиссии мемантин, экстракт гинкго двулопастного⁴. Также рекомендован контроль проявлений общих заболеваний, которые могут прямо или косвенно повлиять на когнитивные функции (гипертоническая болезнь, сахарный диабет), и при необходимости коррекция нарушения сна и некогнитивных нервно-психических расстройств (галлюцинации, делирий)⁵.

Однако все эти меры не влияют на причины нарушений мозговой деятельности при БА. В этой связи имеется потребность в лекарственных средствах (ЛС), способных изменить/остановить или хотя бы замедлить прогрессирование БА — болезнь-модифицирующих препаратах (БМП), механизм действия которых реализуется за счет воздействия на какое-либо звено патогенеза.

Управлением по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных средств США (Food and Drug Administration, FDA) было зарегистрировано 3 БМП для лечения БА: адуканумаб (ускоренная регистрация в 2021 г.)⁶, леканемаб (регистрация в 2023 г.)⁷ и донанемаб (регистрация в 2024 г.)⁸. В 2024 г. дальнейшая разработка и производство адуканумаба были приостановлены владельцем регистрационного удостоверения по соображениям изменений приоритета ресурсов компании (высокая стоимость и продолжительность обычной регистрации⁹). Все эти ЛС являются антиамилоидными моноклональными антителами (МкАТ), приводящими к уменьшению размера амилоидных бляшек вплоть до исчезновения. Ведется также разработка БМП, направленных на другие патогенетические цели: тау-белок (ТБ), воспаление, синаптическую пластичность / нейропротекцию, метаболизм и биоэнергетику, оксидативный стресс, протеостаз/протеинопатию [2].

Цель работы — оценка перспектив и ограничений антиамилоидной терапии болезни Альцгеймера болезнь-модифицирующими препаратами в контексте современных

¹ [Global health estimates 2021: Deaths by cause, age, sex, by country and by region, 2000–2021](#). WHO; 2024.

² Когнитивные расстройства у лиц пожилого и старческого возраста. Клинические рекомендации. Минздрав России; 2020.

³ [Alzheimer's Association® Dementia care practice recommendations](#). Alzheimer's Association; 2018.

⁴ Когнитивные расстройства у лиц пожилого и старческого возраста. Клинические рекомендации. Минздрав России; 2020.

⁵ Там же.

⁶ [Drug approval package: Aduhelm \(aducanumab-avwa\)](#).

⁷ [FDA Converts novel Alzheimer's disease treatment to traditional approval. Action follows confirmatory trial to verify clinical benefit](#). FDA News Release: July 06, 2023.

⁸ [Advancing health through innovation: New drug therapy approvals 2024](#). FDA; 2025.

⁹ [Biogen to realign resources for Alzheimer's disease franchise](#). January 31, 2024.

представлений о патогенетических механизмах этого заболевания.

Поиск литературы на русском и английском языках проводили с помощью поисковой системы Google, в библиографических базах данных PubMed, ScienceDirect, eLIBRARY.RU, Wiley, Elsevier Journal Finder по запросам: болезнь Альцгеймера / Alzheimer's disease, патогенез болезни Альцгеймера / Alzheimer's disease pathogenesis, нейродегенеративные заболевания / neurodegenerative diseases, когнитивные нарушения / cognitive impairment, биомаркеры болезни Альцгеймера / biomarkers of Alzheimer's disease, болезнь-модифицирующие препараты / disease-modifying therapies, адуканумаб/aducanumab, леканемаб/lecanumab, донанемаб/donanumab, амилоид/amyloid, тау-белок/tau protein, глимфатическая система / glymphatic system, амилоид-ПЭТ/amyloid PET, тау-ПЭТ/tau PET, амилоид-ассоциированные аномалии визуализации / amyloid-associated imaging abnormalities, ARIA, семейная болезнь Альцгеймера / familial Alzheimer's disease. В обзор включали полнотекстовые статьи, содержащие результаты клинических исследований, систематических обзоров и метаанализов за период с 1992 г. до марта 2025 г., а также релевантные клинические руководства, рекомендации, данные официального сайта FDA и Государственного реестра лекарственных средств.

ОСНОВНАЯ ЧАСТЬ

Патогенез болезни Альцгеймера: точки воздействия

Патогенез БА изучен не полностью. Патоморфологический признак БА, отличающий ее от других видов деменций, — отложение в головном мозге внеклеточных «сенильных» бляшек, состоящих из β -амилоида ($A\beta$) и интранейрональных клубков из гиперфосфорилированного ТБ, что приводит к нейрональной дисфункции [3]. Нарушения, связанные с агрегацией $A\beta$ и гиперфосфорилированного ТБ в головном мозге, считаются основными факторами патогенеза БА. Бляшки $A\beta$ изначально формируются в базальных, височных и передних орбитальных отделах неокортекса, затем по всему неокортексу, гиппокампу, миндалевидным телам, промежуточному мозгу и базальным ганглиям. В далеко зашедших случаях поражается также средний мозг, ствол мозга и кора мозжечка [4].

J.A. Hardy и G.A. Higgins в 1992 г. была предложена теория амилоидного каскада [5], согласно

которой отложение $A\beta$ в головном мозге является пусковым механизмом развития БА, приводящим к отложению ТБ, потере нейронов и синапсов и когнитивным нарушениям. Основанием и подтверждением постулатов этой теории стали особенности, выявленные при наблюдении лиц с семейной БА. С некоторыми дополнениями эта теория остается основной и в настоящее время [6].

Есть свидетельства, что накопление $A\beta$ предшествует другим повреждающим патологическим механизмам при БА, в том числе распространению клубков ТБ и повреждению нейронов и синапсов. Амилоид в головном мозге по данным позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ) появляется за несколько лет до ТБ, при этом когнитивные нарушения ассоциированы именно с распространением тау-патологии [7–9]. Патология $A\beta$ и ТБ возникает за десятилетия до начала клинических проявлений когнитивных нарушений, и этот период относят к ранней/доклинической стадии БА. В экспериментальных исследованиях показано, что стартовым явлением нарушения гомеостаза $A\beta$ является сбой баланса выработки и внеклеточного удаления $A\beta$, ассоциированного с изменением белковой конформации (мисфолдинг), агрегацией и последующим внеклеточным накоплением $A\beta$ в бляшках [6]. Если при БА с ранним началом основной причиной отложения $A\beta$ чаще являются генетические нарушения, приводящие к его избыточной выработке, то при поздней БА ключевым моментом в отложении амилоида становятся нарушения его гомеостаза (контроля синтеза и деградации), приводящие к недостаточному выведению $A\beta$ из головного мозга [10].

β -амилоид

$A\beta$ является фрагментом мембранного белка — предшественника амилоида (β -amyloid precursor protein, APP), который образуется преимущественно в эндосомах в результате последовательного расщепления APP мембранными белками: β -секретазой (β -secretase enzyme, BACE1) и γ -секретазой [11]. В результате расщепления APP посредством BACE1 образуется комплекс из фрагмента C99 и γ -секретазы, который последовательно обрезается до образования коротких белков — от $A\beta$ 37 до $A\beta$ 43 [12], высвобождающихся в интерстициальную жидкость. $A\beta$ 40 и $A\beta$ 42 — два основных вида амилоида, содержащихся в головном мозге. Более высокая гидрофобность $A\beta$ 42 способствует его агрегации с образованием фибрилл [13], кото-

рые затем формируют амилоидные бляшки [6], обладающие нейротоксичностью [14].

Существует также конкурентный неамилоидогенный путь расщепления APP с участием α -секретазы, и его продукт sAPP α специфически снижает токсичность A β [15].

На выработку A β могут повлиять изменения транспорта APP, β - и γ -секретаз. Повышение распределения APP, β - и γ -секретаз в эндомембранной системе способствует выработке A β , в то время как повышение распределения APP и β -секретазы на поверхности клетки может снизить продукцию A β . Описаны другие факторы, оказывающие влияние на перемещение/обработку APP, влияя на образование A β : белок 1, ассоциированный с рецептором липопротеинов низкой плотности (low-density lipoprotein receptor-related protein 1, LRP1), рецептор, связанный с сортилином, содержащий повторы липопротеинов низкой плотности класса A (sortilin-related receptor containing LDLR A repeats, SORLA) [16], члены семейства сортировочных нексинов SNX (sorting nexin) и ARF-связывающий белок 3, локализованный в аппарате Гольджи содержащий γ -ухо адаптор клатрина (clathrin adaptor Golgi-localised γ -ear-containing ARF binding protein 3, GGA3) [17–19].

Токсичность A β в отношении синапсов опосредуется через взаимодействие с рецепторами синапсов, имеющими сродство к A β . К таким рецепторам относятся N-метил-D-аспартатный рецептор (N-methyl-D-aspartic acid receptor, NMDAR), рецептор эфрина типа B2 (ephrin type-B receptor 2, EphB2), рецептор эфрина типа A4 (ephrin type-A receptor 4, EphA4), клеточный прионный белок, (cellular prion protein, PrP^c) и лейкоцитарный иммуноглобулин-подобный рецептор B2 (leucocyte immunoglobulin-like receptor B2, LILRB2) [20].

Кроме того, показана митохондриальная токсичность A β : накопление A β в митохондриях клеток головного мозга лиц с БА сопровождается изменением структуры митохондрий, снижением их дыхательной функции, выработки АТФ и повышением окислительного стресса [21].

Тау-белок

Вторым неотъемлемым звеном патоморфологических изменений при БА является отложение в нейронах нейрофибриллярных клубков (neurofibrillary tangles, NFTs), состоящих из нитевидных скоплений гиперфосфорилированного ТБ. ТБ относится к белкам, ассоциированным с микротрубочками (microtubule-associated pro-

tein tau, MART), и локализуется преимущественно в аксонах нейронов. В норме ТБ способствует полимеризации и стабильности микротрубочек и поддерживает аксональный транспорт [22], а также может участвовать в активности нейрона, нейрогенезе [23], экспорте железа [24] и длительном подавлении нейронных сигналов [25]. В результате посттрансляционных модификаций ТБ может преобразоваться в патологический ТБ, образующий нерастворимые парные спиральные филаменты — фибриллы, собирающиеся в нейрофибриллярные клубки [9, 26]. Главную роль в формировании патологического ТБ отводят гиперфосфорилированию. Фосфорилирование необходимо для связывания ТБ с микротрубочками, в то время как гиперфосфорилирование приводит к диссоциации ТБ и микротрубочек и увеличению количества цитозольного ТБ, что способствует его агрегации. Гиперфосфорилирование ТБ может быть результатом нарушения баланса активности киназ и протеинфосфатаз [27–29].

Некоторые генные мутации MART приводят к нарушению соотношения изоформ 3R 4R ТБ: при БА в нейронах, содержащих нейрофибриллярные клубки, отмечается повышение количества изоформы 4R тау [30]. Изоформа 2N4R может образовывать «капли» по механизму фазового разделения «жидкость–жидкость», которые могут стать точками агрегации ТБ [31].

По современным представлениям распространение ТБ в головном мозге происходит по типу прионов: агрегаты фибрилл в нейронах могут распадаться на более мелкие фрагменты и становиться вторичными очагами новых агрегатов ТБ. Эти агрегаты распространяются через синапсы в отдаленные связанные анатомически области головного мозга, вызывая в них дальнейшее образование агрегатов ТБ [32].

Экспериментальные данные указывают на неразрывную связь A β и ТБ в развитии БА. При этом отложение A β считается инициирующим фактором, запускающим через различные механизмы токсические изменения ТБ, а патологический ТБ, в свою очередь, усиливает токсичность A β по механизму обратной связи [33]. Также есть свидетельства, что основной причиной нейродегенерации при БА могут являться скопления патологического ТБ [34]. Патология A β и ТБ развивается долго, «инкубационный период» от появления амилоидных бляшек до возникновения когнитивных нарушений может достигать 20 лет [35]. Этот период относят к ранней/доклинической стадии БА, и предполагается,

что раннее воздействие сможет затормозить развитие тяжелых клинических изменений.

Роль наследственности

Широкомасштабные генетические исследования показали наличие передающихся по аутосомно-доминантному типу мутаций, связанных с БА с ранним началом и локализующихся в генах APP, пресенилина 1 (PSEN1) и пресенилина 2 (PSEN2) [36]. Большинство генетических форм БА у человека вызвано мутациями генов APP, PSEN1 и PSEN2 (более 300 различных мутаций) [36, 37]. Большая часть мутаций APP приводит либо к увеличению общего количества Аβ, либо к увеличению количества Аβ42 по сравнению с количеством более коротких Аβ [38]. Также существуют редкие мутации гена APP, оказывающие протекторное действие за счет снижения расщепления APP и выработки Аβ [39]. Например, полногеномное исследование 1795 исландцев выявило, что редкий вариант гена A673T в 5 раз чаще встречается у лиц без дементных изменений, чем при БА или при когнитивных нарушениях [40].

Самым серьезным из известных генетических рисков БА с поздним началом является аполипопротеин E (ApoE). Существуют 3 изоформы ApoE: ApoE2, ApoE3 и ApoE4. Гетерозиготность по аллелю *APOE ε4* увеличивает риск БА в 3–4 раза, гомозиготность — в 12 раз [41]. Лонгитюдные исследования доклинической стадии БА показали, что у носителей *APOE ε4* отложение амилоида начинается раньше и увеличивается с возрастом в большей степени, чем у лиц, не являющихся носителями этого аллеля [42].

Другие факторы, способствующие развитию болезни Альцгеймера

Следует также отметить наличие ряда других факторов, играющих роль в развитии БА. Так, накопление Аβ при БА может активировать воспалительный каскад, проявляющийся пролиферацией и активацией микроглии, которая изначально может играть защитную роль, регулируя иммунную функцию, фагоцитоз и репарацию головного мозга. Однако высвобождение провоспалительных цитокинов (интерлейкинов IL-1β, IL-6), а также фактора некроза опухоли-α (tumour necrosis factor-α, TNF-α), может усилить оксидативный стресс, вызывая образование активных форм кислорода [43]. Хроническая гиперактивация глии может привести к нежелательному воспалению, нейротоксичности и дегенерации [44].

Важную роль в выведении Аβ из головного мозга играет лимфатическая система — сеть внесосудистых каналов, осуществляющих обмен между спинномозговой жидкостью (СМЖ) и интерстициальной жидкостью паренхимы головного мозга. Было показано, что при БА наблюдается нарушение клиренса СМЖ [45], нарушение функции лимфатической системы при БА коррелировало с когнитивными нарушениями в отдельных доменах когнитивных функций [46].

К сегодняшнему моменту очевидно, что патогенез БА включает несколько взаимосвязанных сложных биохимических процессов, поэтому однозначную мишень для разработки БМП выделить практически невозможно. Таким образом, при разработке новых ЛС следует вести поисковые исследования в различных направлениях.

Диагностика болезни Альцгеймера и оценка эффективности лечения в клинических исследованиях

Наличие бляшек Аβ и нейрофибриллярных клубков, возможно, и не является основной патогенетической причиной БА, но именно их отложение — характерный признак, отличающий БА от других нейродегенеративных деменций. Для унификации научных исследований БА Национальным институтом по проблемам старения (National Institute on Aging, NIA) и Ассоциацией болезни Альцгеймера (Alzheimer's Association) предложена рамочная программа для наблюдательных и интервенционных исследований, включающая классификацию ATN (amyloid, tau, neurodegeneration) на основании биомаркеров БА [47]. В классификации ATN оценивается наличие (+) или отсутствие (–) патологического Аβ (A), патологического ТБ (T) и нейродегенерации (N). К биомаркерам A относят снижение уровня Аβ42 или соотношения Аβ42/Аβ40 в СМЖ либо изменения при ПЭТ с использованием специальных маркеров (амилоид-ПЭТ), определяющие накопление Аβ в головном мозге. Биомаркеры T — повышение уровня фосфорилированного ТБ в СМЖ либо накопление ТБ в различных областях головного мозга, определяемое с помощью специализированной тау-ПЭТ. Нейродегенеративные изменения (N) оцениваются на основании данных магнитно-резонансной томографии (МРТ) (определение участков атрофии головного мозга), ПЭТ с фтордезоксиглюкозой (метаболизм в головном мозге), однофотонной эмиссионной компьютерной томографии (состояние регионарного кро-

вотока в различных областях мозга), либо по повышению уровня общего ТБ в СМЖ.

Согласно классификации ATN к БА относят группы пациентов A+T–N–, A+T+N– и A+T+N+, смешанный вариант БА с другим нейродегенеративным заболеванием A+T–N+; остальные варианты к БА не относятся. Пациенты A–T–N–, у которых не изменен ни один маркер, могут быть взяты в клиническое исследование БМП, если у них имеется высокий риск БА вследствие генетических изменений, например при наличии аутосомно-доминантной мутации, вызывающей БА [47].

Классификация ATN позволяет унифицировать группы пациентов по степени патологических изменений, дифференцировать БА от других типов деменции, а также объективно оценивать динамику патофизиологических показателей на фоне лечения.

Помимо этого, ведется активный поиск более доступных биомаркеров, определяемых в крови, например снижение соотношения Aβ42/Aβ40 в плазме крови, уровень различных форм фосфорилированного ТБ, например p-tau181, p-tau217, p-tau231 [48–53]; однако данных для практического применения пока недостаточно. При БА отмечается умеренное повышение уровня легких белков нейрофиламентов (plasma neurofilament light, NfL) — маркера повреждения аксонов при нейродегенеративных заболеваниях [54], глиофибрилярного кислого белка (glial fibrillary acidic protein, GFAP) — маркера активации глии при лобно-височной деменции [55].

Согласно рекомендациям Ассоциации болезни Альцгеймера [56], биомаркеры крови могут использоваться как (до)скрининговые с целью определения лиц с возможными нарушениями для включения в исследования БМП, при этом статус ранней/доклинической стадии должен быть подтвержден данными ПЭТ и анализа СМЖ. Не рекомендовано использовать биомаркеры плазмы/крови в качестве основных конечных точек исследования.

Лечение болезни Альцгеймера: зарегистрированные БМП

К настоящему времени FDA было зарегистрировано 3 БМП для лечения БА, являющихся анти-Aβ МкАТ: адуканумаб, леканемаб и донанемаб. Общий механизм действия препаратов — активация микроглии с фагоцитозом фибриллярного

Aβ и его деградация через эндосомальную/лизосомальную системы. Адуканумаб в 2024 г. был снят с производства владельцем регистрационного удостоверения с целью перераспределения средств на ускорение разработки новых БМП для лечения БА с другими механизмами действия¹⁰.

Особенности антиамилоидных моноклональных антител

Индивидуальные особенности МкАТ для лечения БА заключаются в целевой направленности на различные формы Aβ: адуканумаб нацелен на широкий спектр Aβ с повышенной аффинностью к формам с высокой молекулярной массой, леканемаб — на протофибриллы с повышенной аффинностью 10:1 по отношению к Aβ бляшкам и 100:1 по сравнению с мономерами Aβ, донанемаб — на Aβ с пироглутаминовым N-концевым остатком, присутствующий только в бляшках [57]. Неизвестно, удаляет ли активированная микроглия только меченую антителами форму Aβ или начинает уничтожать и другие формы.

Показанием к применению всех 3 анти-Aβ МкАТ является БА, их рекомендовано назначать пациентам с БА с легкими когнитивными расстройствами или легкой стадией деменции, в популяции, в которой было начато лечение в клинических исследованиях. Все зарегистрированные МкАТ вводятся путем внутривенной инфузии: адуканумаб и донанемаб — после титрования дозы с частотой 1 раз в месяц, леканемаб назначают без титрации 1 раз в 2 недели.

Эффективность

Адуканумаб. По результатам исследования EMERGE (NCT02484547) [58] (1638 пациентов с легкими когнитивными расстройствами вследствие БА (80%) и легкой формой БА (20%)) в группе пациентов, получавших высокую дозу адуканумаба, на 78 неделе отмечалось замедление нарушений по шкале оценки клинической деменции по сумме ячеек (Clinical Dementia Rating Scale–Sum of Boxes, CDR–SB) на 22% по сравнению с группой плацебо [58]. Показано влияние на все исследуемые специфичные биомаркеры БА: tau-ПЭТ, p-tau в СМЖ и p-tau181 в плазме крови. Снижение p-tau в СМЖ и плазме крови было дозозависимым. Было также показано, что высокие дозы адуканумаба замедляли клинические нарушения на 22% по сравнению с группой плацебо [59].

¹⁰ https://www.drugs.com/clinical_trials/biogen-discontinue-development-commercialization-aduhelm-aducanumab-avwa-21330.html

Леканемаб. По результатам исследования CLARITY AD (NCT03887455) с участием 1795 пациентов на ранней стадии БА через 18 мес. клиническое ухудшение в группе леканемаба было на 27% медленнее по сравнению с группой контроля: леканемаб замедлил снижение показателей по шкале CDR-SB на 0,45 балла (+1,21 пункта) по сравнению с плацебо (+1,66 пункта). Другие когнитивные показатели в группе леканемаба (ADAS-Cog, ADCOMS, ADCS-ADL-MCI) снижались значительно медленнее, чем у пациентов в группе плацебо. По данным амилоид-ПЭТ леканемаб значительно снизил амилоидную нагрузку (–55,48 центилоида) по сравнению с плацебо (+3,64 центилоида). Все биомаркеры СМЖ и плазмы крови показали преимущество леканемаба перед плацебо, за исключением NfL [60].

Донанемаб. В исследовании III фазы TRAILBLAZER-ALZ 2 (NCT04437511) в популяции со средним уровнем ТБ ($n=1182$) и клиническими симптомами БА через 18 мес. донанемаб замедлил на 35% скорость снижения когнитивных способностей по Интегрированной шкале оценки болезни Альцгеймера (integrated Alzheimer's Disease Rating Scale, iADRS) и на 40% — скорость снижения активности в повседневной жизни (CDR-SB). Среднее уменьшение амилоида бляшек составило 84% (в группе плацебо — 1%). 80% участников через 76 нед. достигли полного удаления бляшек [61, 62].

Значимость полученных результатов. Несмотря на достоверность полученных результатов, положительная динамика когнитивных тестов была для всех МкАТ ниже клинически значимого порога изменений, которые для большинства тестов за период 12 мес. должны составить не менее 1–2 баллов [63]. По результатам исследования донанемаба II фазы различие ЛС и плацебо можно оценить как примерно 5 мес. задержки («спасенное время») при 18-месячном исследовании [64]. Следует отметить ограниченное время исследований: около 1,5 г.

Более значимые изменения отмечались со стороны амилоидных бляшек. Исследования показали, что лучшие результаты были у МкАТ, воздействующих на фибриллярный Аβ, по сравнению с воздействующими на мономеры. В исследовании донанемаба значительная часть пациентов достигла исчезновения амилоида при ПЭТ (80%) — в таких случаях антиамилоидная терапия отменялась [61]. Также полученные данные показали количественное влияние амилоида (измеренное в центилоидах) по данным Аβ-ПЭТ на клинические проявления БА [65].

В исследованиях, достигших положительной клинической динамики в замедлении когнитивных нарушений, отмечалось уменьшение Аβ бляшек в диапазоне 15–25 центилоидов. Есть указания, что уровень Аβ выше 25 центилоидов в конце исследования ассоциировался с отсутствием замедления прогрессирования БА [58]. Превышение уровня Аβ 25 центилоидов совпадает с когнитивными нарушениями [65].

Безопасность

Основным нежелательным явлением, выявленным при применении анти-Аβ МкАТ, являются определяемые при МРТ амилоид-ассоциированные аномалии визуализации (amyloid-related imaging abnormalities, ARIA) двух типов: ARIA-E (oedema/effusion) с признаками локального отека и ARIA-H (haemosiderosis/microhaemorrhages) с признаками микро- или макрогеморрагий (отложение гемосидерина) [66].

В большинстве случаев ARIA протекают бессимптомно и разрешаются в течение 3–4 мес. после коррекции, приостановки или отмены терапии МкАТ. В небольшом количестве случаев ARIA-E имели клинические проявления, как правило, легкой или средней тяжести. Редко наблюдали серьезные или тяжелые неврологические симптомы, требующие госпитализации и интенсивной терапии. ARIA обычно локализируются в областях, в которых, по данным ПЭТ, раньше находились очаги амилоида. Предполагается также связь возникновения ARIA с возможной сопутствующей церебральной амилоидной ангиопатией. Под влиянием МкАТ нарушается проницаемость и/или целостность пораженной амилоидом сосудистой стенки с развитием отека/геморрагии. Факторами, способствующими возникновению ARIA, являются возрастные изменения сосудов, степень амилоидной ангиопатии и локального воспаления [67]. Что касается ARIA-H, распространенность спонтанных геморрагий в пожилом возрасте составляет от 17,8% в возрасте 60–69 лет до 38,3% у лиц старше 80 лет [68].

Основными рисками возникновения ARIA в клинических исследованиях были: применение анти-Аβ МкАТ, наличие предшествующих геморрагий и носительство гена *APOE ε4*. Результаты систематического обзора показали, что ARIA при проведении исследований в основном возникали в начале лечения, проходили после отмены, в тяжелых симптоматических случаях проводилось лечение стероидными гормонами. Рецидив ARIA-E после повторного назначения наблюдался в 13,8–25,6% случаев [67].

Адуканумаб. По данным исследований III фазы EMERGE и ENGAGE (NCT02477800) наиболее частым нежелательным явлением в группе, получавшей препарат в дозе 10 мг/кг, было ARIA-E: у 35,2% (362 из 1029 пациентов), из них 26,0% случаев сопровождалось развитием симптомов, особенно у носителей аллеля *APOE ε4* (частота возникновения ARIA-E у носителей *APOE ε4* в группе получавших высокую дозу адуканумаба составляла 55%) [58].

Леканемаб. В исследовании CLARITY AD (NCT03887455) нежелательные явления возникли у 26,4% пациентов (ARIA-H — у 17,3%, ARIA-E — у 12,6%). Гетерозиготы по *APOE ε4* имели более высокую частоту обоих осложнений (ARIA-H — 14%, ARIA-E — 10,9%). Частота развития ARIA-H и ARIA-E у гомозигот по *APOE ε4* составила 39,0 и 32,6% соответственно. У лиц, не являющихся носителями аллеля *APOE ε4*, частота ARIA-H (11,9%) и ARIA-E (5,4%) была самой низкой в группе леканемаба [69]. По объединенным данным из исследований CLARITY Core и его расширения — открытого исследования OLE (898 участников, получивших хотя бы одну дозу леканемаба, + 1612 участников соответственно) серьезные нежелательные явления возникли у 15% пациентов, было 6 смертей у получавших леканемаб в исследовании Core, расцененных как не связанные с лечением, и 6 смертей в исследовании OLE, из которых 4 предположительно были связаны с лечением. Скорректированная по экспозиции смертность у получавших леканемаб в Core + OLE составила 0,0069 на участника в год, что было сопоставимо с показателем на плацебо в Core — 0,0065 на участника в год [69].

Донанемаб. В исследовании TRAILBLAZER-ALZ 2 в группе донанемаба ($n=860$) у 24% пациентов отмечались ARIA-E (у 6% — с клиническими симптомами), у 31,4% произошли ARIA-H. Также было 3 смерти вследствие тяжелых ARIA, которые были расценены как связанные с лечением [62].

Среди других нежелательных явлений можно отметить реакции, связанные с инфузией: для леканемаба их частота составила 26 vs 7,4% в группе плацебо [69], для донанемаба — 8,7 vs 0,5% соответственно [62].

Кроме того, метаанализ F. Alves и соавт. показал, что применение анти-Аβ МкАТ было ас-

социировано с увеличением желудочков мозга, которое коррелировало с частотой возникновения ARIA [70]. Прогностическое значение этого факта не ясно.

Меры предосторожности. В инструкциях по медицинскому применению анти-Аβ МкАТ выделено рамкой предупреждение о возможности развития ARIA, повышенном риске ARIA у гомозиготных носителей *APOE ε4*. Всем пациентам перед назначением анти-Аβ МкАТ рекомендовано генетическое тестирование и предварительное информирование о рисках.

МРТ головного мозга следует проводить всем пациентам до начала лечения, а также перед 5, 7 и 14 инфузиями для леканемаба и перед 2, 3, 4 и 7 — для донанемаба. Перед началом лечения анти-Аβ МкАТ следует обязательно подтвердить наличие у пациента амилоидной патологии головного мозга.

Применение антитромботических/антикоагулянтных препаратов не противопоказано при применении анти-Аβ МкАТ, однако рекомендовано соблюдать осторожность, учитывать наличие дополнительных рисков геморрагий.

Стоимость лечения

В стоимость лечения анти-Аβ МкАТ кроме непосредственной цены препарата входит стоимость обязательных исследований и манипуляций, подтверждающих наличие амилоидной патологии мозга (амилоид-ПЭТ либо спинномозговая пункция), МРТ для мониторингования ARIA, а также создание условий проведения инфузионной терапии. Заявленная стоимость лечения адуканумабом после его регистрации — \$56 000 ежегодно¹¹, что вызвало сомнение в его ценовой эффективности [71]. Ежегодная стоимость лечения леканемабом в США по подсчетам составляет \$25 851 и дополнительные расходы \$7 330 на исследования и процедуры, что обойдется страховым компаниям от \$2 до 5,1 млрд в зависимости от количества подходящих пациентов [72]. Заявленная стоимость лечения донанемабом \$32 000¹².

Разработка других анти-Аβ МкАТ

Еще для двух анти-Аβ МкАТ — гантенерумаб и ремтернетуг¹³ — завершены клинические исследования III фазы [73]. Гантенерумаб — полностью человеческое МкАТ IgG1 к Аβ, распознает

¹¹ <https://www.cnbc.com/2021/06/07/biogen-ceo-says-56000-annually-for-alzheimers-drug-is-fair-promises-not-to-hike-price-for-at-least-4-years.html>

¹² <https://www.alz.org/alzheimers-dementia/treatments/donanemab>

¹³ <https://clinicaltrials.gov/study/NCT06653153>

N-концевые остатки и центральные аминокислоты Аβ, инициируя клиренс Аβ посредством активирования микроглии. Особенность гантене-румаба — подкожное введение 1 раз в неделю, однако исследование III фазы не достигли первичных конечных точек и были завершены досрочно [74]. Ремтернетуг — МкАТ, распознающее пироглутамат Аβ, вводится подкожно и внутривенно инфузионно, основная цель — Аβ-бляшки, основной конечной точкой исследования (NCT05463731) определен процент участников, достигших удаления амилоида по данным ПЭТ.

Разработка БМП с другими точками воздействия

Согласно данным проведенного J. Cummings и соавт. обзора [2], по состоянию на 2023 г. в разработке было 141 ЛС для лечения БА, из них 79% — препараты с предполагаемыми болезнью-модифицирующими механизмами. Перепрофилируемые препараты составили 28%. Разрабатывалось 49 биологических БМП и 62 БМП, относящихся к малым молекулам. Целевыми точками воздействия ЛП были: амилоид — 22 (16%) ЛС, ТБ — 13 (9%), воспаление — 24 (17%), синаптическая пластичность / нейропротекция — 18 (13%), метаболизм и энергетический обмен — 10 (7%), оксидативный стресс — 7 (5%) и протеостаз/протеопатия — 4 (3%). В настоящее время клинические исследования III фазы проходят такие перепрофилируемые для лечения БА препараты, такие как: семаглутид (точка воздействия — воспаление / нейроиммунная система, выборка — продромальная стадия / продромальная стадия с умеренными когнитивными расстройствами), гидралазина гидрохлорид (точка воздействия — оксидативный стресс, выборка — легкая/умеренная деменция), метформин (точка воздействия — метаболизм / энергетический обмен, выборка — продромальная стадия / продромальная стадия с умеренными когнитивными расстройствами), нилотиниб (точка воздействия — протеостаз/протеопатии, выборка — продромальная стадия / продромальная стадия с умеренными когнитивными расстройствами), омега-3 (точка воздействия — оксидативный стресс, выборка — доклиническая БА) и др. [2].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, к настоящему времени созданы препараты, достоверно удаляющие Аβ из бляшек в головном мозге, замедляющие когнитивные расстройства при начальной ста-

дии БА и имеющие профиль безопасности, позволивший пройти процедуру регистрации FDA: анти-Аβ МкАТ адуканумаб, леканемаб и донанемаб. Максимальный антиамилоидный эффект показал донанемаб — достигнуто исчезновение амилоидной нагрузки головного мозга у 80% пациентов по данным ПЭТ.

Достоверное замедление когнитивных нарушений подтвердило связь возникновения когнитивных расстройств с наличием амилоидных бляшек. Учитывая медленное прогрессирование БА, дополнительное замедление на ~30% по клиническим и функциональным показателям трудно или даже невозможно оценить клиницистам, пациентам и лицам, занимающимся уходом. Поэтому клиническая значимость степени замедления прогресса БА при применении анти-Аβ МкАТ остается спорной. Уменьшение амилоидной нагрузки по данным амилоид-ПЭТ может стать приемлемой конечной точкой в исследованиях с целью профилактики у лиц с доклинической стадией БА.

Основным риском у пациентов, получающих терапию анти-Аβ МкАТ, является развитие ARIA, которые связаны с удалением Аβ. ARIA развиваются у 20–30% пациентов и в большинстве случаев протекают бессимптомно. Клинические проявления (чаще в форме головных болей, иногда — с более серьезной симптоматикой) наблюдаются примерно у 5% пациентов, получающих лечение, крайне редко ARIA могут приводить к летальному исходу. Основными рисками развития ARIA являются носительство гена *APOE ε4*, предшествующие церебральные геморрагии и наличие амилоидной ангиопатии. Перед началом лечения необходимо провести генетическое исследование на предмет носительства *APOE ε4*, также МРТ головного мозга, а пациенты, родственники и ухаживающий персонал должны быть проинформированы о возможных рисках. Также необходима серия контрольных МРТ в соответствии с рекомендациями инструкций по медицинскому применению препаратов.

Для диагностики, лечения зарегистрированными анти-Аβ МкАТ и мониторинга состояния пациентов необходимы значительные материальные и технические ресурсы, что при отсутствии явно выраженного клинического эффекта вряд ли будет способствовать широкому распространению данного вида терапии и ее применению вне клинических исследований, несмотря на широкое распространение БА. Перспективными направлениями для существенного снижения затрат могут стать валидация новых биомар-

керов различных стадий БА, более доступных по стоимости и способу детекции, а также разработка препаратов с неинфузионным способом введения.

Поскольку патогенез БА включает много взаимосвязанных сложных биохимических процессов, поиск новых БМП с другими механизмами и точками воздействия продолжается.

Литература / References

- Chen S, Cao Z, Nandi A, Counts N, Jiao L, Prettnner K, et al. The global macroeconomic burden of Alzheimer's disease and other dementias: Estimates and projections for 152 countries or territories. *Lancet Glob Health*. 2024;12(9):e1534–43. [https://doi.org/10.1016/S2214-109X\(24\)00264-X](https://doi.org/10.1016/S2214-109X(24)00264-X)
- Cummings J, Zhou Y, Lee G, Zhong K, Fonseca J, Cheng F. Alzheimer's disease drug development pipeline: 2023. *Alzheimers Dement (NY)*. 2023;9(2):e12385. <https://doi.org/10.1002/trc2.12385>
- Tiwari S, Atluri V, Kaushik A, Yndart A, Nair M. Alzheimer's disease: Pathogenesis, diagnostics, and therapeutics. *Int J Nanomedicine*. 2019;14:5541–54. <https://doi.org/10.2147/IJN.S200490>
- Braak H, Thal DR, Ghebremedhin E, Del Tredici K. Stages of the pathologic process in Alzheimer disease: Age categories from 1 to 100 years. *J Neuropathol Exp Neurol*. 2011;70(11):960–9. <https://doi.org/10.1097/NEN.0b013e318232a379>
- Hardy JA, Higgins GA. Alzheimer's disease: The amyloid cascade hypothesis. *Science*. 1992;256(5054):184–5. <https://doi.org/10.1126/science.1566067>
- Selkoe DJ, Hardy J. The amyloid hypothesis of Alzheimer's disease at 25 years. *EMBO Mol Med*. 2016;8(6):595. <https://doi.org/10.15252/emmm.201606210>
- Aschenbrenner AJ, Gordon BA, Benzinger TLS, Morris JC, Hassentab JJ. Influence of tau PET, amyloid PET, and hippocampal volume on cognition in Alzheimer disease. *Neurology*. 2018;91(9):e859–66. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000006075>
- Hanseuw BJ, Betensky RA, Jacobs HIL, Schultz AP, Sepulcre J, Becker JA, et al. Association of amyloid and tau with cognition in preclinical Alzheimer disease: A longitudinal study. *JAMA Neurol*. 2019;76(8):915–24. <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2019.1424>
- Park S, Lee JH, Jeon JH, Lee MJ. Degradation or aggregation: The ramifications of post-translational modifications on tau. *BMB Rep*. 2018;51(6):265–73. <https://doi.org/10.5483/bmbrep.2018.51.6.077>
- Mawuenyega KG, Sigurdson W, Ovod V, Munsell L, Kasten T, Morris JC, et al. Decreased clearance of CNS beta-amyloid in Alzheimer's disease. *Science*. 2010;330(6012):1774. <https://doi.org/10.1126/science.1197623>
- Haass C, Kaether C, Thinakaran G, Sisodia S. Trafficking and proteolytic processing of APP. *Cold Spring Harb Perspect Med*. 2012;2(5):a006270. <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a006270>
- Liu L, Ding L, Rovere M, Wolfe MS, Selkoe DJ. A cellular complex of BACE1 and γ -secretase sequentially generates A β from its full-length precursor. *J Cell Biol*. 2019;218(2):644–63. <https://doi.org/10.1083/jcb.201806205>
- Gremer L, Schölzel D, Schenk C, Reinartz E, Labahn J, Ravelli RBG, et al. Fibril structure of amyloid- β (1–42) by cryo-electron microscopy. *Science*. 2017;358(6359):116–9. <https://doi.org/10.1126/science.aao2825>
- O'Brien RJ, Wong PC. Amyloid precursor protein processing and Alzheimer's disease. *Annu Rev Neurosci*. 2011;34:185–204. <https://doi.org/10.1146/annurev-neuro-061010-113613>
- Ludewig S, Korte M. Novel insights into the physiological function of the APP (gene) family and its proteolytic fragments in synaptic plasticity. *Front Mol Neurosci*. 2017;9:161. <https://doi.org/10.3389/fnmol.2016.00161>
- Azargoonjahromi A. The duality of amyloid- β : Its role in normal and Alzheimer's disease states. *Mol Brain*. 2024;17(1):44. <https://doi.org/10.1186/s13041-024-01118-1>
- Eggert S, Thomas C, Kins S, Hermy G. Trafficking in Alzheimer's disease: Modulation of APP transport and processing by the transmembrane proteins LRP1, SorLA, SorCS1c, sortilin, and calsynenin. *Mol Neurobiol*. 2018;55(7):5809–29. <https://doi.org/10.1007/s12035-017-0806-x>
- Huang TY, Zhao Y, Li X, Wang X, Tseng IC, Thompson R, et al. SNX27 and SORLA interact to reduce amyloidogenic subcellular distribution and processing of amyloid precursor protein. *J Neurosci*. 2016;36(30):7996–8011. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.0206-16.2016>
- Kim W, Ma L, Lomoio S, Willen R, Lombardo S, Dong J, et al. BACE1 elevation engendered by GGA3 deletion increases β -amyloid pathology in association with APP elevation and decreased CHL1 processing in 5XFAD mice. *Mol Neurodegener*. 2018;13(1):6. <https://doi.org/10.1186/s13024-018-0239-7>
- Kang EL, Cameron AN, Piazza F, Walker KR, Tesco G. Ubiquitin regulates GGA3-mediated degradation of BACE1. *J Biol Chem*. 2010;285(31):24108–19. <https://doi.org/10.1074/jbc.M109.092742>
- Guo T, Zhang D, Zeng Y, Huang TY, Xu H, Zhao Y. Molecular and cellular mechanisms underlying the pathogenesis of Alzheimer's disease. *Mol Neurodegener*. 2020;15(1):40. <https://doi.org/10.1186/s13024-020-00391-7>
- Guo X, Shi D, Liu J, Ning Z, Zhang Y, Liu M, Wei Y. Mitochondrial autophagy in Alzheimer's disease. *Panminerva Med*. 2024. <https://doi.org/10.23736/S0031-0808.24.05183-8>
- Kadavath H, Hofele RV, Biernat J, Kumar S, Tepper K, Urlaub H, et al. Tau stabilizes microtubules by binding at the interface between tubulin heterodimers. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2015;112(24):7501–6. <https://doi.org/10.1073/pnas.1504081112>
- Hong XP, Peng CX, Wei W, Tian Q, Liu YH, Yao XQ, et al. Essential role of tau phosphorylation in adult hippocampal neurogenesis. *Hippocampus*. 2010;20(12):1339–49. <https://doi.org/10.1002/hipo.20712>
- Lei P, Aytton S, Finkelstein DI, Spoorri L, Cicciotosto GD, Wright DK, et al. Tau deficiency induces parkinsonism with dementia by impairing APP-mediated iron export. *Nat Med*. 2012;18(2):291–5. <https://doi.org/10.1038/nm.2613>
- Kimura T, Whitcomb DJ, Jo J, Regan P, Piers T, Heo S, et al. Microtubule-associated protein tau is essential for long-term depression in the hippocampus. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*. 2013;369(1633):20130144. <https://doi.org/10.1098/rstb.2013.0144>
- Kalyaanamoorthy S, Opare SK, Xu X, Ganesan A, Rao PPN. Post-translational modifications in tau and their roles in Alzheimer's pathology. *Curr Alzheimer Res*. 2024;21(1):24–49. <https://doi.org/10.2174/0115672050301407240408033046>
- Iqbal K, Liu F, Gong CX, Alonso Adel C, Grundke-Iqbal I. Mechanisms of tau-induced neurodegeneration. *Acta Neuropathol*. 2009;118(1):53–69. <https://doi.org/10.1007/s00401-009-0486-3>
- Liu F, Iqbal K, Grundke-Iqbal I, Rossie S, Gong CX. Dephosphorylation of tau by protein phosphatase 5: Impairment in Alzheimer's disease. *J Biol Chem*. 2005;280(3):1790–6. <https://doi.org/10.1074/jbc.M410775200>
- Maitra S, Vincent B. Cdk5-p25 as a key element linking amyloid and tau pathologies in Alzheimer's disease: Mechanisms and possible therapeutic interventions. *Life Sci*. 2022;308:120986. <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2022.120986>
- Ginsberg SD, Che S, Counts SE, Mufson EJ. Shift in the ratio of three-repeat tau and four-repeat tau mRNAs in individual cholinergic basal forebrain neurons in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. *J Neurochem*. 2006;96(5):1401–8. <https://doi.org/10.1111/j.1471-4159.2005.03641.x>
- Wegmann S, Eftekharzadeh B, Tepper K, Zoltowska KM, Bennett RE, Dujardin S, et al. Tau protein liquid-liquid phase separation can initiate tau aggregation. *EMBO J*. 2018;37(7):e98049. <https://doi.org/10.15252/embj.201798049>
- DeVos SL, Corjuc BT, Oakley DH, Nobuhara CK, Bannion RN, Chase A, et al. Synaptic tau seeding precedes tau pathology in human

- Alzheimer's disease brain. *Front Neurosci.* 2018;12:267. <https://doi.org/10.3389/fnins.2018.00267>
33. Bloom GS. Amyloid- β and tau: The trigger and bullet in Alzheimer disease pathogenesis. *JAMA Neurol.* 2014;71(4):505–8. <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2013.5847>
 34. Sebastián-Serrano Á, de Diego-García L, Díaz-Hernández M. The neurotoxic role of extracellular tau protein. *Int J Mol Sci.* 2018;19(4):998. <https://doi.org/10.3390/ijms19040998>
 35. Jagust WJ, Landau SM; Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative. Temporal dynamics of β -amyloid accumulation in aging and Alzheimer disease. *Neurology.* 2021;96(9):e1347–57. <https://doi.org/10.1212/WNL.00000000000011524>
 36. Lanoiselée HM, Nicolas G, Wallon D, Rovelet-Lecrux A, Lacour M, Rousseau S, et al. APP, PSEN1, and PSEN2 mutations in early-onset Alzheimer disease: A genetic screening study of familial and sporadic cases. *PLoS Med.* 2017;14(3):e1002270. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1002270>
 37. Rostagno AA. Pathogenesis of Alzheimer's disease. *Int J Mol Sci.* 2022 Dec 21;24(1):107. <https://doi.org/10.3390/ijms2401010738>
 38. Hooli BV, Mohapatra G, Mattheisen M, Parrado AR, Roehr JT, Shen Y, et al. Role of common and rare APP DNA sequence variants in Alzheimer disease. *Neurology.* 2012;78(16):1250–7. <https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e3182515972>
 39. Di Fede G, Catania M, Morbin M, Giaccone G, Moro ML, Ghidoni R, et al. Good gene, bad gene: New APP variant may be both. *Prog Neurobiol.* 2012;99(3):281–92. <https://doi.org/10.1016/j.pneurobio.2012.06.004>
 40. Jonsson T, Atwal JK, Steinberg S, Snaedal J, Jonsson PV, Björnsson S, et al. A mutation in APP protects against Alzheimer's disease and age-related cognitive decline. *Nature.* 2012;488(7409):96–9. <https://doi.org/10.1038/nature11283>
 41. Roses AD. Apolipoprotein E alleles as risk factors in Alzheimer's disease. *Annu Rev Med.* 1996;47:387–400. <https://doi.org/10.1146/annurev.med.47.1.387>
 42. Bussy A, Snider BJ, Coble D, Xiong C, Fagan AM, Cruchaga C, et al. Effect of apolipoprotein E4 on clinical, neuroimaging, and biomarker measures in noncarrier participants in the Dominantly Inherited Alzheimer Network. *Neurobiol Aging.* 2019;75:42–50. <https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2018.10.011>
 43. Almeida PGC, Nani JV, Oses JP, Brietzke E, Hayashi MAF. Neuroinflammation and glial cell activation in mental disorders. *Brain Behav Immun Health.* 2019;2:100034. <https://doi.org/10.1016/j.bbih.2019.100034>
 44. Deczkowska A, Keren-Shaul H, Weiner A, Colonna M, Schwartz M, Amit I. Disease-associated microglia: A universal immune sensor of neurodegeneration. *Cell.* 2018;173(5):1073–81. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2018.05.003>
 45. Schubert JJ, Veronese M, Marchitelli L, Bodini B, Tonietto M, Stankoff B, et al. Dynamic 11C-PiB PET shows cerebrospinal fluid flow alterations in Alzheimer disease and multiple sclerosis. *J Nucl Med.* 2019;60(10):1452–60. <https://doi.org/10.2967/jnumed.118.223834>
 46. Zhang X, Wang Y, Jiao B, Wang Z, Shi J, Zhang Y, et al. Glymphatic system impairment in Alzheimer's disease: Associations with perivascular space volume and cognitive function. *Eur Radiol.* 2024;34(2):1314–23. <https://doi.org/10.1007/s00330-023-10122-3>
 47. Cummings J. The National Institute on Aging—Alzheimer's Association Framework on Alzheimer's disease: Application to clinical trials. *Alzheimers Dement.* 2019;15(1):172–8. <https://doi.org/10.1016/j.jalz.2018.05.006>
 48. Janelidze S, Mattsson N, Palmqvist S, Smith R, Beach TG, Serrano GE, et al. Plasma P-tau181 in Alzheimer's disease: Relationship to other biomarkers, differential diagnosis, neuropathology and longitudinal progression to Alzheimer's dementia. *Nat Med.* 2020;26(3):379–86. <https://doi.org/10.1038/s41591-020-0755-1>
 49. Lantero Rodriguez J, Karikari TK, Suárez-Calvet M, Troakes C, King A, Emersic A, et al. Plasma p-tau181 accurately predicts Alzheimer's disease pathology at least 8 years prior to post-mortem and improves the clinical characterisation of cognitive decline. *Acta Neuropathol.* 2020;140(3):267–78. <https://doi.org/10.1007/s00401-020-02195-x>
 50. Palmqvist S, Janelidze S, Quiróz YT, Zetterberg H, Lopera F, Stomrud E, et al. Discriminative accuracy of plasma phospho-tau217 for Alzheimer disease vs other neurodegenerative disorders. *JAMA.* 2020;324(8):772–81. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.12134>
 51. Thijssen EH, La Joie R, Wolf A, Strom A, Wang P, Iaccarino L, et al. Diagnostic value of plasma phosphorylated tau181 in Alzheimer's disease and frontotemporal lobar degeneration. *Nat Med.* 2020;26(3):387–97. <https://doi.org/10.1038/s41591-020-0762-2>
 52. Ashton NJ, Pascoal TA, Karikari TK, et al. Plasma p-tau231: A new biomarker for incipient Alzheimer's disease pathology. *Acta Neuropathol.* 2021;141(5):709–24. <https://doi.org/10.1007/s00401-021-02275-6>
 53. Mielke MM, Hagen CE, Xu J, Chai X, Vemuri P, Lowe VJ, et al. Plasma phospho-tau181 increases with Alzheimer's disease clinical severity and is associated with tau- and amyloid-positron emission tomography. *Alzheimers Dement.* 2018;14(8):989–97. <https://doi.org/10.1016/j.jalz.2018.02.013>
 54. Lee EH, Kwon HS, Koh SH, Choi SH, Jin JH, Jeong JH, Jang JW, Park KW, Kim EJ, Kim HJ, Hong JY, Yoon SJ, Yoon B, Kang JH, Lee JM, Park HH, Ha J. Serum neurofilament light chain level as a predictor of cognitive stage transition. *Alzheimers Res Ther.* 2022;14(1):6. <https://doi.org/10.1186/s13195-021-00953-x>
 55. Kim KY, Shin KY, Chang KA. GFAP as a potential biomarker for Alzheimer's disease: A systematic review and meta-analysis. *Cells.* 2023 May 4;12(9):1309. <https://doi.org/10.3390/cells12091309>
 56. Hansson O, Edelmayer RM, Boxer AL, Carrillo MC, Mielke MM, Rabinovici GD, et al. The Alzheimer's Association appropriate use recommendations for blood biomarkers in Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement.* 2022;18(12):2669–86. <https://doi.org/10.1002/alz.12756>
 57. Söderberg L, Johannesson M, Nygren P, Laudon H, Eriksson F, Osswald G, et al. Lecanemab, aducanumab, and gantenerumab — binding profiles to different forms of amyloid-beta might explain efficacy and side effects in clinical trials for Alzheimer's disease. *Neurotherapeutics.* 2023;20(1):195–206. <https://doi.org/10.1007/s13311-022-01308-6>
 58. Budd Haeberlein S, Aisen PS, Barkhof F, Chalkias S, Chen T, Cohen S, et al. Two randomized phase 3 studies of aducanumab in early Alzheimer's disease. *J Prev Alzheimers Dis.* 2022;9(2):197–210. <https://doi.org/10.14283/jpad.2022.30>
 59. Sevigny J, Chiao P, Bussièrre T, Weinreb PH, Williams L, Maier M, et al. The antibody aducanumab reduces A β plaques in Alzheimer's disease. *Nature.* 2016;537(7618):50–6. <https://doi.org/10.1038/nature19323>
 60. van Dyck CH, Swanson CJ, Aisen P, Bateman RJ, Chen C, Gee M, et al. Lecanemab in early Alzheimer's disease. *N Engl J Med.* 2023;388(1):9–21. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2212948>
 61. Mintun MA, Lo AC, Duggan Evans C, Wessels AM, Ardayfio PA, Andersen SW, et al. Donanemab in early Alzheimer's disease. *N Engl J Med.* 2021;384(18):1691–704. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2100708>
 62. Sims JR, Zimmer JA, Evans CD, Lu M, Ardayfio P, Sparks J, et al. Donanemab in early symptomatic Alzheimer disease: The TRAILBLAZER-ALZ 2 randomized clinical trial. *JAMA.* 2023;330(6):512–27. <https://doi.org/10.1001/jama.2023.13239>
 63. Lansdall CJ, McDougall F, Butler LM, Delmar P, Pross N, Qin S, et al. Establishing clinically meaningful change on outcome assessments frequently used in trials of mild cognitive impairment due to Alzheimer's disease. *J Prev Alzheimers Dis.* 2023;10(1):9–18. <https://doi.org/10.14283/jpad.2022.102>
 64. Dickson SP, Wessels AM, Dowsett SA, Mallinckrodt C, Sparks JD, Chatterjee S, Hendrix S. "Time saved" as a demonstration of clinical meaningfulness and illustrated using the donanemab TRAILBLAZER-ALZ study findings. *J Prev Alzheimers Dis.* 2023;10(3):595–9. <https://doi.org/10.14283/jpad.2023.50>
 65. Farrell ME, Jiang S, Schultz AP, Properzi MJ, Price JC, Becker JA, et al. Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative and the Harvard Aging Brain Study. Defining the lowest threshold for amyloid-PET to predict future cognitive decline and amyloid accumulation. *Neurology.* 2021;96(4):e619–31. <https://doi.org/10.1212/WNL.00000000000011214>
 66. Hampel H, Elhage A, Cho M, Apostolova LG, Nicoll JAR, Atri A. Amyloid-related imaging abnormalities (ARIA): Radiological, biological

- and clinical characteristics. *Brain*. 2023;146(11):4414–24. <https://doi.org/10.1093/brain/awad188>
67. Filippi M, Cecchetti G, Spinelli EG, Vezzulli P, Falini A, Agosta F. Amyloid-related imaging abnormalities and β -amyloid-targeting antibodies: A systematic review. *JAMA Neurol*. 2022;79(3):291–304. <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2021.5205>
 68. Vernooij MW, van der Lugt A, Ikram MA, Wielopolski PA, Niessen WJ, Hofman A, et al. Prevalence and risk factors of cerebral microbleeds: The Rotterdam Scan Study. *Neurology*. 2008;70(14):1208–14. <https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000307750.41970.d9>
 69. Honig LS, Sabbagh MN, van Dyck CH, Sperling RA, Hersch S, Matta A, et al. Updated safety results from phase 3 lecanemab study in early Alzheimer's disease. *Alzheimers Res Ther*. 2024;16(1):105. <https://doi.org/10.1186/s13195-024-01441-8>
 70. Alves F, Kalinowski P, Ayton S. Accelerated brain volume loss caused by anti- β -amyloid drugs: A systematic review and meta-analysis. *Neurology*. 2023;100(20):e2114–24. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000207156>
 71. Sinha P, Barocas JA. Cost-effectiveness of aducanumab to prevent Alzheimer's disease progression at current list price. *Alzheimers Dement (NY)*. 2022;8(1):e12256. <https://doi.org/10.1002/trc2.12256>
 72. Arbanas JC, Damberg CL, Leng M, Harawa N, Sarkisian CA, Landon BE, Mafi JN. Estimated annual spending on lecanemab and its ancillary costs in the US Medicare Program. *JAMA Intern Med*. 2023;183(8):885–9. <https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2023.1749>
 73. Cummings J, Osse AML, Cammann D, Powell J, Chen J. Anti-amyloid monoclonal antibodies for the treatment of Alzheimer's disease. *BioDrugs*. 2024;38(1):5–22. <https://doi.org/10.1007/s40259-023-00633-2>
 74. Boess F, Sakaoka S, Abi-Saab D, Scelsi M, Delmar P, Hofmann C, Klein G, et al. Graduation study design: Evaluation of once-weekly subcutaneous administration of gantenerumab on brain amyloid load. *Alzheimers Dement (NY)*. 2021;17(S9):e052060. <https://doi.org/10.1002/alz.052060>

Вклад авторов. Автор подтверждает соответствие своего авторства критериям ICMJE.

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

ОБ АВТОРАХ / AUTHORS

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

Поступила 30.01.2025

После доработки 18.03.2025

Принята к публикации 21.03.2025

Irina A. Mazerkina, Cand. Sci. (Med.)

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3733-6822>

Received 30 January 2025

Revised 18 March 2025

Accepted 21 March 2025

УДК 615.03:615.065:616.912

<https://doi.org/10.30895/2312-7821-2025-467>

Оригинальная статья | Original article



Безопасность нового российского противооспенного препарата НИОХ-14: открытое рандомизированное клиническое исследование I фазы

Л.Н. Шишкина[✉], М.П. Богрянцева, Н.И. Бормотов, С.В. Усова, М.О. Скарнович, О.Ю. Мазурков, Е.С. Башкина, Н.С. Куцерубова, С.Г. Удальева, А.А. Сергеев, А.П. Агафонов

Федеральное бюджетное учреждение науки

«Государственный научный центр вирусологии и биотехнологии "Вектор"»

Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека
АБК, корп. 12а, р.п. Кольцово, Новосибирская обл., 630559, Российская Федерация

✉ Шишкина Лариса Николаевна shish@vector.nsc.ru

РЕЗЮМЕ

ВВЕДЕНИЕ. В связи с прекращением с 1980 г. вакцинации против оспы после успешного проведения глобальной программы Всемирной организации здравоохранения по ее ликвидации в настоящее время более половины населения Земли лишено иммунитета в отношении патогенных для человека ортопоксвирусов. Вспышки оспы обезьян в нескольких странах с 2022 г. свидетельствуют об актуальности разработки новых химических препаратов, обладающих антиортопоксвирусной активностью.

ЦЕЛЬ. Оценить безопасность и переносимость российского противооспенного препарата НИОХ-14 при пероральном применении в клиническом исследовании I фазы.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ. Исследование проведено на 90 здоровых добровольцах на базе ФГБУЗ «Медико-санитарная часть № 163 Федерального медико-биологического агентства» по протоколу «Открытое простое рандомизированное исследование безопасности, переносимости, фармакокинетики препарата НИОХ-14 на добровольцах в возрасте 18–50 лет в параллельных группах» № НИОСН-01/20. В работе использовали стандартный комплекс клинических и лабораторно-инструментальных методов. В исследовании принимали участие 6 групп по 15 добровольцев: 1, 2 и 3 группы получали однократно перорально 200, 600 и 1200 мг НИОХ-14 соответственно; 4, 5 и 6 группы получали ежедневно перорально по 200, 600 и 1200 мг НИОХ-14 соответственно в течение 6 сут.

РЕЗУЛЬТАТЫ. При однократном и многократном применении препарата в дозах 200, 600 и 1200 мг не выявлено изменений в крови добровольцев при анализе следующих показателей в динамике: эритроциты, лейкоциты, тромбоциты, лейкоцитарная формула, гемоглобин, скорость оседания эритроцитов, аланиновая и аспарагиновая трансаминазы, щелочная фосфатаза, общий белок, общий билирубин, глюкоза, креатинин, мочевины, С-реактивный белок, протромбиновый индекс и тимоловая проба. Не установлено изменений показателей общего анализа мочи в течение всего периода наблюдения. Не выявлено случаев возникновения нежелательных явлений при однократном применении НИОХ-14 в исследуемых дозах и при многократном применении в дозах 200 и 600 мг. При многократном приеме препарата НИОХ-14 в дозе 1200 мг у одного добровольца на 2-е и 5-е сутки выявлена кратковременная болезненность в эпигастральной области.

ВЫВОДЫ. При анализе данных физикального обследования, клинического и биохимического анализов крови и мочи здоровых добровольцев патологических изменений не выявлено. Препарат НИОХ-14 в форме твердых желатиновых капсул, содержащих 200 мг НИОХ-14, обладает высоким профилем безопасности и переносимости.

РЕГИСТРАЦИЯ. Исследование зарегистрировано на платформе ClinicalTrials.gov, идентификатор NCT05976100.

© Л.Н. Шишкина, М.П. Богрянцева, Н.И. Бормотов, С.В. Усова, М.О. Скарнович, О.Ю. Мазурков, Е.С. Башкина, Н.С. Куцерубова, С.Г. Удальева, А.А. Сергеев, А.П. Агафонов, 2025

Ключевые слова: противооспенный препарат; НИОХ-14; ортопоксвирусы; оспа обезьян; натуральная оспа; безопасность; переносимость; клиническое исследование

Для цитирования: Шишкина Л.Н., Богрянцева М.П., Бормотов Н.И., Усова С.В., Скарнович М.О., Мазурков О.Ю., Башкина Е.С., Куцерубова Н.С., Удальева С.Г., Сергеев А.А., Агафонов А.П. Безопасность нового российского противооспенного препарата НИОХ-14: открытое рандомизированное клиническое исследование I фазы. *Безопасность и риск фармакотерапии*. 2025;13(1):20–30. <https://doi.org/10.30895/2312-7821-2025-467>

Финансирование. Работа выполнена в рамках Государственного задания № ГЗ-42/24 ФБУН ГНЦ ВБ «Вектор» Роспотребнадзора.

Потенциальный конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Safety of the New Russian Anti-smallpox Medicinal Product NIOCH-14: Open, Randomised Phase I Clinical Trial Results

Larisa N. Shishkina✉, Marina P. Bogryantseva, Nikolai I. Bormotov, Svetlana V. Usova, Maksim O. Skarnovich, Oleg Yu. Mazurkov, Elena S. Bashkina, Natalia S. Kutserubova, Svetlana G. Udalyeva, Artemiy A. Sergeev, Alexander P. Agafonov

State Research Center of Virology and Biotechnology 'Vector'
12A, ABK, Koltsovo, Novosibirsk Region, 630559, Russian Federation

✉ Larisa N. Shishkina shish@vector.nsc.ru

ABSTRACT

INTRODUCTION. Vaccination against smallpox was discontinued in 1980 following the success of the World Health Organisation's Smallpox Eradication Programme. Consequently, more than half of the current world population lacks immunity to orthopoxviruses pathogenic to humans. Since 2022, several countries have been reporting outbreaks of mpox (previously known as monkeypox), which necessitates developing new small molecules active against orthopoxviruses.

AIM. The aim was to evaluate the safety and tolerability of NIOCH-14, a Russian anti-smallpox medicinal product, after oral administration in a phase I clinical trial.

MATERIALS AND METHODS. The clinical trial was conducted in 90 healthy volunteers at the Federal State Budgetary Institution of Healthcare 'Medical and Sanitary Unit No. 163 of the Federal Medical and Biological Agency' in accordance with Protocol No. NIOCH-01/20 'An open, simple, randomised study of the safety, tolerability, pharmacokinetics of NIOCH-14 in volunteers aged 18–50 years in parallel groups'. Investigators used a standard set of clinical, laboratory, and instrument-based testing methods. The clinical trial included six experimental groups of 15 subjects each. Groups 1, 2, and 3 received NIOCH-14 as a single oral dose of 200, 600, and 1200 mg, respectively. Groups 4, 5, and 6 received NIOCH-14 at daily oral doses of 200, 600, and 1200 mg/day, respectively, for 6 days.

RESULTS. After single and repeated administration of NIOCH-14 at doses of 200, 600, and 1200 mg to volunteers, the study did not demonstrate any changes in the blood test results (erythrocyte, leucocyte, platelet, and differential leucocyte counts; haemoglobin levels; erythrocyte sedimentation rate values; alanine transaminase, aspartate transaminase, and alkaline phosphatase activity levels; total protein, total bilirubin, glucose, creatinine, urea, and C-reactive protein levels; prothrombin time ratios; thymol turbidity). Similarly, the urinalysis results remained unaltered throughout the entire observation period. No adverse events were observed in volunteers receiving NIOCH-14 at all single doses or repeated doses of 200 and 600 mg. One volunteer receiving the investigational medicinal product at a repeated dose of 1200 mg/day experienced transient epigastric pain on days 2 and 5.

CONCLUSIONS. The physical examination, haematology, blood chemistry, and urinalysis results did not reveal any pathological changes in healthy volunteers. The investigational medicinal product, formulated as hard gelatin capsules containing 200 mg of NIOCH-14 and excipients, demonstrated a favourable safety and tolerability profile.

REGISTRATION. This clinical trial is registered at ClinicalTrials.gov (NCT05976100).

Keywords: anti-smallpox medicinal product; NIOCH-14; orthopoxviruses; mpox; monkeypox; smallpox; safety; tolerability; clinical trial

For citation: Shishkina L.N., Bogryantseva M.P., Bormotov N.I., Usova S.V., Skarnovich M.O., Mazurkov O.Yu., Bashkina E.S., Kutserubova N.S., Udalyeva S.G., Sergeev A.A., Agafonov A.P. Safety of the new Russian anti-smallpox medicinal product NIOCH-14: Open, randomised phase I clinical trial results. *Safety and Risk of Pharmacotherapy*. 2025;13(1):20–30. <https://doi.org/10.30895/2312-7821-2025-467>

Funding. This study was conducted by the State Research Center of Virology and Biotechnology 'Vector' as part of the applied research funded under State Assignment No. SA-42/24.

Disclosure. The authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Человеческая популяция подвержена инфицированию группой природных ортопоксвирусов, таких как вирус натуральной оспы, вирус оспы обезьян и вирус оспы коров. При этом натуральная оспа — одно из наиболее опасных, высококонтагиозных инфекционных заболеваний человека, а вирус натуральной оспы признан одной из наиболее значительных угроз в отношении его возможного использования как агента для биотерроризма [1, 2].

На протяжении истории человечества натуральная оспа занимала одно из первых мест среди всех инфекционных заболеваний. В настоящее время, согласно данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), мы наблюдаем развивающуюся мировую вспышку оспы обезьян, охватившую целый ряд государств, в том числе многие экономически развитые страны западной Европы [3–5]. Сформировавшийся в популяции к настоящему времени коллективный иммунитет не обеспечивает достаточную защиту от ортопоксвирусов [1, 2], поскольку вакцинация от оспы была прекращена во всем мире в связи с осуществлением программы ее глобальной ликвидации под эгидой ВОЗ. Поэтому разработка новых эффективных и безопасных противооспенных препаратов является актуальной и своевременной задачей в комплексной борьбе с распространением заболеваний, вызванных патогенными для человека ортопоксвирусами.

В России был разработан и запатентован противооспенный препарат НИОХ-14, который является аналогом ST-246, — тековиримат (tecovirimat) [6–8]. Кроме указанного лекарственного средства в настоящее время для лечения натуральной оспы и оспы обезьян в случае их возникновения ВОЗ рекомендует использовать второе лекарственное средство — бринцидифовир (brincidofovir). Оба средства разработаны в США [9, 10].

Действующим веществом препарата НИОХ-14 является новое химическое соединение (7-[N-(4-трифторметил бензоил)-гидразинокарбонил]-трицикло-[3.2.2.0^{2,4}]нон-8-ен-6-карбоновая кислота) [6], синтезированное в ФГБУН «Новосибирский институт органической химии им. Н.Н. Ворожцова» Сибирского отделения Российской академии наук, обладающее активностью в отношении ортопоксвирусов *in vitro* и *in vivo* [6, 7]. В доклинических исследованиях было установлено, что НИОХ-14 является пролекарством и в организме лабораторных животных в результате циклизации превращается в активный метаболит ST-246 [8, 11, 12]. Было показано, что химическое соединение НИОХ-14 является биодоступным при пероральном применении у лабораторных мышей и проявляет высокую эффективность *in vivo* в отношении вируса натуральной оспы, сравнимую с эффективностью ST-246 [6–8, 11, 12]. Очевидно, что НИОХ-14, являясь пролекарством ST-246 и превращаясь в свой активный метаболит ST-246, имеет такой же механизм действия, а именно ингибирует вирусный белок р37 и препятствует освобождению внеклеточных форм вируса, которые обеспечивают диссеминацию вируса в организме и развитие заболевания [8, 11, 12].

В доклинических исследованиях было установлено, что период, в течение которого введение НИОХ-14 обеспечивало наиболее эффективную 100% защиту животных от гибели, составлял 4 сут после заражения мышей летальной дозой вируса экстремелии [7]. Также на этапе доклинических исследований было проведено исследование острой и хронической токсичности, местнораздражающего действия, иммунотоксических и аллергизирующих свойств, мутагенного действия, влияния на репродуктивную (генеративную) функцию животных [12]. Полученные результаты показали, что химическая субстанция НИОХ-14 является эффективной, безопас-

ной и биодоступной при пероральном введении лабораторным животным [7, 8, 11, 12].

В 2019 г. была разработана готовая лекарственная форма противооспенного препарата на основе химического соединения НИОХ-14 и успешно завершены его доклинические исследования [13].

Цель работы — оценить безопасность и переносимость российского противооспенного препарата НИОХ-14 при пероральном применении в I фазе клинического исследования.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проведено открытое рандомизированное клиническое исследование в параллельных группах по протоколу «Открытое простое рандомизированное исследование безопасности, переносимости, фармакокинетики препарата НИОХ-14 на добровольцах в возрасте 18–50 лет в параллельных группах» № NIOCH-01/20, версия 2 от 10.06.2020.

Участники. В результате проведения клинического и лабораторно-инструментального обследования для участия в клиническом исследовании были отобраны 90 добровольцев (43 мужского и 47 женского пола), не болевших оспой. Добровольцев, досрочно выбывших из исследования, не было.

Критерии включения: 1) наличие подписанного и датированного информированного согласия добровольца на участие в клиническом исследовании до проведения любой из процедур; 2) верифицированный диагноз «здоров» по данным стандартных клинических, лабораторных и инструментальных методов обследования; 3) возраст от 18 до 50 лет включительно; 4) индекс массы тела от 18,5 до 30 кг/м³; 5) способность посетить все запланированные визиты и все запланированные процедуры и исследования; 6) согласие добровольцев на использование эффективных методов контрацепции в течение всего исследования, включая период наблюдения за возможными нежелательными явлениями.

Критерии исключения: 1) решение исследователя об исключении добровольца в интересах самого добровольца, ошибочное включение; 2) любое нежелательное явление (НЯ), требующее назначения лекарственных препаратов, не разрешенных протоколом настоящего исследования (обострение хронических заболеваний печени, почек, поджелудочной железы, сердца;

возникновение во время испытания инфекционных (грипп и другие острые респираторно-вирусные инфекции, ангина, гепатит и др.), онкологических заболеваний; 3) отказ добровольца от продолжения участия в исследовании / его недисциплинированность / желание досрочно завершить исследование / неявка на запланированный визит без предупреждения врача-исследователя; потеря связи с добровольцем; 4) выявление наркотических веществ или алкоголя по результатам анализов; 5) беременность, период грудного вскармливания.

Критерии не включения: 1) гиперчувствительность к любому компоненту исследуемого препарата; 2) отягощенный аллергологический анамнез; 3) лекарственная непереносимость; 4) военнослужащие; 5) лица, находящиеся под стражей в местах лишения свободы; 6) острые инфекционные заболевания менее, чем за 4 нед. до начала исследования; 7) иммуносупрессивные состояния, иммуносупрессивная терапия; 8) регулярный прием лекарственных препаратов менее чем за 2 нед. до начала исследования, а также препаратов, оказывающих выраженное влияние на гемодинамику, функцию печени и др., менее чем за 30 сут до начала исследования; 9) донорство (450 мл крови или плазмы и более) менее чем за 2 мес. до начала исследования; 10) участие в других клинических испытаниях менее чем за 3 мес. до начала исследования; 11) прием более чем 10 единиц алкоголя в неделю¹ или сведения об алкоголизме, наркомании, злоупотреблении лекарственными препаратами в анамнезе; 12) курение ≥10 сигарет в день; 13) женщины в предменопаузный период (последняя менструация ≤1 года до подписания информированного согласия), которые не являются хирургически стерильными; 14) наличие нервных и психических заболеваний и травм.

Исследование (I фаза клинического исследования препарата НИОХ-14) проведено в 2020–2021 гг. на клинической базе федерального государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Медико-санитарная часть № 163 Федерального медико-биологического агентства» (ФГБУЗ МСЧ-163 ФМБА России).

Исследование получило одобрение в Совете по этике Минздрава России (выписка из протокола заседания № 237 от 21.07.2020). Исследование проводили в соответствии с Руководством

¹ 1 ед. алкоголя эквивалентна ½ л пива, 200 мл вина или 50 мл крепкого алкоголя.

по проведению клинических исследований лекарственных средств² и требованиями Надлежащей клинической практики (GCP)³.

Исследуемый препарат. В работе использовали готовую лекарственную форму отечественного противоопухолевого препарата НИОХ-14, серия 010919, производитель акционерное общество «Сибирский центр фармакологии и биотехнологии» (АО «СЦФБ», г. Новосибирск). Готовая лекарственная форма препарата НИОХ-14 представляет собой твердые желатиновые капсулы, содержащие 200 мг химической субстанции НИОХ-14 (7-[N-(4-трифторметил бензоил)-гидразинокарбонил]-трицикло-[3.2.2.02,4]нон-8-ен-6-карбоновая кислота) и вспомогательные вещества [13]. На серию 010919 препарата НИОХ-14 производителем был представлен паспорт с указанием характеристик препарата, удовлетворяющих утвержденной нормативной документации⁴.

План исследования. Скрининг включал исследование следующих параметров: 1) витальные показатели (температура тела, систолическое и диастолическое давление, частота сердечных сокращений, частота дыхательных движений); 2) показатели мочи (показатели удельного веса, реакции pH, белка, глюкозы, эпителиальных клеток, лейкоцитов, эритроцитов); 3) гематологические показатели (показатели эритроцитов, гемоглобина, тромбоцитов, лейкоцитов, палочкоядерных нейтрофилов, сегментоядерных нейтрофилов, эозинофилов, базофилов, моноцитов, лимфоцитов, скорости оседания эритроцитов); 4) биохимические показатели крови (показатели общего белка, мочевины, креатинина, глюкозы, общего билирубина, аспарагиновой и аланиновой трансаминаз, щелочной фосфатазы, С-реактивного белка, протромбинового индекса, тимоловой пробы). Также при скрининге и на визитах проводился анализ мочи на содержание наркотических веществ и выдыхаемого воздуха на алкоголь. Женщины каждый раз сдавали тест на беременность.

На первом визите (визит 1) добровольцев помещали в стационар исследовательского центра ФГБУЗ МСЧ-163 ФМБА России на 24 ч. При удовлетворительном самочувствии добровольцы на 2 сут были выписаны, затем в течение 7 сут они ежедневно приходили в исследовательский центр для осмотра и обнаружения НЯ, после

чего всем добровольцам были выданы дневники самонаблюдения для самостоятельного заполнения, где они фиксировали все неблагоприятные события со здоровьем.

Добровольцы во всех группах принимали препарат перорально через 30 мин после еды (пища богатая жирами, молочные продукты).

Активный период наблюдения одного пациента составил 90 сут. Промежуток между первичным визитом (скринингом) и визитом 1 составлял не более 7 сут. Всего после скрининга было осуществлено 11 визитов: визит 1 – 1 сут, визит 2 – 2 сут, визит 3 – 3 сут, визит 4 – 4 сут, визит 5 – 5 сут, визит 6 – 6 сут, визит 7 – 7 сут, визит 8 – 10 сут, визит 9 – 20 сут, визит 10 – 30 сут, визит 11 – 90 сут. Осмотр врачом-исследователем, физикальное обследование и оценка витальных показателей (температура тела, артериальное давление, частота сердечных сокращений, частота дыхательных движений) проводили во время каждого из 11 визитов. Перед приемом препарата и на 3, 7, 10, 20, 30 и 90 сут после приема препарата были проведены исследования общего анализа и биохимических показателей крови и мочи у добровольцев во всех группах. Схема приема препарата НИОХ-14 в группах исследования представлена в *таблице 1*.

Рандомизация. Распределение по группам осуществляли с помощью метода случайных чисел. Все включенные добровольцы (43 мужчины и 47 женщин) методом рандомизации были разделены на 6 групп в соотношении 1:1:1:1:1:1. Добровольцы включались в исследование после прохождения скрининга. Проведенное сравнение групп на этапе скрининга по демографическим показателям с помощью теста Манна–Уитни показало, что по возрастному составу, полу, росту и весу добровольцев достоверных отличий между группами не было. Сравнение групп по таким параметрам, как температура тела, систолическое и диастолическое артериальное давление, частота пульса и дыхания, не выявило достоверных отличий между группами.

Оценка безопасности проведена по следующим показателям.

Витальные показатели: температура, артериальное давление, частота сердечных сокращений (пульс), частота дыхательных движений.

Клинический (общий) анализ крови: количество эритроцитов, лейкоцитов, гемоглобина,

² Миронов АН, ред. Руководство по проведению клинических исследований лекарственных средств. Ч. 1. М.: Гриф и К; 2012.

³ ГОСТ Р 52379-2005. Надлежащая клиническая практика. Good Clinical Practice (GCP).

⁴ Нормативная документация НИОХ-14 (7-[N-(4-трифторметил бензоил)-гидразинокарбонил]-трицикло-[3.2.2.02,4]нон-8-ен-6-карбоновая кислота), произв. АО «СЦФБ», рег. уд. ФБУН ГНЦ ВБ «Вектор», 2022.

Таблица 1. Схема введения препарата НИОХ-14 в группах исследования

Table 1. Scheme of NIOCH-14 administration in the study groups

Номер группы Group No.	Количество добровольцев в группах исследования, чел. <i>Number of volunteers per trial group, pers</i>		Доза и способ введения препарата <i>Dose and administration route</i>
	Начало <i>Start</i>	Завершение <i>End</i>	
1	15	15	200 мг однократно перорально <i>200 mg orally as a single dose</i>
2	15	15	600 мг однократно перорально <i>600 mg orally as a single dose</i>
3	15	15	1200 мг однократно перорально <i>1200 mg orally as a single dose</i>
4	15	15	200 мг/сут перорально в течение 6 сут <i>200 mg orally once a day for 6 days</i>
5	15	15	600 мг/сут перорально в течение 6 сут <i>600 mg orally once a day for 6 days</i>
6	15	15	1200 мг/сут (по 600 мг 2 раза/сут) перорально в течение 6 сут <i>1200 mg (600 mg twice a day) orally for 6 days</i>

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

тромбоцитов, палочкоядерных нейтрофилов, сегментоядерных нейтрофилов, эозинофилов, базофилов, моноцитов, лимфоцитов, скорость оседания эритроцитов.

Биохимический анализ крови по следующим показателям: общий белок, мочеви́на, креатинин, глюкоза, аспараги́новая трансамина́за (АСТ), алани́новая трансамина́за (АЛТ), щелочная фосфата́за, общий билирубин, тимоловая проба, протромбиновый индекс, С-реактивный белок.

Общий анализ мочи: удельный вес, значения рН, белок, глюкоза, кетоновые тела, лейкоциты, эритроциты, эпителиальные клетки, соли, бактерии.

Инструментальные исследования: электрокардиографическое, ультразвуковое — органов брюшной полости.

Клинические проявления НЯ: недомогание, головная боль, повышение температуры, слабость, потливость, нарушение сна и аппетита, тошнота, рвота, боли в животе и др.

Статистическая обработка данных. Размер выборки определен на основании действующих руководств по проведению клинических исследований лекарственных средств⁵. Планируемое число испытуемых — 90. Было сформировано 6 групп по 15 человек, что является достаточным для получения достоверных данных при статистической обработке. Статистический анализ данных, полученных в ходе исследования, выполняли с использованием специализированной

программы для вычислений и статистического анализа R (R v.3.3.2, 2016)⁶, сравнение полученных результатов исследования проводили с помощью теста Манна–Уитни. Критический уровень значимости принимался равным 5%.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Безопасность препарата НИОХ-14 при однократном применении

В течение всего периода наблюдения (90 сут) не было зарегистрировано случаев возникновения НЯ со стороны желудочно-кишечного тракта, нервной системы ни у одного добровольца после однократного применения препарата НИОХ-14 в дозах 200, 600 и 1200 мг. Независимо от применяемой дозы препарат хорошо переносился, ни у одного добровольца не выявлено развития аллергических реакций.

За весь период наблюдения (11 визитов) при активном клиническом осмотре не было выявлено каких-либо изменений таких показателей, как температура тела, артериальное давление, частота сердечных сокращений и частота дыхательных движений ни у одного добровольца, получавшего перорально препарат НИОХ-14 в исследуемых дозах. Индивидуальные значения витальных показателей добровольцев, принимавших препарат НИОХ-14 однократно в дозах 200, 600 и 1200 мг, находились в пределах физиологической нормы и значений, полученных

⁵ Миронов АН, ред. Руководство по проведению клинических исследований лекарственных средств. Ч. 1. М.: Гриф и К; 2012.

⁶ R Core Team, 2016. R: A language and environment for statistical computing. R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria. <https://www.R-project.org/>

на этапе скрининга в течение всего периода наблюдения. Статистический анализ, проведенный с помощью теста Манна–Уитни, показал отсутствие достоверных различий исследуемых показателей между группами.

Оценка показателей крови. Средние значения исследуемых показателей не выходили за пределы физиологической нормы и величин, полученных на этапе скрининга (табл. 2, опубликована на сайте журнала⁷).

Результаты биохимического анализа крови позволяют оценить работу внутренних органов (печень, почки, поджелудочная железа, желчный пузырь и др.) и получить информацию о метаболизме (обмен липидов, белков, углеводов)⁸. Средние значения исследуемых показателей во всех группах не выходили за пределы физиологической нормы (табл. 3, опубликована на сайте журнала⁹). Средние значения показателей по группам рассчитывались для всех 15 добровольцев, среди которых были мужчины и женщины. При этом у 4-х добровольцев, активно занимающихся спортом, принимавших препарат НИОХ-14 однократно в дозе 200 мг, во время некоторых визитов выявлены повышенные величины активности ферментов АЛТ и АСТ (приблизительно в 1,5–2,5 раза). Повышение этих ферментов до 3 раз по сравнению с нормой считается небольшим, может быть обусловлено индивидуальными особенностями организма и не является основанием для отмены препарата при проведении клинических исследований¹⁰. Не установлено отличий от величин, полученных на этапе скрининга, и зависимости изменения исследуемых показателей от применяемой дозы.

Оценка показателей общего анализа мочи. При проведении анализа результатов исследования мочи у добровольцев не выявлено достоверных изменений удельного веса, значений pH и содержания белка, имевшие место колебания носили временный характер и не выходили за пределы диапазонов, полученных на этапе скрининга, и физиологической нормы. Ни у одного добровольца не обнаружено в моче содержания глюкозы и кетоновых тел. При микроскопии осадка выявлены единичные эритроциты у 8 добровольцев, лейкоциты – у 7 доброволь-

цев. Наличие единичных лейкоцитов и эритроцитов не является патологическим.

Безопасность препарата НИОХ-14 при многократном применении

Применение препарата НИОХ-14 в течение 6 сут в дозах по 200 и 600 мг не вызывало у добровольцев развития НЯ. Ни один доброволец не предъявлял жалобы на недомогание, головную боль, повышение температуры, слабость, потливость, нарушение сна и аппетита, тошноту, рвоту, боли в животе, развитие аллергических реакций (зуд, крапивница).

При многократном применении НИОХ-14 в дозе 1200 мг у одного добровольца (женщина, 50 лет) отмечали появление болезненности в правом подреберье и в эпигастрии на 2 и 5 сут приема препарата. Боль носила кратковременный характер и проходила после однократного приема нimesулида в дозе 100 мг.

На протяжении всего периода наблюдения (90 сут, 11 визитов) при клиническом осмотре не выявлено каких-либо изменений температуры тела, артериального давления, частоты сердечных сокращений и частоты дыхательных движений ни у одного добровольца, получавшего многократно перорально препарат НИОХ-14 во всех исследуемых дозах.

Анализ индивидуальных значений витальных показателей также свидетельствует о том, что в течение всего периода наблюдения они находились в пределах физиологической нормы и уровней величин, полученных на этапе скрининга. Статистический анализ, проведенный с помощью теста Манна–Уитни, показал отсутствие достоверных различий исследуемых показателей между группами добровольцев, которые многократно принимали препарат НИОХ-14 в дозах 200, 600 и 1200 мг.

Оценка показателей крови. При исследовании общего анализа крови добровольцев, многократно (в течение 6 сут) получавших препарат НИОХ-14 в суточных дозах 200, 600 и 1200 мг, установлено, что средние значения всех исследуемых показателей не выходили за пределы величин, наблюдаемых на этапе скрининга, и находились в пределах физиологической нормы (табл. 4, опубликована на сайте журнала¹¹).

⁷ <https://doi.org/10.30895/2312-7821-2025-467-tabl>

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

⁹ <https://doi.org/10.30895/2312-7821-2025-467-tabl>

¹⁰ Миронов АН, ред. Руководство по проведению клинических исследований лекарственных средств. Ч. 1. М.: Гриф и К; 2012.

¹¹ <https://doi.org/10.30895/2312-7821-2025-467-tabl>

Средние значения биохимических показателей крови добровольцев во всех группах при данной схеме применения препарата НИОХ-14 в указанных дозах находились на уровне величин, выявленных на этапе скрининга, и не выходили за пределы физиологической нормы (табл. 5, опубликована на сайте журнала¹²).

Оценка показателей общего анализа мочи.

При исследовании показателей мочи у добровольцев, получавших препарат НИОХ-14 многократно, не выявлено достоверных отличий от величин, полученных при скрининге, удельного веса, pH и содержания белка, имевшие место колебания носили временный характер и находились в пределах физиологической нормы. Ни у одного добровольца не обнаружено в моче содержания глюкозы и кетоновых тел. При микроскопии осадка выявлены единичные эритроциты у 10 и лейкоциты у 9 добровольцев. Наличие единичных лейкоцитов и эритроцитов не является патологическим.

В целом при проведении I фазы клинического исследования препарата НИОХ-14 было установлено, что его применение независимо от дозы и кратности вызывает незначительные, статистически незначимые изменения в периферической крови добровольцев, что свидетельствует об отсутствии повреждающего действия препарата на функции кроветворения. Имеющие место изменения гематологических показателей находились в пределах регламентируемых значений¹³.

Результаты сравнительного исследования, проведенного с помощью теста Манна–Уитни, биохимических показателей крови добровольцев, получавших исследуемый препарат в разных дозах (200, 600, 1200 мг) по разным схемам (однократно и многократно в течение 6 сут) свидетельствуют об отсутствии статистически значимых изменений исследуемых показателей между группами. Было установлено, что для большинства добровольцев значения биохимических показателей находились в пределах физиологической нормы, что свидетельствует об отсутствии повреждающего действия препарата НИОХ-14 на функциональное состояние различных органов (печень, почки, сердце, поджелудочная железа) и систем. Однако имели

место изменения значений некоторых биохимических показателей во всех группах наблюдения.

Не установлено статистически значимых изменений показателей общего анализа мочи, что свидетельствует об отсутствии повреждающего действия исследуемого препарата на функцию почек.

Таким образом, препарат НИОХ-14, предназначенный для лечения натуральной оспы и других ортопоксвирусных инфекций, имеет благоприятный профиль безопасности, хорошо переносится добровольцами, не вызывает развития аллергических реакций.

По данным Управления по контролю за качеством продуктов питания и лекарственных средств (Food and Drug Administration, FDA) у препарата тековиримат, пролекарством которого является НИОХ-14, были выявлены следующие НЯ: головная боль (12%), тошнота (5%), боль в животе (2%) и рвота (2%)¹⁴. Однако в проведенном исследовании таких НЯ не выявили, за исключением боли в эпигастрии, которую можно расценивать как боль в животе.

Вместе с тем J. Chinsangaram и соавт. в 2012 г. были опубликованы результаты двойного слепого рандомизированного плацебо-контролируемого многоцентрового клинического исследования фазы II, проведенного для оценки безопасности, переносимости и фармакокинетики препарата ST-246 [14]. Добровольцы принимали препарат ST-246 перорально 1 раз/сут в дозе 400 мг ($n=45$) или 600 мг ($n=46$), а также плацебо ($n=16$) в течение 14 сут. В целом о связанных с препаратом НЯ сообщили 20 человек (18,7%): 1 (6,3%) человек в группе плацебо (5 НЯ), 11 (24,4%) человек в группе ST-246 400 мг (21 НЯ) и 8 человек (17,4%) в группе ST-246 600 мг (41 НЯ). Среди НЯ, о которых сообщали добровольцы суммарно во всех группах, были расстройства центральной нервной системы (17,8%), желудочно-кишечные расстройства (10,3%), заболевания опорно-двигательного аппарата и соединительной ткани (10,3%), головная боль (17,4%), тошнота (6,7%) и др. Головная боль была наиболее часто отмечаемым НЯ: 1 (6,3%) случай в группе плацебо, 2 (4,4%) и 5 (10,9%) случаев в группах ST-246 400 и 600 мг соответственно. Клинически значимых отличий от нормы результатов

¹² <https://doi.org/10.30895/2312-7821-2025-467-tabl>

¹³ ГОСТ Р 52379-2005. Надлежащая клиническая практика. Good Clinical Practice (GCP).

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

¹⁴ TPOXX (tecovirimat) capsules for oral use. Initial U.S. Approval; 2018. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2021/208627s006lbl.pdf

Medscape. Drugs & Diseases. Tecovirimat (Rx). TPOXX (tecovirimat) dosing, indications, interactions. <https://reference.medscape.com/drug/tpoxx-tecovirimat-1000237>

лабораторных анализов, основных показателей жизнедеятельности, физических осмотров, электрокардиографии отмечено не было.

Клиническое исследование нового препарата НИОХ-14 против натуральной оспы и других ортопоксвирусных инфекций осуществлено впервые, а поскольку подобные препараты в России отсутствуют, то данное исследование имеет большое значение для обеспечения эпидемиологического благополучия населения страны.

В связи с тем что 23.07.2022 ВОЗ объявила оспу обезьян чрезвычайной ситуацией в области общественного здравоохранения, имеющей международное значение, государственная регистрация нового противооспенного лекарственного препарата НИОХ-14 была проведена по ускоренной программе и осуществлена в рамках Постановления Правительства Российской Федерации от 03.04.2020 № 441¹⁵. Получено регистрационное удостоверение ЛП-008597 от 04.04.2022.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

При однократном и многократном применении (6 сут) препарата НИОХ-14 в дозах 200 и 600 мг ни у одного добровольца не было выявлено развития НЯ со стороны различных органов и систем. За весь период наблюдения (в течение 90 сут) было выявлено одно НЯ (боли в эпигастральной области) у добровольца, при-

нимавшего препарат НИОХ-14 в течение 6 сут в дозе 1200 мг. Субъективных данных о непереносимости препарата в дозах 200, 600 и 1200 мг, аллергических или каких-либо других НЯ зафиксировано не было.

Результаты проведенного исследования свидетельствуют о том, что введение препарата НИОХ-14 независимо от дозы и схемы не вызывает у добровольцев статистически значимых изменений гематологических (количество эритроцитов, лейкоцитов, тромбоцитов, уровень гемоглобина, скорость оседания эритроцитов, лейкоцитарная формула) и биохимических показателей крови (активность ферментов аланиновой трансаминазы, аспарагиновой трансаминазы, содержание общего белка, билирубина, мочевины, триглицеридов, креатинина, глюкозы, С-реактивного белка, показателя тимоловой пробы) в течение всего периода наблюдения. Имеющие место колебания исследуемых показателей носили физиологический характер. Результаты исследования общего анализа мочи не показали патологических изменений исследуемых показателей в динамике в обеих группах.

По итогам проведения I фазы клинического исследования сделано заключение, что противооспенный препарат НИОХ-14, который планируется применять для лечения натуральной оспы и других ортопоксвирусных инфекций, характеризуется высоким профилем безопасности.

Литература / References

1. Ефременко ДВ. Биологическая безопасность массовых мероприятий: особенности лабораторной диагностики. *Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии*. 2018;(1):45–52. Efremenko DV. Biological safety of public events: Features of laboratory diagnostics. *Journal of Microbiology, Epidemiology and Immunobiology*. 2018;(1):45–52 (In Russ.). <https://doi.org/10.36233/0372-9311-2018-1-45-52>
2. Аюбова ЛР, Найдина КА, Стасенков АВ, Сапронов ГИ. Биотерроризм как угроза человечеству: прошлое и настоящее. *Молодежный инновационный вестник*. 2019;8(2):326–7. Ayubova LR, Naidina KA, Stasenkov AV, Sapronov GI. Bioterrorism as a threat to humanity: Past and present. *Youth Innovation Bulletin*. 2019;8(2):326–7 (In Russ.). EDN: GUGKIM
3. Álvarez Argüelles ME, Martínez ZP, Alba SR, González Alba JM, Fernandez-Verdugo AM, González IC, et al. Detecting, quantifying, and isolating monkeypox virus in suspected cases, Spain. *Emerg Infect Dis*. 2023;29(7):1465–9. <https://doi.org/10.3201/eid2907.221229>
4. Brosius I, Van Dijk C, Coppens J, Vandenhoove L, Bangwen E, Vanroye F, et al. Presymptomatic viral shedding in high-risk mpox contacts: A prospective cohort study. *J Med Virol*. 2023;95(5):e28769. <https://doi.org/10.1002/jmv.28769>
5. Yuan S, Jiang SC, Zhang ZW, Fu YF, Yang XY, Li ZL, Hu J. How and when does monkeypox (mpox) transmit: Implications for prevention and treatments. *Front Pharmacol*. 2023;5(13):1109928. <https://doi.org/10.3389/fphar.2022.1109928>
6. Шишкина ЛН, Сергеев АН, Агафонов АП, Сергеев АА, Кабанов АС, Бульчев ЛЕ и др. Лечебно-профилактическое средство против вируса натуральной оспы и способы его получения и применения. Патент Российской Федерации № 2543338; 2015. Shishkina LN, Sergeev AN, Agafonov AP, Sergeev AA, Kabanov AS, Bulychiev LE, et al. Medicated product for smallpox virus and method for producing and using it. Patent of the Russian Federation No. 2543338; 2015 (In Russ.). EDN: RWFJGP
7. Mazurkov OYu, Kabanov AS, Shishkina LN, Sergeev AA, Skarnovich MO, Bormotov NI, et al. The new effective chemically synthesized anti-smallpox compound NIOCH-14. *J Gen Virol*. 2016;97(5):1229–39. <https://doi.org/10.1099/jgv.0.000422>
8. Мазурков ОЮ, Шишкина ЛН, Бормотов НИ, Скарнович МО, Серова ОА, Мазуркова НА и др. Оценка абсолютной биодоступности химической субстанции противооспенного препарата НИОХ-14 в экспериментах на мышах. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины*. 2020;170(8):173–7.

¹⁵ Постановление Правительства Российской Федерации от 03.04.2020 № 441 «Об особенностях обращения лекарственных препаратов для медицинского применения, которые предназначены для применения в условиях угрозы возникновения, возникновения и ликвидации чрезвычайной ситуации и для организации оказания медицинской помощи лицам, пострадавшим в результате чрезвычайных ситуаций, предупреждения чрезвычайных ситуаций, профилактики и лечения заболеваний, представляющих опасность для окружающих, заболеваний и поражений, полученных в результате воздействия неблагоприятных химических, биологических, радиационных факторов».

- Mazurkov OYu, Shishkina LN, Bormotov NI, Skarnovich MO, Mazurkova NA, Chernonosov AA, et al. Estimation of absolute bioavailability of the chemical substance of the anti-smallpox preparation NIOCH-14 in experiments with mice. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*. 2020;170(8):173–7 (In Russ.). EDN: [RDRLOM](https://doi.org/10.3390/v15010205)
9. Shukla AK, Misra S. Tecovirimat: A comprehensive review of novel drug for monkeypox disease. *Int J Curr Pharm Research*. 2023;15(5):45–9. <https://doi.org/10.22159/ijcpr.2023v15i5.3066>
10. Imran M, Alshammari MK, Arora MK, Dubey AK, Das SS, Kamal M, et al. Oral brincidofovir therapy for monkeypox outbreak: A focused review on the therapeutic potential, clinical studies, patent literature, and prospects. *Biomedicines*. 2023;11(2):278. <https://doi.org/10.3390/biomedicines11020278>
11. Мазурков ОЮ, Шишкина ЛН, Бормотов НИ, Скарнович МО, Серова ОА, Мазуркова НА, и др. Фармакокинетические показатели субстанции НИОХ-14 – нового противооспенного фармакологического вещества. *Экспериментальная и клиническая фармакология*. 2021;84(5):22–6. Mazurkov OYu, Shishkina LN, Bormotov NI, Skarnovich MO, Serova OA, Mazurkova NA, et al. Pharmacokinetic indicators of NIOCH-14 compound – new anti-smallpox substance. *Experimental and Clinical Pharmacology*. 2021;84(5):22–6 (In Russ.). <https://doi.org/10.30906/0869-2092-2021-84-5-22-26>
12. Shishkina LN, Mazurkov OYu, Bormotov NI, Skarnovich MO, Serova OA, Mazurkova NA, et al. Safety and pharmacokinetics of the substance of the anti-smallpox drug NIOCH-14 after oral administration to laboratory animals. *Viruses*. 2023;15(1):205. <https://doi.org/10.3390/v15010205>
13. Шишкина ЛН, Шеремет ОП, Мадонов ПГ, Корчажникова НП, Бормотов НИ, Скарнович МО, и др. Пероральная лекарственная форма препарата в капсулах для лечения и профилактики заболеваний, вызываемых ортопоксвирусами. Патент Российской Федерации № 2716709; 2020. Shishkina LN, Sheremet OP, Madonov PG, Korchaznikova NP, Bormotov NI, Skarnovich MO, et al. Oral dosage form of the preparation in capsules for treating and preventing orthopoxvirus-related diseases. Patent of the Russian Federation No. 2716709; 2020 (In Russ.). EDN: [PKMXHN](https://doi.org/10.1128/AAC.00904-12)
14. Chinsangaram J, Honeychurch KM, Tyavanagimatt SR, Leeds JM, Bolken TC, Jones KF, et al. Safety and pharmacokinetics of the anti-orthopoxvirus compound ST-246 following a single daily oral dose for 14 days in human volunteers. *Antimicrob Agents Chemother*. 2012;56(9):4900–5. <https://doi.org/10.1128/AAC.00904-12>

Дополнительная информация. Таблицы 2–5 размещены на сайте журнала «Безопасность и риск фармакотерапии».

<https://doi.org/10.30895/2312-7821-2025-467-tabl>

Вклад авторов. Все авторы подтверждают соответствие своего авторства критериям ICMJE. Наибольший вклад распределен следующим образом: Л.Н. Шишкина – концепция, дизайн исследования, анализ и интерпретация данных, написание текста рукописи; М.П. Богрянцева и С.В. Усова – дизайн исследования, сбор, анализ и интерпретация данных; Н.И. Бормотов и Е.С. Башкина – сбор и анализ данных; М.О. Скарнович и О.Ю. Мазурков – описание результатов исследований; Н.С. Куцерубова и С.Г. Удальева – подготовка и проведение исследования в соответствии с требованиями GCP; А.А. Сергеев – анализ и интерпретация результатов, написание текста рукописи; А.П. Агафонов – концепция, руководство проектом.

Соответствие принципам этики. Данное клиническое исследование было одобрено Советом по этике Минздрава России (протокол заседания № 237 от 21.07.2020); исследование проведено в соответствии с ГОСТ Р 552379-2005 «Надлежащая клиническая практика», ГОСТ ИСО 14155-2014 «Надлежащая клиническая практика», Хельсинкской декларацией (1964 г., в редакции 2013 г.) и «Правилами надлежащей клинической практики Евразийского экономического союза», утвержденными Решением Совета Евразийской экономической комиссии от 03.11.2016 № 79. Протокол клинического исследования НИОХ-01/20 «Исследование безопасности, переносимости, фармакокинетики препарата НИОХ-14 у добровольцев в возрасте 18–50 лет» зарегистрирован в международном реестре клинических исследований

Additional information. Tables 2–5 are posted on the website of *Safety and Risk of Pharmacotherapy*.

<https://doi.org/10.30895/2312-7821-2025-467-tabl>

Authors' contributions. All the authors confirm that they meet the ICMJE criteria for authorship. The most significant contributions were as follows. Larisa N. Shishkina conceptualised and designed the study, analysed and interpreted data, and drafted the manuscript. Marina P. Bogryantseva and Svetlana V. Usova designed the study and collected, analysed, and interpreted data. Nikolai I. Bormotov and Elena S. Bashkina collected and analysed data. Maksim O. Skarnovich and Oleg Yu. Mazurkov described the study results. Natalia S. Kutserubova and Svetlana G. Udalyeva prepared and conducted the study in accordance with GCP requirements. Artemiy A. Sergeev analysed and interpreted the results, drafted the manuscript. Alexander P. Agafonov conceptualised the study and supervised the project.

Ethics approval. This clinical trial was approved by the Ethics Council of the Ministry of Health of the Russian Federation (Meeting Minutes No. 237 of 21 July 2020) and was carried out in accordance with Russian Federal Law No. 61-FZ 'On the Circulation of Medicines' of 12 April 2010, GOST R 552379-2005 'Good Clinical Practice', GOST ISO 14155-2014 'Good Clinical Practice', the Declaration of Helsinki (1964, as amended in 2013), and the Eurasian Economic Union Rules of Good Clinical Practice, approved by Decision No. 79 of the Council of the Eurasian Economic Commission of 3 November 2016. Clinical trial protocol No. NIOCH-01/20 'An open, simple, randomised study of the safety, tolerability, pharmacokinetics of NIOCH-14 in volunteers aged 18–50 years in parallel groups' is registered in the international clinical trial registry of the US National Institutes of Health

Национального института здоровья США и размещен на общедоступном сайте ClinicalTrials.gov, идентификатор: NCT05976100.

Информированное согласие на публикацию. 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.

Благодарности. Авторы выражают благодарность и признательность В.И. Кузубову — руководителю ФГБУЗ МСЧ-163 ФМБА России, а также Н.Н. Рындюк и З.И. Гинько — врачам-исследователям ФГБУЗ МСЧ-163 ФМБА России (Новосибирская область, р.п. Кольцово), на клинической базе которой проводились данные клинические исследования; руководителю отдела аналитики компании NOVEL, канд. биол. наук Д.В. Антонецу за статистический анализ данных.

and posted on the ClinicalTrials.gov public website, identifier: NCT05976100.

Consent for publication. The patients gave informed consent for the processing of their personal data, including collection, accumulation, storage, updating, modification, use, transmission over communication networks, and anonymised publication of their personal medical information.

Acknowledgments. The authors express their gratitude and appreciation to Vladimir I. Kuzubov, Head of the Federal State Budgetary Healthcare Institution 'Medical-Sanitary Unit No. 163 of the Federal Medical and Biological Agency' of Russia (Novosibirsk Region, Koltsovo), where the clinical trial was conducted, as well as to Natalia N. Ryndyuk and Zoya I. Ginko, research physicians at the trial site. The authors thank Denis V. Antonets, Cand. Sci. (Biol.), Head of the Analytics Department of the NOVEL company, for statistical analysis of the data.

ОБ АВТОРАХ / AUTHORS

Шишкина Лариса Николаевна, д-р биол. наук

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8264-0217>

Богрянцева Марина Поликарповна, канд. биол. наук

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0467-5024>

Бормотов Николай Иванович

ORCID: <https://orcid.org/0009-0009-2213-9234>

Усова Светлана Владимировна, канд. биол. наук

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5059-2778>

Скарнович Максим Олегович

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7096-5754>

Мазурков Олег Юрьевич, канд. биол. наук

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8164-4091>

Башкина Елена Сергеевна

ORCID: <https://orcid.org/0009-0004-4134-2303>

Куцерубова Наталья Сергеевна

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5089-2225>

Удальева Светлана Германовна

ORCID: <https://orcid.org/0009-0002-6075-0332>

Сергеев Артемий Александрович, д-р мед. наук

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3591-1571>

Агафонов Александр Петрович, д-р биол. наук

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2577-0434>

Larisa N. Shishkina, Dr. Sci. (Biol.)

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8264-0217>

Marina P. Bogryantseva, Cand. Sci. (Biol.)

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0467-5024>

Nikolai I. Bormotov

ORCID: <https://orcid.org/0009-0009-2213-9234>

Svetlana V. Usova, Cand. Sci. (Biol.)

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5059-2778>

Maksim O. Skarnovich

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7096-5754>

Oleg Yu. Mazurkov, Cand. Sci. (Biol.)

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8164-4091>

Elena S. Bashkina

ORCID: <https://orcid.org/0009-0004-4134-2303>

Natalia S. Kutserubova

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5089-2225>

Svetlana G. Udalyeva

ORCID: <https://orcid.org/0009-0002-6075-0332>

Artemiy A. Sergeev, Dr. Sci. (Med.)

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3591-1571>

Alexander P. Agafonov, Dr. Sci. (Biol.)

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2577-0434>

Поступила 10.10.2024

После доработки 21.11.2024

Принята к публикации 06.12.2024

Online first 11.02.2025

Received 10 October 2024

Revised 21 November 2024

Accepted 6 December 2024

Online first 11 February 2025

УДК 615.015:615.076.9:57.084

<https://doi.org/10.30895/2312-7821-2025-460>

Обзор | Review



Выбор релевантных видов животных для проведения доклинических исследований безопасности лекарственных средств: обзор

Г.Н. Енгальчева ✉, Р.Д. Сюбаев

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

✉ Енгальчева Галина Нинелевна engalychева@expmed.ru

РЕЗЮМЕ

ВВЕДЕНИЕ. Использование релевантных видов экспериментальных животных для проведения доклинических исследований безопасности при разработке нового лекарственного средства позволяет получить значимую информацию для оценки пользы и риска применения препарата у человека. Выбор подходящих видов включает рассмотрение научных, этических и практических аспектов и требует тщательного обоснования. В нормативных документах Евразийского экономического союза (ЕАЭС) содержатся указания на необходимость проведения доклинических исследований безопасности лекарственных средств с использованием релевантных животных, однако имеющиеся рекомендации являются недостаточными. Актуально определение значимых критериев выбора видов экспериментальных животных на основании анализа международных нормативных документов по доклиническим исследованиям и рекомендаций научного сообщества.

ЦЕЛЬ. Анализ нормативной правовой и научно-методической базы, определение ключевых факторов и критериев для обоснования выбора релевантных видов экспериментальных животных при проведении доклинических исследований безопасности лекарственных средств.

ОБСУЖДЕНИЕ. Проанализированы руководства ЕАЭС, Международного совета по гармонизации технических требований к фармацевтическим препаратам для использования человеком (ICH), Европейского агентства по лекарственным средствам (EMA), регламентирующие доклинические исследования, и научные публикации по выбору экспериментальных животных. Установлено, что рекомендации по выбору релевантных животных наиболее полно отражены в Правилах проведения исследований биологических лекарственных препаратов ЕАЭС и ICH S6(R1), руководствах ICH S5(R3) по изучению репродуктивной токсичности, ICH S11 по разработке педиатрических препаратов и EMA по стратегиям идентификации и минимизации риска при первом применении препарата у человека. Вопросы выбора подходящих животных являются предметом оживленной научной дискуссии. Спонсоры исследований отмечают, что большинство запросов регуляторного органа, связанных с релевантностью, касаются предоставления дополнительной информации о фармакологической значимости животных, обоснования использования только одного вида, а также рекомендаций по проведению дополнительных исследований на других видах животных. Многие исследовательские коллективы руководствуются в своей работе внутренними документами, в которых описаны этапы и критерии выбора релевантных животных. Научным сообществом предложено более сорока различных показателей, оценка которых в опытах *in vitro*, *in vivo* и *in silico* позволяет обосновать релевантность экспериментальных животных для доклинических исследований безопасности лекарственных средств.

ВЫВОДЫ. Выбор релевантных тест-систем и моделей в доклинических исследованиях безопасности лекарственных средств является самостоятельной научной задачей. Для обоснования релевантности экспериментальных животных, обеспечения трансляционности полученных результатов и соблюдения этических принципов наибольшую ценность представляют критерии, разработанные на основе системного подхода,

который базируется на анализе комплекса фармакодинамических, фармакокинетических и токсикологических параметров *in vitro* и *in vivo*.

Ключевые слова: разработка лекарственных средств; доклинические исследования; выбор релевантных животных; модели на животных; исследования на животных; релевантные тест-системы; новые химические соединения; биологические препараты; токсикология; оценка безопасности

Для цитирования: Енгальчева Г.Н., Сюбаев Р.Д. Выбор релевантных видов животных для проведения доклинических исследований безопасности лекарственных средств: обзор. *Безопасность и риск фармакотерапии*. 2025;13(1):31–43. <https://doi.org/10.30895/2312-7821-2025-460>

Финансирование. Работа выполнена в рамках государственного задания ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России № 056-00001-25-00 на проведение прикладных научных исследований (номер государственного учета НИР 124022300127-0).

Потенциальный конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Relevant Species Selection for Preclinical Safety Studies of Medicines: A Review

Galina N. Engalycheva , Rashid D. Syubaev

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

✉ Galina N. Engalycheva engalycheva@expmed.ru

ABSTRACT

INTRODUCTION. The use of relevant species of laboratory animals in preclinical safety studies during the development of novel medicines provides valuable information for assessing the risks and benefits of such medicines for humans. The appropriate species are selected upon consideration of scientific, ethical, and practical aspects, and the choice should be justified. Regulatory documents of the Eurasian Economic Union (EAEU) indicate that preclinical safety studies of medicines should use relevant species of animals, but the recommendations for their choice are insufficient. Therefore, it is essential to analyse information from international regulatory documents on preclinical studies and recommendations from the scientific community to identify meaningful criteria that can be used to select experimental animals for preclinical studies.

AIM. This study aimed to analyse the current regulatory, scientific, and methodological framework in order to identify key factors and criteria for substantiating the choice of relevant species of experimental animals for preclinical safety studies.

DISCUSSION. This article analyses guidelines on preclinical studies issued by the EAEU, the International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use (ICH), and the European Medicines Agency (EMA), as well as scientific publications on selecting experimental animals. The findings suggest that the most comprehensive recommendations for selecting relevant animals are provided in the EAEU Rules for conducting studies of biological medicinal products as well as the ICH S6(R1) guideline, the ICH S5(R3) guideline on reproductive toxicity studies, the ICH S11 guideline on the development of paediatric pharmaceuticals, and the EMA guideline on strategies to identify and mitigate risks of the first-in-human use of medicinal products. Selecting suitable animals for preclinical studies has been a subject of lively scientific debate. According to research sponsors, the most common regulatory requests related to animal relevance are to provide additional information on the pharmacological relevance of the selected species, to justify the use of only one species, or to conduct additional studies in other species. Many research teams use internal documents that describe the stages and criteria that facilitate the selection of relevant experimental animals. The scientific community has offered over 40 different parameters that, when assessed *in vitro*, *in vivo*, and *in silico*, can help researchers justify the relevance of experimental animals for preclinical safety studies.

CONCLUSION. Selecting relevant test systems and models for preclinical safety studies is a scientific endeavour in its own right. To justify the relevance of experimental animals, ensure the translatability of results, and comply

with ethics principles, the most valuable criteria are the criteria developed using a systemic approach based on *in vitro* and *in vivo* analysis of a set of pharmacodynamic, pharmacokinetic, and toxicological parameters.

Keywords: drug development; preclinical studies; selection of relevant animals; animal testing; relevant test systems; laboratory animal models; new chemical entities; biologicals; toxicology; safety assessment

For citation: Engalycheva G.N., Syubaev R.D. Relevant species selection for preclinical safety studies of medicines: A review. *Safety and Risk of Pharmacotherapy*. 2025;13(1):31–43. <https://doi.org/10.30895/2312-7821-2025-460>

Funding. This study was conducted by the Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products as part of the applied research funded under State Assignment No. 056-00001-25-00 (R&D Registry No. 124022300127-0).

Disclosure. The authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Понятие релевантности (от англ. relevant – актуальный, существенный, важный, подходящий и пр.) используется в регуляторных документах. От правильности толкования и применения этого термина зависит адекватность выбора подходящих для доклинических исследований лекарственных средств тест-систем. Для оценки степени релевантности экспериментальных животных или тест-систем *in vitro* применяют критерии, по которым определяют их соответствие патологии, популяции пациентов и механизму действия лекарственного средства. Правильная оценка релевантности тест-системы гарантирует получение полезной информации о потенциальных фармакологических и/или токсических свойствах лекарственного средства, которую можно экстраполировать на человека. При экспертизе лекарственных средств для получения разрешения на проведение клинического исследования¹ оригинального препарата эксперт прежде всего оценивает научную обоснованность программы доклинических исследований и выбор экспериментальной модели исследования и/или тест-систем².

В нормативных документах Евразийского экономического союза (ЕАЭС) содержатся указания на необходимость проведения доклинических исследований безопасности лекарственных средств с использованием релевантных животных, однако научно-методические рекомендации по обоснованию выбора экспериментальных животных являются недостаточными, что создает проблемы как для разработчиков

лекарственных препаратов, так и для экспертного учреждения. В связи с этим актуально выделение критериев, которые могут быть использованы при выборе экспериментальных животных, на основании анализа информации из международных нормативных документов по доклиническим исследованиям и рекомендаций научного сообщества.

Цель работы – анализ нормативной правовой и научно-методической базы, определение ключевых факторов и критериев для обоснования выбора релевантных видов экспериментальных животных при проведении доклинических исследований безопасности лекарственных средств.

Проведен обзор норм, требований и рекомендаций ЕАЭС, Российской Федерации и ведущих зарубежных регуляторных органов по выбору релевантных видов животных при проведении доклинических исследований. Рассмотрены научные публикации в базах данных PubMed, eLIBRARY.RU, находящиеся в открытом доступе по состоянию на 10.09.2024. Ключевые слова для поиска: доклинические исследования, релевантные виды животных, релевантные тест-системы.

Статья посвящена выбору экспериментальных животных для проведения доклинических исследований препаратов, представляющих собой низкомолекулярные химические соединения и биологические препараты, которые классифицируются в соответствии с Решением Евразийской экономической комиссии (ЕЭК) от 03.11.2016 № 89 (ред. от 04.07.2023)³.

¹ Приказ Минздрава России от 24.08.2017 № 558н «Об утверждении Правил проведения экспертизы лекарственных средств для медицинского применения и особенности экспертизы отдельных видов лекарственных препаратов для медицинского применения (референтных лекарственных препаратов, воспроизведенных лекарственных препаратов, биологических лекарственных препаратов, биоаналоговых (биоподобных) лекарственных препаратов (биоаналогов), гомеопатических лекарственных препаратов, лекарственных растительных препаратов, комбинаций лекарственных препаратов), форм заключений комиссии экспертов».

² Приложение № 5 к приказу Минздрава России от 24.08.2017 № 558н.

³ Решение Совета Евразийской экономической комиссии от 03.11.2016 № 89 «Об утверждении Правил проведения исследований биологических лекарственных средств Евразийского экономического союза».

Обращение прочих препаратов (например, таких как олигонуклеотиды, вакцины, лекарственные средства для генной и клеточной терапии) регулируется отдельными нормативными документами и в данной статье подробно не обсуждается. Вместе с тем многие аспекты выбора релевантных видов животных могут быть применены и к этим препаратам.

ОСНОВНАЯ ЧАСТЬ

Нормативная правовая база

Евразийский экономический союз

Согласно Решению Совета ЕЭК от 03.11.2016 № 81 токсикологические исследования должны проводиться в соответствии с Правилами надлежащей лабораторной практики⁴. При доклиническом изучении биотехнологических лекарственных препаратов отдельные исследования, требующие использования специфических тест-систем, могут частично не соответствовать Правилам надлежащей лабораторной практики. В этих случаях необходимо указать области несоответствия и оценить степень их значимости для общей оценки безопасности⁵.

Тест-системой является используемая в исследовании биологическая, химическая, физическая система, аналитическое оборудование или их комбинация⁶. Обоснование выбора тест-системы должно быть включено в план исследования.

Рекомендации по выбору экспериментальных животных для проведения доклинических исследований содержатся в следующих документах.

Руководство по изучению фармакологической безопасности (Рекомендация Коллегии ЕЭК от 27.10.2020 № 18)⁷. Согласно этому документу выбор подходящей модели на животных или другой тест-системы обосновывается и осуществляется с учетом следующих факторов:

- способность модели на животных реагировать на фармакодинамические эффекты;
- фармакокинетический профиль, вид, порода, пол и возраст модели на животных;

- восприимчивость, чувствительность и воспроизводимость тест-системы;
- доступность ранее полученных данных об исследуемом веществе.

При выборе тест-системы следует учитывать также доступные данные, полученные в исследованиях у человека (например, о метаболизме *in vitro*). Сроки осуществления измерений должны определяться фармакодинамическими и фармакокинетическими свойствами исследуемого вещества. В целях получения достоверных научных данных необходимо обосновать выбор конкретной модели на животных или тест-системы.

В приложении к данному руководству указано, что при изучении способности препарата вызывать замедление сердечной проводимости *in vivo* (увеличение интервала QT) наиболее информативными являются модели, обладающие наиболее полным соответствием молекулярных, биохимических и физиологических систем.

Правила проведения исследований биологических лекарственных средств (Решение Совета ЕЭК от 03.11.2016 № 89)⁸. Согласно этому документу при проведении доклинической оценки безопасности биологического лекарственного препарата необходимо обеспечить выбор соответствующих (релевантных) видов животных, наиболее чувствительных в отношении фармакологического и токсического действия исследуемого вещества. Релевантным является такой вид животных, при проведении исследования на котором изучаемый препарат проявляет фармакологическую активность за счет взаимодействия с рецептором (или эпитопом, если речь идет о моноклональных антителах). Для поиска релевантных видов животных могут быть использованы различные методы (например, иммунохимические или функциональные тесты). При оценке релевантности вида животных, выбранных для проведения исследований, рекомендуется следующее:

- 1) на первом этапе следует провести сравнение последовательностей молекул-мишеней с целью выявления гомологии между видами животных;

⁴ Решение Совета Евразийской экономической комиссии от 03.11.2016 № 81 «Об утверждении Правил надлежащей лабораторной практики Евразийского экономического союза в сфере обращения лекарственных средств».

⁵ Решение Совета Евразийской экономической комиссии от 03.11.2016 № 89 «Об утверждении Правил проведения исследований биологических лекарственных средств Евразийского экономического союза».

⁶ Решение Совета Евразийской экономической комиссии от 03.11.2016 № 81 «Об утверждении Правил надлежащей лабораторной практики Евразийского экономического союза в сфере обращения лекарственных средств».

⁷ Рекомендация Коллегии Евразийской экономической комиссии от 27.10.2020 № 18 «О Руководстве по исследованию фармакологической безопасности лекарственных препаратов для медицинского применения».

⁸ Решение Совета Евразийской экономической комиссии от 03.11.2016 № 89 «Об утверждении Правил проведения исследований биологических лекарственных средств Евразийского экономического союза».

2) на следующем этапе нужно провести в тестах *in vitro* качественную и количественную межвидовую сравнительную оценку аффинности связывания действующего белкового вещества препарата с мишенью, распределения (занятости) рецепторов (лигандов) и кинетических характеристик такого связывания;

3) выполнить оценку функциональной активности. Функциональная активность может быть продемонстрирована в исследованиях с использованием видоспецифичных клеточных систем и/или в рамках фармакологических и токсикологических исследований *in vivo*. Доказательством функциональной активности, которое можно использовать для обоснования выбора данного вида животных, может служить модуляция биологической реакции или показателей фармакодинамического маркера.

Если релевантные виды найти не удастся, следует рассмотреть использование соответствующих трансгенных животных, экспрессирующих рецептор человека, или использование гомологичных белков. Должно быть представлено научное обоснование использования этих моделей заболеваний на животных для обеспечения безопасности биологического препарата.

Как правило, требуются данные, полученные на двух видах экспериментальных животных, как минимум один из которых не относится к грызунам, что позволяет оценить видовые различия в ответ на введение препарата. Однако в некоторых случаях может быть достаточно одного релевантного вида, если он является единственным (что должно быть обосновано).

При исследовании моноклональных антител релевантными видами животных являются те, у которых экспрессируется необходимый эпиготип и для тканей которых можно продемонстрировать профиль перекрестной реактивности, аналогичный тканям человека.

Необходимо подчеркнуть, что с 01.09.2024 вступили в силу изменения Федерального закона «Об обращении лекарственных средств»⁹, согласно которым для получения разрешения на проведение клинического исследования биологического лекарственного препарата в регуляторный орган подаются документы и сведения, предусмотренные правилами проведения

исследований биологических лекарственных средств ЕАЭС, утвержденными ЕЭК. Таким образом, несмотря на то что процедура получения разрешения на проведение клинического исследования подчиняется российскому законодательству, обоснование релевантности экспериментальных животных должно соответствовать требованиям ЕАЭС.

Руководство по работе с лабораторными (экспериментальными) животными (Рекомендация Коллегии ЕЭК от 14.11.2023 № 33)¹⁰. В документе подчеркнуто, что от выбора методов исследования и вида биологических моделей зависит необходимое количество и благополучие экспериментальных животных. Поэтому при выборе метода следует руководствоваться следующим принципом: наряду с получением надежных результатов животному будет причинен минимум боли, страдания и дистресса.

Согласно приложению № 13 к Правилам регистрации и экспертизы лекарственных средств для медицинского применения¹¹ при экспертизе результатов доклинических исследований от эксперта требуется рассмотреть и оценить:

- научную обоснованность программы доклинических исследований лекарственного препарата;
- данные, характеризующие фармакологическую активность лекарственного средства в эксперименте на животных: вид животных, использованные модели, дозы и пути введения;
- используемые виды животных, их релевантность;
- длительность эксперимента;
- уровень изученных доз/системная экспозиция;
- токсические/нетоксические дозы, стартовая доза (первое применение у человека);
- органы-мишени / токсические эффекты;
- необходимость проведения дополнительных (расширенных) исследований;
- интерпретацию результатов доклинических исследований, которую представил разработчик.

ICH, EMA

Отбор видов животных и оценка их релевантности для общих токсикологических исследований регулируются следующими документами Международного совета по гармонизации

⁹ Федеральный закон от 30.01.2024 № 1-ФЗ «О внесении изменений в Федеральный закон «Об обращении лекарственных средств» и статьи 1 и 4 Федерального закона «О внесении изменений в Федеральный закон «Об обращении лекарственных средств» и Федеральный закон «О внесении изменений в Федеральный закон «Об обращении лекарственных средств»».

¹⁰ Рекомендация Коллегии Евразийской экономической комиссии от 14.11.2023 № 33 «О Руководстве по работе с лабораторными (экспериментальными) животными при проведении доклинических (неклинических) исследований».

¹¹ Решение Совета Евразийской экономической комиссии от 03.11.2016 № 78 «О Правилах регистрации и экспертизы лекарственных средств для медицинского применения».

технических требований к лекарственным средствам для медицинского применения (International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use, ICH) и Европейского агентства по лекарственным средствам (European Medicines Agency, EMA) [1].

ICH M3(R2)¹². Содержит указание, что для проведения исследования необходимо использовать «два вида млекопитающих (один из которых относится к негрызунам)». Другие указания по выбору видов животных отсутствуют. Необходимо отметить, что данное руководство легло в основу Решения Коллегии ЕЭК № 202¹³.

ICH S1B¹⁴. Содержит очень краткую рекомендацию в разделе «Выбор вида для долгосрочного исследования канцерогенности»: при отсутствии четких доказательств в пользу одного вида рекомендуется выбрать крыс.

ICH S2(R1)¹⁵. В разделе «Тесты для выявления хромосомных повреждений *in vivo*» отмечено: как крысы, так и мыши считаются подходящими для использования в тесте на микроядра в костном мозге.

ICH S5(R3)¹⁶. Информация о выборе видов животных представлена в нескольких разделах руководства.

1. Рекомендации по изучению фертильности и раннего эмбрионального развития (fertility and early embryonic development, FEED) при применении биофармацевтических препаратов. В данном разделе указано, что этот вид исследований обычно проводят на грызунах. Если биопрепарат фармакологически активен у грызунов или кроликов, рекомендуется провести исследование FEED на одном из этих видов. Оценка спаривания, как правило, невозможна у негрызунов (таких как собаки и нечеловекообразные приматы – НЧП).

2. Стратегия исследования эмбриофетального развития (embryo-fetal development, EFD). Для большинства малых молекул влияние на EFD обычно оценивают на двух видах животных: грызунах и негрызунах (обычно кроликах). По крайней мере на одном из тестируемых видов

должен быть показан желаемый фармакодинамический эффект. Однако грызуны часто бывают фармакологически нерелевантными, в этом случае оценка EFD может быть проведена только у одного релевантного вида негрызунов. В тех случаях, когда НЧП являются единственным релевантным видом, вместо исследования EFD может быть проведено расширенное исследование пре- и постнатального развития (enhanced pre- and postnatal developmental toxicity, ePPND).

3. Выбор видов животных для исследований репродуктивной токсичности и влияния на развитие потомства (developmental and reproductive toxicity, DART). Крысы, как правило, подходят для тестирования DART и являются наиболее часто используемым видом грызунов по соображениям практичности, общих знаний о фармакологии, обширных токсикологических данных, обычно доступных для интерпретации доклинических наблюдений, и большого количества исторических справочных данных. По тем же соображениям также часто для изучения DART используют мышей. Второй вид млекопитающих, не относящийся к грызунам, как правило, используют только для оценки EFD. Доказано, что использование кроликов позволяет выявлять тератогены для человека, которые не обнаруживаются в исследовании на грызунах, поэтому кролики являются доступным видом животных, не относящимся к грызунам, который пригоден для тестирования DART.

4. Выбор видов животных для изучения профилактических и лечебных вакцин. Виды животных, отобранные для изучения вакцин (с адьювантами или без них), должны демонстрировать иммунный ответ на вакцину. Тип проводимого исследования DART вакцин и выбор модели на животных должны быть обоснованы с учетом наблюдаемого иммунного ответа и возможности введения соответствующей дозы. Как правило, в исследованиях токсического действия вакцин на развитие потомства используются кролики, крысы или мыши. НЧП следует применять только в том случае, если нет другого релевантного вида животных, демонстрирующего иммунный ответ.

¹² ICH M3(R2). Non-clinical safety studies for the conduct of human clinical trials and marketing authorisation for pharmaceuticals. CPMP/ICH/286/95. EMA; 2008.

¹³ Решение Коллегии Евразийской экономической комиссии от 26.11.2019 № 202 «Об утверждении Руководства по доклиническим исследованиям безопасности в целях проведения клинических исследований и регистрации лекарственных препаратов».

¹⁴ ICH S1B. Testing for carcinogenicity of pharmaceuticals. ICH; 2022.

¹⁵ ICH S2 (R1). Guidance on genotoxicity testing and data interpretation for pharmaceuticals intended for human use. EMA/CHMP/ICH/126642/2008. EMA; 2012.

¹⁶ ICH S5 (R3). Detection of reproductive and developmental toxicity for human pharmaceuticals. EMA/CHMP/ICH/544278/1998. EMA; 2020.

5. В приложении 1 (табл. 1) к документу ICH S5(R3) описаны основные преимущества и недостатки различных видов животных в исследованиях токсичности для развития потомства и репродукции (DART), в том числе видов, используемых обычно (крысы, кролики, мыши) или более редко (НЧП, карликовые свиньи, хомяки, собаки).

ICH S6(R1)¹⁷. Документ посвящен доклиническим исследованиям биотехнологических препаратов. Аналогичные подходы к выбору релевантных животных для проведения доклинических исследований содержит Решение Совета ЕЭК № 89¹⁸.

ICH S7A¹⁹. Документ посвящен общим вопросам изучения фармакологической безопасности лекарственных средств. Он не содержит конкретных рекомендаций по выбору вида животных, кроме указания о необходимости предоставления обоснования выбора конкретной модели на животных или тест-системы.

ICH S7B²⁰. Документ посвящен оценке влияния лекарственных препаратов на реполяризацию желудочков сердца. Аналогичные подходы к выбору релевантных животных для доклинической оценки проаритмогенного риска изложены в Рекомендации Коллегии ЕЭК №18²¹.

ICH S9²². Документ посвящен доклинической оценке противораковых препаратов. В разделе «Общая токсикология» указано, что для малых молекул токсикологические исследования обычно проводят на грызунах и негрызунах. При определенных обстоятельствах, определяемых в каждом конкретном случае, могут быть уместны альтернативные подходы. Например, для генотоксичных препаратов, действие которых направлено на быстро делящиеся клетки, исследование токсичности повторных доз на одном виде грызунов может быть сочтено достаточным при условии, что этот вид является релевантным.

ICH S9 Q&A²³. Документ содержит ответы ICH на вопросы, касающиеся доклинического изу-

чения противораковых препаратов. Некоторые вопросы и ответы касаются выбора экспериментальных животных при изучении противораковых препаратов. В разделе «Прочие рекомендации» (применимо к конъюгатам антитела — лекарственное средство (antibody drug conjugates, ADC) приведен ответ на следующий вопрос: «Как правило, для токсикологического тестирования используются два вида животных. Существуют ли ситуации, когда при образовании ADC допустимо использовать один вид?» Ответ: «Когда антителообразующая часть ADC связывается только с антигенами человека и НЧП, целесообразно провести оценку токсичности ADC только для НЧП (единственного релевантного вида), как описано в ICH S6(R1)».

ICH S11²⁴. Документ посвящен доклиническим исследованиям при разработке лекарственных препаратов для педиатрии. В разделе «Выбор животных в качестве тест-систем» отмечено, что при необходимости проведения исследований безопасности на неполовозрелых животных в большинстве случаев считается достаточным использовать один вид. В качестве вида для исследований на неполовозрелых животных в первую очередь следует рассматривать тот же вид, который использовался в исследованиях с введением повторных доз взрослым особям, предпочтительно грызунам. Во всех случаях выбор вида животных должен быть обоснован.

При выборе релевантного вида следует учитывать следующие факторы:

1) понимание онтогенеза фармакологической или токсикологической мишени (например, рецептора) у животных в сравнении с таковым в предполагаемой популяции детей;

2) предпочтительный выбор вида, для которого имеются данные о токсичности при повторном введении взрослым животным, что облегчает сравнение профилей токсичности и системного воздействия у неполовозрелых и взрослых животных;

¹⁷ ICH S6 (R1). Preclinical safety evaluation of biotechnology-derived pharmaceuticals. EMA/CHMP/ICH/731268/1998. EMA; 2011.

¹⁸ Решение Совета Евразийской экономической комиссии от 03.11.2016 № 89 «Об утверждении Правил проведения исследований биологических лекарственных средств Евразийского экономического союза».

¹⁹ ICH S7A. Safety pharmacology studies for human pharmaceuticals. CPMP/ICH/539/00. EMA; 2001.

²⁰ ICH S7B. The non-clinical evaluation of the potential for delayed ventricular repolarization (QT interval prolongation) by human pharmaceuticals. EMA; 2005.

²¹ Рекомендация Коллегии Евразийской экономической комиссии от 27.10.2020 № 18 «О руководстве по исследованию фармакологической безопасности лекарственных препаратов для медицинского применения».

²² ICH S9. Nonclinical evaluation for anticancer pharmaceuticals. EMA/CHMP/ICH/646107/2008. EMA; 2009.

²³ ICH S9 guideline on nonclinical evaluation for anticancer pharmaceuticals – questions and answers. EMA/CHMP/ICH/453684/2016. EMA; 2018.

²⁴ ICH S11. Nonclinical safety testing in support of development of paediatric pharmaceuticals. EMA/CHMP/ICH/616110/2018. EMA; 2020.

3) токсикологические органы-мишени;

4) сходство с характеристиками фармакокинетики человека (absorption, distribution, metabolism, excretion, ADME);

5) техническую/практическую осуществимость проведения исследования на выбранных видах животных.

Преимущества и недостатки использования грызунов (крысы, мыши) или других видов (кролики, собаки, карликовые свиньи, НЧП) приведены в приложении А документа, таблица А6.

Руководство EMEA/CHMP/SWP/28367/07 Rev.1²⁵.

Документ посвящен стратегиям выявления и снижения рисков при проведении первого клинического исследования с участием человека. В разделе «Выбор релевантных животных» указано, что релевантность животных должна быть обоснована в заявке на проведение клинических исследований. Демонстрация релевантности животных может включать сравнение с человеком по следующим параметрам:

- экспрессия целевой мишени, распределение и первичная структура (в документе отмечено, что высокая степень гомологии не обязательно подразумевает сопоставимые эффекты);
- фармакодинамические показатели;
- метаболизм и другие фармакокинетические параметры;
- целевое и нецелевое связывание с рецепторами/лигандами, степень оккупации и др.

В рассматриваемом руководстве отмечено, что для низкомолекулярных соединений в соответствии с рекомендациями ICH M3(R2) по крайней мере один вид, используемый для токсикологических исследований (грызуны или негрызуны), должен быть «фармакологически» релевантным, при этом следует учитывать как наличие мишени, так и относительную эффективность молекулы в отношении мишени у выбранных видов животных и предполагаемой популяции пациентов. Вид животных также следует выбирать на основе сходства с человеком метаболического профиля, установленного в условиях *in vitro*.

Что касается продуктов, полученных с помощью биотехнологии, то в соответствии с ICH S6(R1) исследования на нерелевантных видах животных могут привести к неправильному толкованию и не приветствуются. Если релевантных видов не существует, следует рассмотреть возможность использования гомологичных бел-

ков или соответствующих трансгенных или гоманизированных животных, экспрессирующих мишень человека.

Согласно данному руководству определение факторов риска при первом применении препарата у человека относится к сфере ответственности спонсора и исследователя. Опасения о небезопасности разрабатываемого препарата могут быть вызваны конкретной информацией о механизме действия, природе мишени, релевантности модели или животного.

Ранняя клиническая разработка новых лекарственных средств для человека сопряжена с некоторой неопределенностью в отношении как возможных преимуществ, так и рисков применения нового препарата-кандидата. Неопределенность может возникать из-за недостаточности или отсутствия информации о механизме действия препарата, наличия или отсутствия биомаркеров, данных о природе мишени, а также адекватности доступных моделей на животных и/или результатов доклинических исследований безопасности. Спонсор должен определить степень риска, разработать стратегию снижения риска и предоставить ее на рассмотрение регулятора. Одна из составляющих стратегии снижения риска состоит в проведении дополнительных доклинических исследований, которые могут включать данные, подтверждающие релевантность животных, адекватность экспериментальных моделей, проведение исследований с использованием материала, полученного от человека.

Рекомендации научного сообщества по выбору релевантных видов животных

Понятие «модель на животных» (animal model) определяется как вид, не являющийся *Homo sapiens*, используемый в биомедицинских исследованиях, поскольку может имитировать аспекты биологических процессов или заболеваний, обнаруживаемых у человека²⁶. Выбор видов животных в биологических исследованиях долгое время определялся лишь «удобством» их использования, что подразумевало доступность, круглогодичную фертильность, низкую стоимость, а также анатомические или физиологические особенности, облегчающие экспериментальные манипуляции и процедуры [2]. Тем не менее идентификация и выбор подходящих

²⁵ Guideline on strategies to identify and mitigate risks for first-in-human and early clinical trials with investigational medicinal products. EMEA/CHMP/SWP/28367/07 Rev. 1. EMA; 2017.

²⁶ Talking glossary of genomic and genetic terms. <https://www.genome.gov/genetics-glossary>

моделей является одним из наиболее важных элементов исследований на животных [3].

Научным сообществом предложены различные критерии, которые могут быть использованы для выбора релевантных животных. Например, модели, основанные на аналогии (сходные структуры подразумевают сходные функции), и модели, основанные на гомологии (структуры, происходящие от одного и того же эволюционного предшественника, имеют одинаковые или сходные функции) [4]. Понимание филогенетического положения и эволюционной истории видов может помочь определить наиболее выгодные и репрезентативные особенности животного для конкретного исследования с точки зрения трансляционности результатов с соблюдением принципа относительной замены на основе филогенетической шкалы [2].

Однако по мнению некоторых авторов филогенетические критерии не всегда позволяют выбрать подходящий вид животных для проведения биомедицинских исследований, поэтому для отбора релевантных видов предлагают и другие критерии. Они включают восприимчивость, видоспецифичность и сходство с человеком целевого патологического процесса, поведение и размер животного, подходящие для использования экспериментальных методов и оценки возрастных различий, наличие большого объема данных, относящихся к исследованию, цель исследования, соответствие общим регуляторным требованиям [5]. В научной дискуссии важным признается максимально возможное соответствие генома экспериментальных животных и человека. При этом отмечают, что не каждая модель на животных может быть использована для всех видов исследований, и ни одна из них не имитирует все болезни человека, поэтому требуется комплексный подход и объединение различных доклинических исследований²⁷.

В последние годы ведется активная разработка биофармацевтических препаратов на основе принципиально новых подходов и технологий. Доклинические исследования биологических препаратов имеют уникальные особенности. Выбор соответствующих видов животных, понимание иммуногенности, оценка фармакодинамики и токсикологических свойств требуют многоуровневого, детализированного подхода [6]. Иными словами, обоснование релевантности экспериментальных животных и выбор оптимальных видов, работа с которыми

позволит получить достаточную информацию о потенциальных фармакологических и/или токсических свойствах лекарственного средства, которую можно экстраполировать на человека, представляет собой самостоятельное научное исследование для подтверждения межвидовой трансляционности результатов доклинического исследования.

В этой связи представляет интерес анализ результатов опроса, касающегося критериев выбора экспериментальных животных для проведения исследований новых химических соединений и биологических препаратов, проведенного среди сотрудников нескольких биофармацевтических компаний и контрактных исследовательских организаций, базирующихся в Европейском союзе, США, Канаде и Японии [1]. Авторы разработали анкету, учитывающую критерии выбора экспериментальных животных на основании фармакологических и токсикологических данных *in vitro* и *in vivo* (рис. 1).

Результаты опроса [1] показали, что все респонденты выбирают животных, при работе с которыми препарат можно вводить тем же способом, что и человеку. Имеется определенное сходство в подходах к выбору видов экспериментальных животных при разработке лекарственных средств на основе новых химических соединений (new chemical entity, NCE) и биологических препаратов. Это видно на примере приоритетности фармакологических критериев *in vitro* при выборе релевантных животных, а также некоторых фармакокинетических параметров *in vitro*, например эффективности при изучении фармакодинамики и корреляции с фармакодинамическими данными и *in vivo*: клиренс, период полувыведения, биодоступность. Однако существуют также различия, при этом ключевыми факторами для NCE являются сходство с человеком метаболического профиля, биодоступность при пероральном приеме и видовая чувствительность/переносимость, в то время как ключевыми факторами для биологических препаратов были фармакологические факторы *in vitro*.

Все респонденты в исследовании подтвердили, что они включают в регистрационные документы информацию, обосновывающую выбор видов животных при проведении токсикологических исследований. Также было отмечено, что большинство запросов регуляторного органа, связанных с релевантностью вида животных,

²⁷ <https://blog.biobide.com/how-to-choose-an-animal-model-in-research>

IN VITRO	IN VIVO
ФАРМАКОЛОГИЯ / PHARMACOLOGY	
Гомология мишени / <i>Target homology</i> 85/100* Сведения о механизме действия / <i>Pathway / mode-of-action data</i> 86/92 Уровень экспрессии мишени / <i>Expression levels of the target</i> 69/100 Специфичность и кинетика связывания / <i>Binding affinity and kinetics</i> 62/100 Функциональная активность или потенция / <i>Functional activity and/or potency</i> 54/83 Распределение мишени в тканях / <i>Tissue distribution of the target</i> 54/67 Перекрытная реактивность тканей / <i>Tissue cross-reactivity</i> 0/42	Наличие экспериментальной модели заболевания / <i>Availability of disease models</i> 34/67 Транслируемость результатов с <i>in vivo</i> модели / <i>Translatability of in vivo models</i> 46/75 Простота создания трансгенных или нокаутных моделей / <i>Ease of creating transgenic/knockout models</i> 15/42 Доступность моделей эффективности для новых показаний / <i>Efficacy model availability for indication expansion</i> 23/8 Наличие биомаркеров заболевания / <i>Existence of disease biomarkers</i> 38/42 Степень корреляции между данными ФК и ФД / <i>Degree of PK/PD data correlation</i> 77/75 Простота определения MABEL / <i>Ease of establishing the MABEL</i> 8/50 Эффективность, продемонстрированная на ФД моделях / <i>Efficacy demonstrated in PD models</i> 2/67
ФАРМАКОКИНЕТИКА / PHARMACOKINETICS	
Связывание с белками плазмы / <i>Plasma protein binding</i> 77/25 Клиренс / <i>Clearance</i> 62/42 Прогнозируемый период полувыведения ($T_{1/2}$) / <i>Predicted $T_{1/2}$</i> 92/0 Метаболический профиль / <i>Metabolite profile</i> 92/25 Соотношение концентрации в тканях / органе-мишени к концентрации в плазме / <i>Tissue / target organ-to-plasma ratio</i> 15/8	Биодоступность / <i>Bioavailability</i> 100/75 Форма фармакокинетической кривой / <i>PK profile shape</i> 69/58 Пропорциональность дозы / <i>Dose proportionality</i> 54/67 Клиренс или период полувыведения ($T_{1/2}$) / <i>Clearance and/or $T_{1/2}$</i> 77/75 Различия ФК у самцов и самок / <i>Male & female PK difference</i> 46/75 Соотношение концентрации в тканях / органе-мишени и концентрации в плазме / <i>Tissue / target organ-to-plasma ratio</i> 23/8
ТОКСИКОЛОГИЯ / TOXICOLOGY	
Цитотоксичность / <i>Cytotoxicity</i> 31/25 Видоспецифическая токсичность / переносимость / <i>Species specific toxicity/ tolerability</i> 69/42	Пригодность для предполагаемого способа введения / <i>Suitability for the intended route of administration</i> 100/100 Необходимость альтернативного способа введения / <i>Need for an alternative route of administration</i> 38/50 Чувствительность/переносимость и природа токсичности / <i>Sensitivity/tolerability and nature of toxicity</i> 92/92 Данные по экспозиции MTD, LOAEL, NOAEL / <i>Exposure coverage at the MTD, LOAEL, or NOAEL</i> 69/83 Значимость результатов токсикологических исследований для человека / <i>Relevance of toxicological findings to humans</i> 85/92 Доступность моделей для изучения фармакологической безопасности / <i>Availability of safety pharmacology models</i> 54/33 Включение фармакологической безопасности в токсикологические исследования / <i>Combining safety pharmacology into toxicology studies</i> 62/83 Доступность исторических/справочных данных / <i>Availability of historical/background data</i> 92/92 Анатомическая и физиологическая релевантность / <i>Anatomical and physiological relevance</i> 92/92 Возможность исследований на неполовозрелых животных / <i>Potential for juvenile toxicity evaluation</i> 54/33 Объем крови для получения дополнительных проб / <i>Blood volume for additional samples</i> 62/75 Переносимость лекарственной формы / вспомогательных веществ / <i>Formulation/excipient tolerability</i> 92/92 Простота введения 2 раза в сут / <i>Ease of bidaily administration</i> 46/17 Этические аспекты (например, использование нечеловеческих приматов) / <i>Ethical considerations (e.g. use of non-human primates)</i> 92/83
IN SILICO	
Данные <i>in silico</i> / <i>In silico considerations</i> 23/33	

Рисунок подготовлен авторами по данным источника [1] / The figure is adapted by the authors from [1]

Рис. 1. Критерии выбора релевантных видов животных для токсикологических исследований. ФК – фармакокинетика; ФД – фармакодинамика; LOAEL – наименьшая токсическая доза; NOAEL – нетоксическая доза; MABEL – минимальная биологически активная доза

* – доля специалистов, рекомендующих использовать критерий для выбора релевантных видов животных при разработке химических/биологических препаратов, %

Fig. 1. Criteria for selecting relevant animal species for toxicological studies. PK, pharmacokinetics; PD, pharmacodynamics; LOAEL, low observed adverse effect level; NOAEL, no observed adverse effect level; MABEL, minimum anticipated biological effect level

* Percentage of experts who recommend using the criterion for selecting relevant animal species when developing new chemical entities/biologicals

касалось предоставления дополнительной информации о фармакологической значимости и/или обоснования использования только одного вида животных при проведении хронических токсикологических исследований биологических препаратов. Иногда это приводило к просьбам о проведении дополнительных исследований на других видах животных. Большинство компаний указали, что у них есть официальные или полуофициальные процедуры, которые описывают этапы или данные, облегчающие выбор видов животных для токсикологических исследований [1].

Авторы анкеты на основе системного подхода подготовили очень подробный перечень критериев, которые они рекомендуют учитывать при выборе вида экспериментальных животных для токсикологических исследований. Представляется целесообразным использовать предложенные критерии для разработки стандартизованного подхода по выбору релевантного вида животных.

Низкая трансляционность результатов доклинических исследований лекарственных препаратов является признанной проблемой [7]. Для ее преодоления необходимо обеспечить гарантии того, что: 1) эксперименты проводятся в соответствии с лучшими научными практиками; 2) выбор моделей на животных осуществляется с четким обоснованием их применения. Соблюдение этих принципов позволит в полной мере оценить значимость использования модели на животных при разработке лекарственных препаратов [8].

Выбор релевантных тест-систем для доклинических исследований обеспечивает не только повышение трансляционности результатов, но и соблюдение этических принципов [3, 9]. В последнее время обсуждается возможность использования результатов моделирования вместо проведения исследований на животных [10]. Однако на сегодняшний день полностью отказаться от исследований на животных не представляется возможным. Научное сообщество признает использование экспериментальных животных исключительно в рамках этических норм [11]. Соблюдение этических принципов при изучении биологических препаратов при отсутствии релевантных видов позволяет использование трансгенных животных [12]. При невозможности создания трансгенной модели на животных регуляторные органы могут

проявлять гибкий подход к оценке доклинических данных. Например, при доклинической разработке инфликсимаба релевантным видом (на основании сходства его связывания с TNF α у человека) оказались только человекообразные обезьяны шимпанзе. В этой связи экспертами ЕМА было сочтено приемлемым отсутствие подробных данных об изучении токсичности инфликсимаба на животных²⁸.

Отдельные экспериментальные лаборатории могут иметь разные взгляды и предпочтения в отношении различных аспектов исследования в зависимости от характеристик исследуемого вещества и предыдущего опыта работы с конкретными мишенями или классами соединений [13]. Перед началом очередного эксперимента на животных необходимо тщательно проанализировать уже имеющиеся экспериментальные данные как с научной, так и с этической точки зрения, чтобы избежать проведения дублирующих, малоинформативных или избыточных исследований. Наиболее подходящим методом для проведения тщательного анализа научной литературы является систематический обзор [14].

Необходимо отметить, что указаний о точном количестве и типе доклинических исследований, которые необходимы для оценки безопасности, не существует, поскольку при изучении каждого нового препарата применяются как традиционные методы доклинических исследований безопасности, изложенные в руководящих документах ИЧН и Управления по контролю за качеством продуктов питания и лекарственных средств (Food and Drug Administration, FDA), так и новые подходы, учитывающие особенности механизма действия лекарственного средства [15].

Создание оригинальных высокоэффективных лекарственных препаратов, обладающих принципиально новым механизмом действия или новой терапевтической эффективностью, невозможно без глубокого научного обоснования цели и задач доклинических исследований. Научной базой, обеспечивающей надежность результатов доклинических исследований, являются, в том числе, актуальные научные сведения о разработке тест-систем на основе изучения патогенеза заболеваний и выявления общих биомаркеров и мишеней фармакологического и токсического действия у человека и экспериментальных животных [16–23].

²⁸ https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-discussion/remicade-epar-scientific-discussion_en.pdf

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Использование релевантных тест-систем и видов экспериментальных животных является неременным условием получения достоверной, научно обоснованной информации о безопасности лекарственного средства и трансляционности результатов доклинических исследований безопасности. Отбор релевантных тест-систем и видов животных для доклинической оценки безопасности является сложной самостоятельной научной задачей и играет решающую роль в разработке новых лекарственных средств, поскольку полученная информация используется для оценки риска для человека и обоснования последующей клинической разработки и регистрации лекарственного препарата. Выбор подходящего вида животных для токсикологических исследований включает рассмотрение научных, этических и практических факторов. При этом методы изучения и/или подтверждения заявленных физико-химических, биологических и клинических характеристик лекарственных препаратов определяются не только актуальными руководствами и/или рекомендациями, но и существующим уровнем научных знаний.

Проведенный анализ международной нормативной базы показал недостаточную регламентацию выбора экспериментальных животных: в большинстве документов, действующих на территории государств – членов ЕАЭС и регионов ИСН, постулируется необходимость использования релевантных видов без конкретизации методологии и критериев отбора. В этой связи при оценке релевантности тест-систем необходимо руководствоваться национальными и международными нормативными и методическими документами, а также специальными рекомендациями, предлагаемыми научным сообществом, и актуальной информацией из научной литературы. Обоснование релевантности видов экспериментальных животных необходимо включать в брошюру исследователя и в регистрационное досье лекарственного препарата.

Представляется целесообразным использовать системный подход при выборе релевантного вида животных на основании критериев, учитывающих достаточное количество фармакодинамических, фармакокинетических и токсикологических параметров *in vitro* и *in vivo*.

Литература / References

- Namdari R, Jones K, Chuang SS, Van Cruchten S, Dincer Z, Downes N, et al. Species selection for nonclinical safety assessment of drug candidates: Examples of current industry practice. *Regul Toxicol Pharmacol*. 2021;126:105029. <https://doi.org/10.1016/j.yrtph.2021.105029>
- Макарова МН, Матичин АА, Матичина АА, Макаров ВГ. Принципы выбора животных для научных исследований. Сообщение 1. Выбор модельных организмов на основании филогенетических связей. *Лабораторные животные для научных исследований*. 2022;(2):58–70. Makarova MN, Matichin AA, Maticina AA, Makarov VG. Animal choice strategy for research. Report 1: Animal choice based on phylogenetic relationships. *Laboratory Animals for Science*. 2022;(2):58–70 (In Russ.). <https://doi.org/10.29296/2618723X-2022-02-07>
- Chitipothu MD, Chowdary SD, Chandrashekar P, Nartey NO. Animal models of relevance to dentistry. *Open Access Library Journal*. 2022;9:e8673. <https://doi.org/10.4236/oalib.1108673>
- Davidson MK, Lindsey JR, Davis JK. Requirements and selection of an animal model. *Isr J Med Sci*. 1987;23(6):551–5. PMID: 3312096
- Mann MD. Choosing the right species in research. *Lab Anim (NY)*. 2015;44(7):274–8. <https://doi.org/10.1038/labani.742>
- Куркин ДВ, Морковин ЕИ, Бакулин ДА, Заборовский АВ, Макаренко ИЕ, Драи РВ и др. Методологические и регуляторные аспекты фармацевтической разработки биопрепаратов. *Фармация и фармакология*. 2023;11(5):384–98. Kurkin DV, Morkovin EI, Bakulin DA, Zaborovsky AV, Makarenko IE, Drai RV, et al. Methodological and regulatory aspects of pharmaceutical development of biological products. *Pharmacy & Pharmacology*. 2023;11(5):384–98 (In Russ.). <https://doi.org/10.19163/2307-9266-2023-11-5-384-398>
- Макаров ВГ. Трансляционность доклинических исследований. *Тезисы Девятой конференции специалистов по лабораторным животным Rus-LASA*. 2021. Makarov VG. Translatability of preclinical research. *Proceedings of the ninth conference of laboratory animal specialists 'Rus-LASA'*. 2021 (In Russ.). <https://labanimalsjournal.ru/ru/2618723x-ruslasa2021-35>
- Bizzaro D. Association of animal models in the field of translational medicine: Prediction and validation. In: Pathak S, Banerjee A, Bisgin A, eds. *Handbook of Animal Models and its Uses in Cancer Research*. Springer, Singapore; 2023. https://doi.org/10.1007/978-981-19-3824-5_45
- Shim J, Kim J. Considerations for experimental animal ethics in the research planning and evaluation process. *Kosin Medical Journal*. 2022;37(4):271–7. <https://doi.org/10.7180/kmj.22.139>
- Robinson NB, Krieger K, Khan FM, Huffman W, Chang M, Naik A, et al. The current state of animal models in research: A review. *Int J Surg*. 2019;72:9–13. <https://doi.org/10.1016/j.ijsu.2019.10.015>
- Festing S, Wilkinson R. The ethics of animal research. Talking point on the use of animals in scientific research. *EMBO Rep*. 2007;8(6):526–30. <https://doi.org/10.1038/sj.embor.7400993>
- Mukherjee P, Roy S, Ghosh D, Nandi SK. Role of animal models in biomedical research: A review. *Lab Anim Res*. 2022;38(1):18. <https://doi.org/10.1186/s42826-022-00128-1>
- Prior H, Haworth R, Labram B, Roberts R, Wolfreys A, Sewell F. Justification for species selection for pharmaceutical toxicity studies. *Toxicol Res (Camb)*. 2020;9(6):758–70. <https://doi.org/10.1093/toxres/tfaa081>
- Leenaars M, Hooijmans CR, van Veggel N, ter Riet G, Leeflang M, Hooft L, et al. A step-by-step guide to systematically identify all relevant animal studies. *Lab Anim*. 2012;46(1):24–31. <https://doi.org/10.1258/la.2011.011087>
- Avila AM, Bebenek I, Bonzo JA, Bourcier T, Davis Bruno KL, Carlson DB, et al. An FDA/CDER perspective on nonclinical testing strategies: Classical toxicology approaches and new approach methodologies (NAMS). *Regul Toxicol Pharmacol*. 2020;114:104662.

- <https://doi.org/10.1016/j.yrtph.2020.104662>
16. Hilmer SN, Johnell K, Mach J. Pre-clinical models for geriatric pharmacotherapy. *Drugs Aging*. 2024;41(8):633–40. <https://doi.org/10.1007/s40266-024-01129-6>
 17. Moura JA, Meldrum K, Doak SH, Clift MJD. Alternative lung cell model systems for toxicology testing strategies: Current knowledge and future outlook. *Semin Cell Dev Biol*. 2023;147:70–82. <https://doi.org/10.1016/j.semcdb.2022.12.006>
 18. Rayatdoost F, Grottke O. The use of large animal models in trauma and bleeding studies. *Hamostaseologie*. 2023;43(5):360–73. <https://doi.org/10.1055/a-2118-1431>
 19. Sadie-Van Gijsen H, Kotzé-Hörstmann L. Rat models of diet-induced obesity and metabolic dysregulation: Current trends, shortcomings and considerations for future research. *Obes Res Clin Pract*. 2023;17(6):449–57. <https://doi.org/10.1016/j.orcp.2023.09.010>
 20. Heinis FI, Merani S, Markin NW, Duncan KF, Moulton MJ, Fristoe L, et al. Considerations for the use of porcine organ donation models in preclinical organ donor intervention research. *Animal Model Exp Med*. 2024;7(3):283–96. <https://doi.org/10.1002/ame2.12411>
 21. Aoki S. Elucidating the mechanisms underlying interindividual differences in the onset of adverse drug reactions. *Biol Pharm Bull*. 2024;47(6):1079–86. <https://doi.org/10.1248/bppb.b24-00072>
 22. Mascolini MV, Toniolo I, Carniel EL, Fontanella CG. *Ex vivo, in vivo* and *in silico* studies of corneal biomechanics: A systematic review. *Phys Eng Sci Med*. 2024;47(2):403–41. <https://doi.org/10.1007/s13246-024-01403-2>
 23. Wagner H, Egelhaaf M, Carr C. Model organisms and systems in neuroethology: One hundred years of history and a look into the future. *J Comp Physiol A Neuroethol Sens Neural Behav Physiol*. 2024;210(2):227–42. <https://doi.org/10.1007/s00359-023-01685-z>

Вклад авторов. Все авторы подтверждают соответствие своего авторства критериям ICMJE. Наибольший вклад распределен следующим образом: Г.Н. Енгальчева — концепция работы, анализ и систематизация данных литературы, написание текста рукописи; Р.Д. Сябаев — критический пересмотр содержания, редактирование текста и 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. Galina N. Engalycheva conceptualised the study, analysed and systematised literature data, and drafted the manuscript. Rashid D. Syubaev critically revised the content, edited the manuscript, and approved the final version for publication.

ОБ АВТОРАХ / AUTHORS

Енгальчева Галина Нинелевна, канд. биол. наук

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5121-0858>

Сябаев Рашид Даутович, д-р мед. наук

ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-6729-2349>

Поступила 01.08.2024

После доработки 17.10.2024

Принята к публикации 06.12.2024

Online first 09.01.2025

Galina N. Engalycheva, Cand. Sci. (Biol.)

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5121-0858>

Rashid D. Syubaev, Dr. Sci. (Med.)

ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-6729-2349>

Received 1 August 2024

Revised 17 October 2024

Accepted 6 December 2024

Online first 9 January 2025

УДК: 615.065:615.03:615.035.7:615.28:616-08-06

<https://doi.org/10.30895/2312-7821-2024-444>

Оригинальная статья | Original article



Медицинские ошибки при применении левофлоксацина: анализ данных национальной базы спонтанных сообщений

И.Л. Асецкая^{1,✉}, С.К. Зырянов^{1,2}, К.И. Самсонова¹, О.И. Бутранова¹, Е.Н. Терехина^{1,3}, В.А. Поливанов³

¹ Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования

«Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы»,

ул. Миклухо-Маклая, д. 6, Москва, 117198, Российская Федерация

² Государственное бюджетное учреждение здравоохранения

«Городская клиническая больница № 24 Департамента здравоохранения города Москвы»,

ул. Писцовая, д. 10, Москва, 127015, Российская Федерация

³ Федеральное государственное бюджетное учреждение

«Информационно-методический центр по экспертизе,

учету и анализу обращения средств медицинского применения»

Федеральной службы по надзору в сфере здравоохранения,

Славянская пл., д. 4, стр. 1, Москва, 109074, Российская Федерация

✉ Асецкая Ирина Львовна asetskayail@gmail.com

РЕЗЮМЕ

ВВЕДЕНИЕ. В связи с обнаружением новых рисков, обусловленных применением фторхинолонов и распространением антибиотикорезистентности, большое значение для обеспечения рациональной антибиотикотерапии приобретают выявление и анализ медицинских ошибок при назначении препаратов данной группы. Одним из наиболее часто используемых в реальной клинической практике фторхинолонов является левофлоксацин.

ЦЕЛЬ. Изучить структуру медицинских ошибок при применении препаратов группы фторхинолонов на примере левофлоксацина на основе анализа данных российской базы спонтанных сообщений.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ. Проведен ретроспективный анализ спонтанных сообщений, поступивших в российскую базу данных, о нежелательных реакциях в период с 01.04.2019 по 28.02.2023. Критерии включения: спонтанные сообщения, по информации которых нежелательные реакции произошли на территории Российской Федерации и в качестве подозреваемого препарата указан левофлоксацин. Для выявления медицинских ошибок использовали информацию утвержденных инструкций по медицинскому применению левофлоксацина, официальных клинических рекомендаций и Программы СКАТ (Стратегия контроля анти-микробной терапии).

РЕЗУЛЬТАТЫ. В анализ было включено 950 спонтанных сообщений. Факты медицинских ошибок при назначении левофлоксацина были выявлены в 307 (32,3%) спонтанных сообщениях, общее количество ошибок — 332. Основными видами медицинских ошибок при выборе препарата являлись: назначение левофлоксацина при отсутствии показаний для любой антибактериальной терапии (38,9% от всех медицинских ошибок, $n=129$, при этом в 76,0% случаев левофлоксацин применяли при вирусных инфекциях), неверный выбор левофлоксацина в качестве препарата первой линии (18,1%, $n=60$), нерациональное, в основном избыточное, назначение комбинации левофлоксацина с другими антибактериальными препаратами (15,4%, $n=51$). Реже медицинские ошибки заключались в нарушениях режима дозирования (13,0%, $n=43$), назначении левофлоксацина при наличии противопоказаний (8,7%, $n=29$), неверном выборе пути введения (3,9%, $n=13$) и лекарственной формы (2,1%, $n=7$).

© И.Л. Асецкая, С.К. Зырянов, К.И. Самсонова, О.И. Бутранова, Е.Н. Терехина, В.А. Поливанов, 2024

ВЫВОДЫ. Практика назначения антибиотиков, в частности левофлоксацина, при вирусных инфекциях продолжается, несмотря на убедительные доказательства отсутствия эффекта. Эффективное и безопасное использование антибиотиков обеспечивает только их назначение по утвержденным показаниям с соблюдением рекомендуемой дозировки и способа применения. Необходима разработка мер по ограничению избыточного применения антибиотиков, которое может иметь неблагоприятные последствия не только для конкретного пациента, но и для общественного здоровья в целом в связи с повышением риска развития микробной резистентности.

Ключевые слова: фторхинолоны; левофлоксацин; антибиотики; медицинские ошибки; фармаконадзор; спонтанные сообщения; нежелательные реакции; антибиотикорезистентность; ретроспективное исследование

Для цитирования: Асеская И.Л., Зырянов С.К., Самсонова К.И., Бутранова О.И., Терехина Е.Н., Поливанов В.А. Медицинские ошибки при применении левофлоксацина: анализ данных национальной базы спонтанных сообщений. *Безопасность и риск фармакотерапии*. 2025;13(1):44–57.
<https://doi.org/10.30895/2312-7821-2024-444>

Финансирование. Работа выполнена без спонсорской поддержки.

Потенциальный конфликт интересов. С.К. Зырянов является членом редколлегии журнала «Безопасность и риск фармакотерапии» с 2021 г. Остальные авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Medication Errors Associated with the Use of Levofloxacin: An Analysis of the National Database of Spontaneous Reports

Irina L. Asetskaya^{1,✉}, Sergey K. Zyryanov^{1,2}, Kristina I. Samsonova¹, Olga I. Butranova¹, Elizaveta N. Terekhina^{1,3}, Vitaliy A. Polivanov³

¹ Peoples' Friendship University of Russia named after Patrice Lumumba,
6 Miklukho-Maklay St., Moscow 117198, Russian Federation

² City Clinical Hospital no. 24 of the Moscow City Health Department,
10 Pistovaya St., Moscow 127015, Russian Federation

³ Information and Methodological Center for Expert Evaluation,
Recording and Analysis of Circulation of Medical Products of Roszdravnadzor,
4/1 Slavyanskaya Sq., Moscow 109074, Russian Federation

✉ Irina L. Asetskaya asetskayail@gmail.com

ABSTRACT

INTRODUCTION. Newly identified risks associated with the use of fluoroquinolones and the spread of antimicrobial resistance make the identification and analysis of medication errors (MEs) in prescribing fluoroquinolones especially important for providing rational antibiotic therapy. Fluoroquinolones that are most commonly used in real-world clinical settings include levofloxacin.

AIM. This study aimed to examine the pattern of MEs associated with fluoroquinolones, exemplified by levofloxacin, through an analysis of spontaneous reports (SRs) submitted to the Russian pharmacovigilance database.

MATERIALS AND METHODS. The authors retrospectively analysed the SRs of adverse drug reactions (ADRs) submitted to the Russian pharmacovigilance database between 1 April 2019 and 28 February 2023. According to the selected inclusion criteria, the study focused on the SRs that specified levofloxacin as a suspect medicinal product and described ADRs that took place in the Russian Federation. ME identification used summaries of product characteristics for levofloxacin approved in Russia, official clinical guidelines, and the antimicrobial stewardship guidelines Strategy for the Control of Antimicrobial Therapy (SCAT).

RESULTS. The analysis included 950 SRs. MEs were identified in 307 (32.3%) of these SRs, and the total number of MEs was 332. MEs associated with the selection of the medicinal product included prescribing levofloxacin to patients without an indication for antibacterial therapy (38.9%, $n=129$, with 76.0% of cases being viral infections),

incorrect selection of levofloxacin as a first-line antibacterial agent (18.1%, $n=60$), and irrational and excessive prescribing of levofloxacin in combination with other antibacterial agents (15.4%, $n=51$). Less frequently identified MEs were related to inappropriate dosing (13.0%, $n=43$), levofloxacin use in patients with contraindications (8.7%, $n=29$), and incorrect selection of the route of administration (3.9%, $n=13$) and the dosage form (2.1%, $n=7$).

CONCLUSIONS. According to the results of this study, the practice of prescribing antibacterial agents for viral infections persists despite strong evidence of ineffectiveness in such cases. Antibacterial agents can be used effectively and safely only if prescribed for approved indications, administered at recommended doses, and delivered via specified routes of administration. The overuse of antibiotics may have negative sequelae not only for the health of an individual patient but for the health of the general population because of the increased risk of antimicrobial resistance. Therefore, there is a need to develop measures to limit the excessive use of antibiotics.

Keywords: fluoroquinolones; levofloxacin; antibacterial agents; antibiotics; pharmacovigilance; medication errors; pharmacovigilance; spontaneous reports; adverse drug reactions; antibiotic resistance; retrospective study

For citation: Asetskaia I.L., Zyryanov S.K., Samsonova K.I., Butranova O.I., Terekhina E.N., Polivanov V.A. Medication errors associated with the use of levofloxacin: An analysis of the national database of spontaneous reports. *Safety and Risk of Pharmacotherapy*. 2025;13(1):44–57. <https://doi.org/10.30895/2312-7821-2024-444>

Funding. The study was performed without external funding.

Disclosure. Sergey K. Zyryanov 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

Левифлоксацин и ципрофлоксацин являются наиболее часто используемыми в реальной клинической практике препаратами группы фторхинолонов [1, 2]. Левифлоксацин относится к так называемым «респираторным фторхинолонам», так как по сравнению с ципрофлоксацином проявляет бoльшую активность в отношении грамположительных бактерий (особенно значимую против респираторного патогена *Streptococcus pneumoniae*, в том числе штаммов, устойчивых к пенициллину и макролидам), группы внутриклеточных возбудителей, но меньшую активность в отношении грамотрицательных бактерий, особенно *Pseudomonas aeruginosa*. Как и другие антибиотики группы фторхинолонов, левифлоксацин обладает оригинальным механизмом действия, благоприятными фармакокинетическими свойствами, доступен как в парентеральной, так и в пероральной форме, что определяет возможность его использования в рамках ступенчатой терапии¹.

На начальных этапах клинического применения фторхинолонов безусловным преимуществом являлась их хорошая переносимость, однако в последние годы было выявлено много новых аспектов профиля безопасности препаратов этой группы, например, разрыв сухожилий

(2009 г.), периферическая нейропатия (2013 г.), возможность одновременного развития у одного пациента нескольких необратимых серьезных нежелательных реакций (НР), которые могут затрагивать сухожилия, мышцы, суставы, периферическую и центральную нервную системы – так называемого синдрома «инвалидизации, ассоциирующейся с применением фторхинолонов» (Fluoroquinolone-Associated Disability, FQAD) (2016 г.)² [3, 4]. Учитывая важное клиническое значение фторхинолонов, и в частности левифлоксацина, в лечении инфекционных заболеваний [5, 6], необходимы тщательное изучение и оценка рисков применения антибактериальных препаратов (АБП) этой группы для обеспечения их рационального использования.

Медицинские ошибки (МО) при применении лекарственных препаратов (ЛП), в том числе АБП, являются серьезным бременем для общественного здравоохранения. Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) оценивает ущерб, связанный с МО во всем мире, в 42 млрд долларов США в год³. МО увеличивают риски развития НР, лекарственно-индуцированных заболеваний, тем самым могут причинять серьезный вред здоровью пациента, повышать уровень смертности [7–9]. По результатам исследования, проведенного в Великобритании [10], ежегодно

¹ <https://grls.rosminzdrav.ru/>

² FDA drug safety communication: FDA advises restricting fluoroquinolone antibiotic use for certain uncomplicated infections; warns about disabling side effects that can occur together [05-12-2016]. <https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/fda-drug-safety-communication-fda-advises-restricting-fluoroquinolone-antibiotic-use-certain>

³ Medication without harm: Policy brief. WHO; 2023. <https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/376212/9789240062764-eng.pdf?sequence=1>

в этой стране при применении ЛП совершается 237 млн МО, из которых 25,8% потенциально могли причинить умеренный, а 2% — серьезный вред здоровью пациента, в том числе МО являлись непосредственной причиной летального исхода или способствовали ему в 712 и 1708 случаях соответственно. В 2023 г. при оценке глобального бремени предотвратимого вреда, связанного с применением ЛП, ВОЗ было отмечено, что наибольшая доля такого вреда (20%, 95% доверительный интервал (ДИ): 12–30%) приходится на АБП⁴.

МО, допускаемые при применении АБП в реальной клинической практике, могут стать причиной не только недостаточной эффективности или развития НР, но и способствуют появлению антибиотикорезистентных штаммов возбудителей [11, 12]. Это положение в полной мере относится и к фторхинолонам. Выделены клинически значимые устойчивые к фторхинолонам штаммы *Streptococcus pneumoniae*, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Helicobacter pylori*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Neisseria meningitidis* [13–15]. Резистентность к АБП в последние годы характеризуют как «тихую пандемию», которая потенциально может иметь серьезные последствия для общественного здоровья. Согласно глобальным оценкам, количество смертей в мире, непосредственно связанных с резистентностью, превысило в 2019 г. 1,2 млн и по прогнозам может увеличиться до 10 млн в 2050 г., если не будут предприняты достаточные меры для ее контроля⁵. В 2017 г. в России была принята «Стратегия предупреждения распространения антимикробной резистентности в Российской Федерации на период до 2030 года»⁶, одним из приоритетных направлений которой является «...обеспечение рационального назначения и применения противомикробных препаратов в здравоохранении; недопущение нецелевого применения противомикробных препаратов в профилактических и иных целях».

Изучение распространенности и причин МО — важнейший шаг на пути к разработке стратегий правильного и безопасного использования ЛП.

Для выявления новых НР, в том числе вследствие МО, в рамках системы фармаконадзора используются различные методы, одним из основных во многих странах является анализ национальных и наднациональных баз спонтанных сообщений (СС) о НР⁷. Важным преимуществом метода СС является возможность получения информации о применении ЛП у всех групп пациентов в условиях реальной клинической практики на протяжении длительного периода [16].

Общее число отечественных работ о МО при применении АБП невелико, при этом исследователи, как правило, ограничиваются данными одного лечебно-профилактического учреждения, одной категорией пациентов или одной нозологией [17–19]. Ранее авторами совместно с «Центром фармаконадзора» ФГБУ «ИМЦЭУАОСМП» Росздравнадзора было проведено исследование по выявлению МО при применении бета-лактамов антибиотиков [20]. Работы, посвященные анализу ошибок при применении фторхинолонов, и в частности левофлоксацина, в Российской Федерации с использованием данных спонтанной отчетности до настоящего времени отсутствуют, изучение этой проблемы является актуальным.

Цель работы — изучить структуру медицинских ошибок при применении препаратов группы фторхинолонов на примере левофлоксацина на основе анализа данных российской базы спонтанных сообщений.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проведен ретроспективный анализ СС, поступивших в российскую базу данных о НР: подсистему «Фармаконадзор 2.0» Автоматизированной информационной системы (АИС) Росздравнадзора в период с 01.04.2019 по 28.02.2023. Критерии включения: СС, по информации которых НР произошли на территории Российской Федерации и в качестве подозреваемого указан ЛП с международным непатентованным наименованием (МНН) левофлоксацин. Исключали дубликаты и невалидные СС. Валидность СС определяли в соответствии

⁴ Global burden of preventable medication-related harm in health care: A systematic review. WHO; 2023. <https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/376203/9789240088887-eng.pdf?sequence=1>

⁵ O'Neill J, ed. Tackling drug-resistant infections globally: Final report and recommendations the review on antimicrobial resistance. HM Government; 2016. https://amr-review.org/sites/default/files/160518_Final%20paper_with%20cover.pdf

⁶ Распоряжение Правительства Российской Федерации от 30.03.2019 № 604-р «Об утверждении Стратегии предупреждения распространения антимикробной резистентности в Российской Федерации на период до 2030 года».

⁷ Guideline on good pharmacovigilance practices (GVP). Module VI — Collection, management and submission of reports of suspected adverse reactions to medicinal products (Rev 2). EMA/873138/2011 Rev 2*. EMA; 2017.

с п. 407 раздела VII Правил надлежащей практики фармаконадзора ЕАЭС⁸.

На первом этапе был проведен анализ наличия в СС информации об ошибках при применении левофлоксацина. Мы использовали следующее определение МО: «Ошибка применения лекарственного препарата (medication error) — непреднамеренная ошибка в процессе применения лекарственного препарата, которая привела или могла привести к причинению вреда пациенту»⁹. В соответствии с данным определением случаи намеренной передозировки левофлоксацина, использования off-label (намеренного назначения не в соответствии с инструкцией по медицинскому применению (ИМП)), а также ненадлежащий прием препарата с рекреационными или другими немедицинскими целями (misuse) не относили к МО.

При выявлении МО анализировали информацию во всех заполненных пунктах первичных и, при наличии, повторных СС (последние не учитывали в статистическом анализе), включая подробное описание случая с информацией о симптомах, клиническом течении, методах лечения, исходах, данные в разделе карты-извещения «Дополнительные сведения». Для идентификации случаев МО использовали утвержденные в Российской Федерации ИМП ЛП, доступные на официальном сайте Государственного реестра лекарственных средств¹⁰, а также утвержденные Минздравом России клинические рекомендации по отдельным нозологиям¹¹ и Программу СКАТ (Стратегия контроля антимикробной терапии) [21].

Анализ информации СС проводили по следующим критериям: субъект Российской Федерации, из которого поступило СС; этап оказания медицинской помощи (стационарный, амбулаторный, самолечение); гендерные характеристики пациентов; возрастные категории пациентов; наличие информации, позволяющей сделать предположение о МО при назначении подозреваемого ЛП (показания к применению, противопоказания к применению, лекарственная форма, путь введения, доза, кратность введения, длительность применения, сведения о ЛП, применяющихся в течение последних 3 месяцев, включая сопутствующую медикаментозную терапию).

Отметим, что в задачи данного исследования не входила оценка связи выявленных МО с развитием НР, однако в тех случаях, когда мы обсуждали отдельные НР, нами проводилась оценка степени достоверности причинно-следственной связи «НР–ЛП» с использованием шкалы Наранжо [22].

На втором этапе все выявленные ошибки мы распределяли по группам в соответствии с классификацией Европейской сети фармацевтической помощи (Pharmaceutical Care network Europe, PCNE), V9.1¹² для проблем, связанных с ЛП (drug-related problem, DRP), с ее частичной адаптацией для МО, выполненной В.Л. Basger и соавт. [23]. В данной работе мы ограничились МО, отнесенными к группе «Назначение и выбор ЛП». Выявленные МО были разделены на две подгруппы. К ошибкам 1-го типа отнесены МО, касающиеся выбора АБП: 1) отсутствие показаний для антибактериальной терапии; 2) неверный выбор антибиотика; 3) наличие противопоказаний к применению; 4) нерациональная комбинация АБП; 5) неверный выбор лекарственной формы. К ошибкам 2-го типа отнесены МО, связанные с выбором дозы и кратности применения, длительности лечения и пути введения АБП: 1) применение в дозе, превышающей рекомендуемую; 2) применение в дозе ниже рекомендуемой; 3) нарушение кратности применения; 4) длительность лечения меньше рекомендованной; 5) длительность лечения больше рекомендованной; 6) неверный путь введения.

Статистическую обработку данных проводили с использованием программного обеспечения Microsoft Excel 2019. Описательная статистика была выполнена для всех анализируемых показателей; качественные переменные описаны абсолютными (n) и относительными (%) величинами. Методы статистического анализа не использовали для определения достоверности различий полученных результатов, так как метод СС не позволяет оценить величину генеральной совокупности.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Всего за изучаемый период (3 г. 11 мес.) в исследование с учетом критериев включения/исключения вошло 950 первичных СС,

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

⁹ Там же.

¹⁰ <https://grls.rosminzdrav.ru>

¹¹ https://cr.minzdrav.gov.ru/clin_recomend

¹² PCNE classification for drug-related problems V9.1. 2020. https://www.pcne.org/upload/files/417_PCNE_classification_V9-1_final.pdf

в которых в качестве ЛП, подозреваемого в развитии НР, был указан левофлоксацин. Также учитывали информацию 56 повторных СС. МО были выявлены в 307 СС, что составило 32,3% от общего количества включенных в исследование СС. В большинстве СС (92,2%, $n=283$) имелась информация о совершении одной МО, в 23 СС (7,5%) — двух МО, в 1 СС (0,3%) — трех МО. Таким образом, общее количество обнаруженных МО составило 332.

СС, в которых были выявлены МО, получены из 43 субъектов Российской Федерации, при этом 59,3% извещений поступило из 8 регионов: Москва ($n=56$), Алтайский край ($n=40$), Забайкальский край ($n=22$), Свердловская область ($n=16$), Оренбургская область ($n=13$), Красноярский край ($n=12$), Воронежская область ($n=12$), Амурская область ($n=11$). Указанные регионы по данным базы СС в течение многих лет являются лидерами по количеству репортируемых случаев о НР, что, с нашей точки зрения, свидетельствует только о хорошей организации в них службы фармаконадзора.

Доля СС с МО, совершенными на стационарном этапе оказания медицинской помощи, составила 79,5% ($n=244$), на амбулаторном — 17,3% ($n=53$), при самолечении — 3,3% ($n=10$).

В 56,0% СС с выявленными МО ($n=172$) указывался женский пол пациентов, в 43,7% СС ($n=134$) — мужской, в 0,3% случаев ($n=1$) информация по данному разделу отсутствовала.

Распределение СС по возрасту пациентов представлено в *таблице 1*.

Доля СС с выявленными МО при применении левофлоксацина для большинства возрастных групп пациентов была пропорциональна количеству поступивших СС, и только для 2-х групп (дети и долгожители) доля СС с МО была выше в 2 раза. Более частые ошибки при назначении и дозировании ЛП у детей и пациентов старших возрастных групп согласуются с данными литературы [24, 25], кроме того, следует учитывать, что в Российской Федерации применение левофлоксацина у детей противопоказано.

Все виды выявленных МО представлены в *таблице 2*.

Согласно данным *таблицы 2*, наибольшая доля (83,1%) приходилась на МО 1-го типа — ошибки выбора АБП. В 38,9% ($n=129$) выявленные МО были связаны с назначением левофлоксацина в случаях, когда отсутствовали показания для любой антибактериальной терапии, при этом 76,0% ($n=98$) таких случаев приходилось на вирусные инфекции: коронавирусная инфекция ($n=48$), острая респираторная вирусная инфекция ($n=19$), вирусная пневмония ($n=16$), острый бронхит/трахеит/трахеобронхит/фаринготрахеит ($n=13$), миокардит ($n=1$), грипп ($n=1$). В 18 СС были указаны неинфекционные диагнозы: субинволюция матки, цефалгия, мочекаменная болезнь, застойная пневмония, тромбоэмболия легочной артерии,

Таблица 1. Распределение спонтанных сообщений о нежелательных реакциях при применении левофлоксацина по возрастным группам пациентов

Table 1. Distribution of spontaneous reports (SRs) of adverse reactions to levofloxacin by patient age

Возрастная группа <i>Age group</i>	Всего спонтанных сообщений <i>Total number of SRs</i> $n=950$		Спонтанные сообщения с данными о медицинских ошибках <i>SRs with data on medication errors</i> $n=307$	
	чел. / <i>pers.</i>	%	чел. / <i>pers.</i>	%
0–17 лет (дети) <i>0–17 years (children)</i>	29	3,1	20	6,5
18–44 года (молодой) <i>18–44 years (young adults)</i>	378	39,8	108	35,2
45–59 лет (средний) <i>45–59 years (middle-aged adults)</i>	232	24,4	81	26,4
60–74 года (пожилой) <i>60–74 years (youngest-old adults)</i>	234	24,6	76	24,8
75–89 лет (старческий) <i>75–89 years (middle-old adults)</i>	58	6,1	17	5,5
90 лет и старше (долгожители) <i>90 years and more (oldest-old adults)</i>	4	0,42	3	1,0
Возраст не указан <i>No age specified</i>	15	1,6	2	0,65

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

идиопатический фиброзирующий альвеолит, хроническая гранулематозная болезнь, травма, грыжа, пролежень. Онкологические заболевания сами по себе также не являются показанием для антибактериальной терапии. Поэтому назначение левофлоксацина при лимфоме ($n=2$), лейкозе ($n=1$) и метастатическом раке шейки матки ($n=1$) при отсутствии в извещении информации о бактериальной инфекции расценены как ошибочные решения. К МО данного вида мы отнесли также назначение антибиотика при наличии только отдельных симптомов: лейкоцитурия ($n=2$), боль в горле ($n=2$), кашель ($n=2$), гипертермия ($n=1$), а также при синдромальных неуточненных диагнозах — лихорадка неясного генеза ($n=2$).

Ранее в нашей работе [20] ошибки, обусловленные отсутствием показаний для АБП, при применении бета-лактамовых антибиотиков, составили 32,5% ($n=395$), при этом 60,3% из этих случаев приходилось на вирусные заболевания. В настоящем исследовании по данному виду МО при применении левофлоксацина были получены похожие результаты. Подобное использование АБП является не только неэффективным, но и небезопасным. Было проведено изучение НР, в развитии которых подозревался левофлоксацин, назначаемый при отсутствии показаний к антибактериальной терапии. В анализ включали только НР с высокой (определенной, вероятной или возможной) причинно-следственной связью «НР–ЛП», определяемой по шкале Наранжо. В 104 случаях

Таблица 2. Виды медицинских ошибок при применении левофлоксацина (по данным спонтанных сообщений, поступивших в базу данных Росздравнадзора в период с 01.04.2019 по 28.02.2023)

Table 2. Types of medication errors associated with the use of levofloxacin (according to spontaneous reports submitted to the Russian pharmacovigilance database at the Federal Service for Surveillance in Healthcare from 1 April 2019 to 28 February 2023).

Вид медицинской ошибки <i>Medication error type</i>		Количество медицинских ошибок <i>Number of medication errors</i> $n=332$	
		ед. <i>pcs</i>	%
Ошибки 1-го типа: выбор антибактериального препарата <i>Type 1 errors: selection of the antibacterial agent</i>	Отсутствие показаний для антибактериальной терапии <i>No indications for antibacterial therapy</i>	129	38,9
	Неверный выбор антибиотика <i>Inappropriate antibiotic selection</i>	60	18,1
	Наличие противопоказаний к применению левофлоксацина <i>Contraindications for levofloxacin</i>	29	8,7
	Нерациональная комбинация антибиотиков <i>Irrational combination of antibiotics</i>	51	15,4
	Неверный выбор лекарственной формы левофлоксацина <i>Inappropriate selection of the dosage form of levofloxacin</i>	7	2,1
	Всего ошибок 1-го типа <i>Total number of type 1 medication errors</i>	276	83,1
Ошибки 2-го типа: выбор дозировки, режима применения, длительности лечения, пути введения антибактериального препарата <i>Type 2 errors: selection of the dose, dosing regimen, duration of use, and route of administration of the antibacterial agent</i>	Применение в дозе, превышающей рекомендуемую в ИМП <i>Use at a higher dose than recommended in the SmPC</i>	20	6,0
	Применение в дозе ниже рекомендуемой в ИМП <i>Use at a lower dose than recommended in the SmPC</i>	5	1,5
	Неверная кратность применения <i>Inappropriate dosing frequency</i>	18	5,4
	Длительность лечения меньше рекомендованной в ИМП <i>Treatment duration shorter than recommended in the SmPC</i>	0	0
	Длительность лечения больше рекомендованной в ИМП <i>Treatment duration longer than recommended in the SmPC</i>	0	0
	Неверный путь введения <i>Inappropriate route of administration</i>	13	3,9
	Всего ошибок 2-го типа <i>Total number of type 2 medication errors</i>	56	16,9

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

Примечание. ИМП — инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата.

Note. SmPC, Summary of Product Characteristics.

(у 80,6% пациентов) НР были отнесены репортерами к серьезным, из них у 1 пациента (0,8%) произошла остановка сердца с летальным исходом, в 13 случаях (10,1%) НР представляли угрозу для жизни (11 случаев — анафилактические реакции, 2 — анафилактический шок). Развитие НР у 17 пациентов (13,2%) привело к госпитализации или ее продлению (15 случаев — ангиоотек или отек Квинке, 2 — удлинение интервала QT с развитием аритмии). В остальных случаях в качестве критерия серьезности НР указывалось клинически значимое событие.

Выполненный нами анализ литературы показал, что во многих странах мира, включая Российскую Федерацию, сохраняется практика назначения АБП при отсутствии документированных или предполагаемых очагов бактериальной инфекции и при вирусных инфекциях [26–30]. Пандемия COVID-19 в определенной степени усугубила эту проблему. Частота назначения АБП пациентам с коронавирусной инфекцией в первый год достигала 72%, при этом было установлено, что подтвержденная бактериальная инфекция имела место в среднем только в 6,9–8,0% случаев, у госпитализированных пациентов — в 18,4%, в отделениях реанимации и интенсивной терапии — в 39,9% при том, что коинфекции при COVID-19 встречались намного реже, чем при гриппе [31–33]. Полученные данные нашли отражение в регулярно обновляющихся российских рекомендациях по диагностике, лечению и профилактике COVID-19: первые варианты включали в схему лечения коронавирусной инфекции азитромицин и левофлоксацин без четкой формулировки ограничений, в последующем рутинное назначение антибиотиков при подтвержденной SARS-CoV-2 считалось неоправданным и подчеркивалось, что АБП следует назначать только пациентам с убедительными признаками бактериальной инфекции¹³.

Следующий вид МО 1-го типа был связан с неверным выбором левофлоксацина в качестве антибиотика первой линии при наличии показаний к антибактериальной терапии. АБП следует назначать по четким показаниям согласно утвержденным ИМП, так как именно такой подход в мак-

симальной степени обеспечивает эффективность и безопасность медикаментозного лечения.

Проведенный нами сравнительный анализ показаний к применению левофлоксацина по данным СС с ИМП для всех зарегистрированных в Российской Федерации препаратов левофлоксацина разных производителей показал, что в 56 случаях препарат был назначен при инфекциях, не указанных в ИМП: инфекции органов малого таза, центральной нервной системы, костей и суставов, сепсис, инфекционный эндокардит, периоперационная профилактика и др. По результатам дополнительного анализа информации клинических рекомендаций по соответствующим нозологиям¹⁴, Программы СКАТ, информации в СС о проведенных микробиологических исследованиях (при ее наличии) 33 случая мы расценили как назначения левофлоксацина off-label и только 23 (7,1%) — как МО. К неверному выбору левофлоксацина мы отнесли его назначение ($n=16$) при инфекции костей и суставов (бактериальные артриты, остеомиелиты, панариций): если при этих заболеваниях есть показания к применению фторхинолонов, то с учетом спектра возбудителей препаратами выбора являются ципрофлоксацин или моксифлоксацин. Использование левофлоксацина для периоперационной профилактики рекомендовано только при урологических операциях¹⁵, поэтому профилактическое его применение при операциях на органах брюшной полости и малого таза ($n=7$) мы также отнесли к МО.

В настоящее время важным принципом адекватной эмпирической антибиотикотерапии является не только эффективное действие в отношении всех этиологически значимых возбудителей инфекционного процесса, но и учет риска инфицирования резистентными возбудителями. Одним из значимых факторов такого риска является применение АБП по любому поводу в течение предшествующих 3 месяцев [21]. Мы установили 17 случаев МО (5,1%) назначения левофлоксацина в монотерапии при наличии инфекционного процесса, при которых не был учтен прием антибиотиков в предшествующие 90 сут. Так, 9 пациентов за последние 3 месяца по показанию «внебольничная пневмония»

¹³ Временные методические рекомендации «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)». Версия 18 (26.10.2023). Министерство здравоохранения Российской Федерации; 2023.

¹⁴ Воспалительные заболевания женских тазовых органов. Клинические рекомендации. Министерство здравоохранения Российской Федерации; 2021.

Инфекционный эндокардит и инфекции внутрисердечных устройств. Клинические рекомендации. Министерство здравоохранения Российской Федерации; 2021.

¹⁵ Брико НИ, Божкова СА, Брусина ЕБ, Жедаева МВ, Зубарева НА, Зуева ЛП и др. Профилактика инфекций области хирургического вмешательства. Клинические рекомендации. Н. Новгород: Ремедиум Приволжье; 2018.

получали следующие АБП: левофлоксацин или ципрофлоксацин, или цефтриаксон+сульбактам, или меропенем, или дорипенем; 1 пациент в связи с обострением ХОБЛ — цефепим; 4 пациента с пиелонефритом — амоксициллин+клавулановая кислота или меропенем; 3 пациента с флегмоной — имипенем+циластатин или ванкомицин.

Учитывая рост антибиотикорезистентности к фторхинолонам, а также новые данные по их безопасности, в частности возможность развития редкого, но серьезного синдрома «инвалидизации, ассоциирующейся с применением фторхинолонов»¹⁶, при ряде нетяжелых инфекций рекомендуется назначать фторхинолоны только как альтернативные АБП [34]. Данный подход указан в большинстве ИМП левофлоксацина. В связи с этим мы посчитали неверным выбор левофлоксацина в качестве первой линии терапии в следующих 20 случаях (6%): бактериальный синусит ($n=5$), амбулаторное лечение обострения хронического бронхита ($n=9$), неосложненный цистит ($n=6$).

Еще один вид МО 1-го типа — применение левофлоксацина при наличии противопоказаний — выявлен нами в 29 СС (8,7%). При этом в 7 СС (2,1% от всех МО) имелась информация о предшествующей гиперчувствительности к фторхинолонам: к препарату с МНН левофлоксацин, имеющему другое торговое наименование ($n=2$), ципрофлоксацину ($n=2$) и моксифлоксацину ($n=3$). Во всех случаях развились аллергические НР (причинно-следственная связь «НР–ЛП» по шкале Наранжо — вероятная): ангиоотек ($n=2$), крапивница ($n=3$), аллергический дерматит ($n=2$). Все НР были оценены репортерами как серьезные, при ангиоотеке критерий серьезности — угроза жизни, в остальных случаях — клинически значимое событие. Полученные нами данные подтверждают сохраняющееся низкое качество сбора и учета аллергологического анамнеза при назначении антибиотикотерапии и согласуются с информацией, представленной в литературе [17, 20], хотя доля данного вида МО в проведенном нами исследовании была ниже.

По информации двух СС левофлоксацин был назначен для лечения послеродового эндометрита кормящим грудью женщинам при том, что в ИМП указано, что в период грудного вскармливания назначение этого антибио-

тика противопоказано, поскольку нельзя полностью исключить риск поражения хрящевых зон роста костей у ребенка.

Особого обсуждения требует использование левофлоксацина в детской популяции. Фторхинолоны в целом противопоказаны для применения у детей до 18 лет из-за риска нежелательного влияния на хрящевую ткань в опорных суставах с развитием в последующем артропатии и задержки роста (установлено в токсикологических исследованиях на неполовозрелых особях некоторых видов животных) [35]. В настоящее время большинство клинических данных, включая систематические обзоры, свидетельствуют об отсутствии у фторхинолонов значимого влияния на скелетно-мышечную систему у пациентов педиатрической популяции: редко развиваются артралгии, припухлость в области суставов, нарушение походки, которые носят обратимый характер, самостоятельно проходят после отмены препарата; случаев разрушения хряща у детей не зарегистрировано [36–38]. Во многих странах фторхинолоны разрешено использовать при жизнеугрожающих инфекциях у детей в случае отсутствия более безопасной альтернативы, а также в зависимости от страны по определенным показаниям [39–40]. В России разрешено применение ципрофлоксацина у пациентов детского возраста с 5 лет при муковисцидозе, а также для лечения и профилактики легочной формы сибирской язвы. В клинических рекомендациях «Туберкулез у детей»¹⁷ левофлоксацин и моксифлоксацин рассматриваются как препараты резерва при формах туберкулеза с лекарственной устойчивостью. Отметим, что при назначении фторхинолонов детям следует учитывать, что их безопасность в этой возрастной группе еще недостаточно изучена в связи со значительно более редким использованием и ограничениями для проведения педиатрических клинических исследований [41].

Мы выявили 29 случаев использования левофлоксацина у пациентов детского возраста. После тщательного изучения информации СС 9 случаев применения левофлоксацина были отнесены к off-label назначениям: при туберкулезе ($n=6$), муковисцидозе ($n=2$) и тяжелой внебольничной пневмонии, потребовавшей госпитализации ($n=1$); было учтено, что в СС име-

¹⁶ FDA drug safety communication: FDA advises restricting fluoroquinolone antibiotic use for certain uncomplicated infections; warns about disabling side effects that can occur together [05-12-2016]. <https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/fda-drug-safety-communication-fda-advises-restricting-fluoroquinolone-antibiotic-use-certain>

¹⁷ Туберкулез у детей. Клинические рекомендации. Министерство здравоохранения Российской Федерации; 2022.

лась информация о выявлении полирезистентных штаммов возбудителей, предшествующей неэффективной антибактериальной терапии, и врачи-репортеры самостоятельно указывали о назначении левофлоксацина ребенку «вне инструкции». Как МО, при которых риски превосходят потенциальную пользу, мы расценили 20 (6,0%) случаев: назначение левофлоксацина детям в качестве препаратов первого выбора при бактериальной пневмонии ($n=12$, в том числе пневмония, вызванная *Mycoplasma pneumoniae*, $n=2$), обострении бронхита ($n=3$), гнойном артрите голеностопного сустава ($n=2$), цефалгии ($n=1$) и гипертермии ($n=1$) без указания наличия угрозы жизни ребенку и/или наличия резистентных штаммов возбудителей (в частности резистентных к макролидам *M. pneumoniae*). Еще в 1 СС был описан случайный прием левофлоксацина (5 таблеток по 500 мг) ребенком.

К ошибкам 1-го типа относится также применение нерациональных комбинаций левофлоксацина с другими АБП, таких случаев мы выявили 51 (15,4%). К нерациональным мы отнесли все случаи комбинации левофлоксацина с макролидами ($n=14$) из-за возможного потенцирования удлинения интервала QT и развития тяжелых желудочковых аритмий; комбинации с антисинегнойными АБП (цефтазидим, цефепим, цефепим+сульбактам, амикацин) при нетяжелых инфекциях ($n=8$); комбинации с другими АБП при вирусных инфекциях: вирусная пневмония, коронавирусная инфекция, острая респираторная вирусная инфекция ($n=7$). В 22 случаях одновременное применение левофлоксацина с другими АБП расценено нами как явно избыточное, например с ванкомицином при бактериальном синусите, с линезолидом при бактериурии, с линкомицином при внебольничной пневмонии, с цефтриаксоном или цефотаксимом при пиелонефрите и эндометрите, с фуразидином или фосфомицином при инфекции мочевыводящих путей, хроническом простатите и эпидидимоорхите, с цефтриаксоном при остром тубоотите, с цефтаролином при трофической язве, с метронидазолом при роже.

Доказательные данные о преимуществе комбинированной антибиотикотерапии при большинстве инфекционных процессов отсутствуют [21, 42], в связи с чем рутинное использование такого режима терапии является необоснованным. Традиционно комбинации АБП применяются в определенных ситуациях: 1) для предотвращения развития устойчивости возбудителя к антибиотику (при туберкулезе, эрадикации

H. pylori); 2) при наличии нескольких возбудителей, на которые невозможно эффективно воздействовать одним АБП; 3) для снижения риска летальности при выявлении некоторых резистентных штаммов микроорганизмов (например, карбапенемрезистентных штаммов энтеробактерий или *Acinetobacter* spp.) [43, 44]. При комбинации АБП следует учитывать и их синергизм в отношении НР.

В 2,1% случаев МО ($n=7$) мы выявили выбор неправильной лекарственной формы при применении левофлоксацина: 3 случая назначения левофлоксацина в таблетках для лечения увеита и эндофтальмита (показано использование глазных капель) и по 2 случая длительного, в течение 9–10 сут, внутривенного введения левофлоксацина при лечении в стационаре при внебольничной пневмонии и обострении хронического бронхита (рекомендовано через несколько дней внутривенной инфузии переходить на прием левофлоксацина внутрь в связи с тем, что биодоступность таблетированных форм достигает 99–100%).

МО 2-го типа (выбор дозировки, режима применения, длительности лечения, пути введения левофлоксацина) составили 16,9% ($n=56$) от всех выявленных ошибок. Наибольшее количество МО данного типа – 20 (6,0%) случаев было обусловлено превышением рекомендуемой в ИМП разовой и/или суточной дозы, что в 18 (5,4%) случаях было связано с большей кратностью введения. Так, при лечении пиелонефрита в 6 случаях левофлоксацин вводили внутривенно по 500 мг 2 раза/сут, в 2-х случаях – внутривенно по 1000 мг 1 раз/сут (рекомендуемый режим – 250, 500, 750 мг 1 раз/сут). В двух СС имелась информация о назначении левофлоксацина взрослым (при внебольничной пневмонии и роже) внутривенно в дозе 500 мг 3 раза/сут (рекомендуемый режим – 500 мг 1–2 раза в сутки, соответственно суточная доза – 500 или 1000 мг). Нарушение режима дозирования также выявлено нами в 5 случаях лечения неосложненного цистита, 4 случаях – синусита/гайморита, в 1 случае – обострения хронического бронхита. Применение левофлоксацина в более низких дозах, чем рекомендовано в ИМП, установлено в 5 (1,5%) случаях лечения внебольничной пневмонии у взрослых – по 250 мг 1 раз/сут внутрь (рекомендуемая по данному показанию минимальная суточная доза для приема внутрь – 500 мг).

Известно, что фторхинолоны являются АБП с концентрационнозависимой антимикробной

активностью, то есть наиболее точным предиктором клинической и микробиологической эффективности является отношение $C_{\max}$ (максимальной концентрации препарата в сыворотке крови) или AUC (площади под фармакокинетической кривой «концентрация–время») к МПК (минимальной подавляющей концентрации) >25 – 125 раз. В зависимости от возбудителя данный показатель может варьировать от >30 для *S. pneumoniae* до >125 – 250 (приемлемая активность) и >500 (оптимальная активность) для *S. aureus*, *K. pneumoniae* и *E. coli* [45, 46]. $T_{1/2}$ (период полувыведения) левофлоксацина у взрослых составляет 6–8 ч, что с учетом концентрационнозависимой активности определяет предпочтительное его назначение 1 (реже 2) раза/сут.

В мире на протяжении ряда лет проводились исследования по применению высоких доз левофлоксацина (750 мг 1 раз/сут) коротким курсом (в течение 5 сут) при лечении бактериальной пневмонии, пиелонефрита, осложненной мочевой инфекции в сравнении с традиционным режимом для этих нозологий — по 500 мг/сут в течение 7–10 сут. Была показана сопоставимая эффективность и безопасность обоих режимов, при этом высокодозовый режим имел явные экономические преимущества [47]. В настоящее время прием левофлоксацина коротким курсом в суточной дозе 750 мг рекомендован в ИМП российских производителей, выпускающих таблетки в дозе 750 мг¹⁸.

МО 2-го типа, обусловленные выбором неверного пути введения, выявлены нами в 13 СС (3,9% от всех МО). В ИМП левофлоксацина для лекарственной формы «раствор для инфузий» предусмотрено только внутривенное капельное введение. Указание на внутримышечное (7 СС) и подкожное (4 СС) введение препарата расценивалось нами как МО. Также к МО данного вида мы отнесли 2 случая использования раствора левофлоксацина местно для лечения инфицированной раны.

В настоящее время левофлоксацин наряду с другими фторхинолонами (офлоксацин, моксифлоксацин) широко применяется при лечении туберкулеза. Длительность его применения по данному показанию в соответствии с ИМП не более 90 сут. Однако в клинических рекомендациях «Туберкулез у взрослых»¹⁹ указано, что длительность лечения лекарственно-чувствительного туберкулеза составляет не менее 6 мес., туберкулеза с множественной ле-

карственной устойчивостью — не менее 9 мес., с широкой лекарственной устойчивостью — не менее 18 мес. По решению врачебной комиссии длительность лечения может быть увеличена. В связи с этим 36 выявленных случаев более длительного (от 91 до 634 сут) использования левофлоксацина при туберкулезе мы отнесли к off-label назначениям.

Отметим, что развитие НР в большинстве случаев приводит к отмене подозреваемого препарата, поэтому оценить нарушения длительности лечения, используя метод СС, как правило, не представляется возможным.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В результате проведенного анализа информации СС российской базы данных о НР, в которых в качестве подозреваемого указывался препарат с МНН левофлоксацин, в 32,3% СС были выявлены МО, допущенные при назначении этого препарата. Наибольшее количество МО (38,9%) связано с применением антибиотика при вирусных инфекциях и при отсутствии подтвержденного инфекционного процесса. Весомый вклад в такое нерациональное применение левофлоксацина внесла пандемия COVID-19, во время которой не только в Российской Федерации, но и во многих странах мира было зафиксировано повышенное потребление АБП при одновременном росте числа резистентных штаммов возбудителей бактериальных инфекций.

В 18,1% выявленных случаев МО были связаны с неверным выбором левофлоксацина в качестве препарата первой линии терапии. При выборе конкретного АБП в первую очередь следует руководствоваться информацией в официальной ИМП и в утвержденных Минздравом России клинических рекомендациях по конкретным нозологиям (при наличии). Эффективное и безопасное использование любого ЛП может обеспечить только его назначение по утвержденным показаниям в соответствии с рекомендуемыми дозировками и способом применения, а также соблюдением разделения АБП на препараты первого выбора, альтернативные и резервные.

Клинические аспекты применения фторхинолонов в педиатрической популяции, прежде всего вопросы безопасности, особенности дозирования, требуют дальнейшего изучения. В настоящее время в Российской Федерации левофлоксацин противопоказан детям до 18 лет. В соответствии с утвержденными клиническими

¹⁸ <https://grls.rosminzdrav.ru>

¹⁹ Туберкулез у взрослых. Клинические рекомендации. Министерство здравоохранения Российской Федерации; 2020.

рекомендациями левофлоксацин может назначаться детям off-label только в качестве препаратов второго ряда при резистентных формах туберкулеза. Мы выявили случаи off-label использования левофлоксацина при муковисцидозе, тяжелой левобольшинной пневмонии при отсутствии эффекта от других АБП. Ненадлежащее назначение левофлоксацина пациентам детского возраста установлено нами в 20 случаях, что составило 6% от всех МО.

В 15,4% случаев левофлоксацин использован в нерациональных комбинациях с другими АБП, чаще всего назначение нескольких АБП было избыточным (в частности, при вирусных или нетяжелых инфекциях). Применение нерациональных комбинаций АБП повышает риски развития НР, а также неоправданно завышает стоимость лечения.

Ошибки дозирования и выбора пути введения левофлоксацина были выявлены в 16,5% случаев. Наиболее значимой МО при этом была

большая кратность введения. Учитывая концентрационнозависимую антимикробную активность фторхинолонов, а также относительно длительный T_{1/2} левофлоксацина у взрослых, предпочтительным является однократное введение всей суточной дозы препарата.

Ненадлежащее использование антибиотиков, в том числе МО при назначении фторхинолонов, может привести к серьезным медицинским, социальным и экономическим последствиям. Анализ СС является эффективным способом выявления МО при применении антибиотиков. Поскольку основным типом МО является избыточное использование антибиотиков, первоочередная задача, по нашему мнению, заключается в разработке комплекса мер для предотвращения таких ошибок. Решение данной задачи позволит повысить эффективность и безопасность антибактериальной терапии, замедлить появление новых антибиотикорезистентных штаммов микроорганизмов.

Литература / References

1. Adriaenssens N, Bruyndonckx R, Versporten A, Hens N, Monnet DL, Molenberghs G, et al. Consumption of quinolones in the community, European Union/European Economic Area, 1997–2017. *J Antimicrob Chemother.* 2021;76(12 Suppl 2):iii37–ii44. <https://doi.org/10.1093/jac/dkab176>
2. Нечаева Ю. Обзор продаж антибактериальных препаратов по итогам 9 месяцев 2020 года. *Ремедиум.* 2020;(10):18–21. Nechaeva Yu. Review of antibacterial drug sales for the first 9 months of 2020. *Remedium.* 2020;(10):18–21 (In Russ.). <https://doi.org/10.21518/1561-5936-2020-10-18-21>
3. Barberán J, de la Cuerda A, Tejada González MI, López Aparicio A, Monfort Vinuesa C, Ramos Sánchez A, et al. Safety of fluoroquinolones. *Rev Esp Quimioter.* 2024;37(2):127–33. <https://doi.org/10.37201/req/143.2023>
4. Ellis DE, Hubbard RA, Willis AW, Zuppa AF, Zaozoutis TE, Hennessy S. Comparative neurological safety of fluoroquinolones versus therapeutic alternatives. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2021;30(6):797–805. <https://doi.org/10.1002/pds.5219>
5. Majalekar PP, Shirote PJ. Fluoroquinolones: Blessings or curses. *Curr Drug Targets.* 2020;21(13):1354–70. <https://doi.org/10.2174/1389450121666200621193355>
6. Sharma V, Das R, Mehta DK, Sharma D, Aman S, Khan MU. Quinolone scaffolds as potential drug candidates against infectious microbes: A review. *Mol Divers.* Published online April 29, 2024. <https://doi.org/10.1007/s11030-024-10862-4>
7. Сычев ДА, Остроумова ОД, Кочетков АИ, Переверзев АП, Остроумова ТМ, Клепикова МВ и др. Ошибки применения лекарственных средств как фактор риска развития лекарственно-индуцированных заболеваний. *Фарматека.* 2021;28(11):84–94. Sychev DA, Ostroumova OD, Kochetkov AI, Pereverzev AP, Ostroumova TM, Klepikova MV, et al. Medication errors as a risk factor for drug-induced diseases. *Farmateka.* 2021;28(11):84–94 (In Russ.). <https://doi.org/10.18565/pharmateca.2021.11.84-94>
8. Institute of Medicine (US) Committee on Quality of Health Care in America, Kohn LT, Corrigan JM, Donaldson MS, eds. *To err is human: Building a safer health system.* Washington (DC): National Academies Press (US); 2000.
9. Alghamdi AA, Keers RN, Sutherland A, Ashcroft DM. Prevalence and nature of medication errors and preventable adverse drug events in paediatric and neonatal intensive care settings: A systematic review. *Drug Saf.* 2019;42(12):1423–36. <https://doi.org/10.1007/s40264-019-00856-9>
10. Elliott RA, Camacho E, Jankovic D, Sculpher MJ, Faria R. Economic analysis of the prevalence and clinical and economic burden of medication error in England. *BMJ Qual Saf.* 2021;30(2):96–105. <https://doi.org/10.1136/bmjqs-2019-010206>
11. Pulingam T, Parumasivam T, Gazzali AM, Sulaiman AM, Chee JY, Lakshmanan M, et al. Antimicrobial resistance: Prevalence, economic burden, mechanisms of resistance and strategies to overcome. *Eur J Pharm Sci.* 2022;170:106103. <https://doi.org/10.1016/j.ejps.2021.106103>
12. Tang KWK, Millar BC, Moore JE. Antimicrobial resistance (AMR). *Br J Biomed Sci.* 2023;80:11387. <https://doi.org/10.3389/bjbs.2023.11387>
13. Zahari NIN, Engku Abd Rahman ENS, Irekeola AA, Ahmed N, Rabbaan AA, Alotaibi J, et al. A review of the resistance mechanisms for β-lactams, macrolides and fluoroquinolones among *Streptococcus pneumoniae*. *Medicina (Kaunas).* 2023;59(11):1927. <https://doi.org/10.3390/medicina59111927>
14. Izadi E, Afshan G, Patel RP, Rao VM, Liew KB, Meor Mohd Affandi MMR, et al. Levofloxacin: Insights into antibiotic resistance and product quality. *Front Pharmacol.* 2019;10:881. <https://doi.org/10.3389/fphar.2019.00881>
15. Lautenbach E, Metlay JP, Bilker WB, Edelstein PH, Fishman NO. Association between fluoroquinolone resistance and mortality in *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* infections: The role of inadequate empirical antimicrobial therapy. *Clin Infect Dis.* 2005;41(7):923–9. <https://doi.org/10.1086/432940>
16. Мурашко МА, Пархоменко ДВ, Асецкая ИЛ, Косенко ВВ, Поливанов ВА, Глаголев СВ. Роль и практика фармаконадзора в российском здравоохранении. *Вестник Росздравнадзора.* 2014;(3):54–61. Murashko MA, Parkhomenko DV, Asetsкая IL, Kosenko VV, Polivanov VA, Glagolev SV. The role and practice of pharmacovigilance in Russian healthcare. *Bulletin of Roszdravnadzor.* 2014;(3):54–61 (In Russ.). EDN: SGLZZT
17. Фоминых СГ. Рейтинг врачебных заблуждений при назначении антимикробных средств: ретроспективный анализ экспертной работы врача клинического фармаколога. *Клиническая микробиология и антибактериальная химиотерапия.* 2017;19(1):73–9. Fominykh SG. The rating of medical errors in the use of antimicrobials: Retrospective clinical pharmacological analysis. *Clinical Microbiology and Antimicrobial Chemotherapy.* 2017;19(1):73–9 (In Russ.). EDN: ZHIQCP

18. Спичак ТВ. Лечение внебольничной пневмонии в амбулаторных условиях: учимся на ошибках. *Медицинский совет*. 2019;(11):172–8.
Spichak TV. Treatment of community-acquired pneumonia in the outpatient setting: Learning to fail forward to success. *Medical Council*. 2019;(11):172–8 (In Russ.).
<https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-11-172-178>
19. Рачина СА, Козлов РС, Таточенко ВК, Дудникова ЭВ, Сакулина ИБ, Мальцев СВ и др. Практика лечения острых респираторных инфекций у детей в амбулаторно-поликлинических учреждениях РФ: результаты многоцентрового фармакоэпидемиологического исследования. *Клиническая фармакология и терапия*. 2016;25(2):20–7.
Rachina SA, Kozlov RS, Tatochenko VK, Dudnikova EHV, Sakulina IB, Maltsev SV, et al. Paediatricians approach to prescribing of systemic antimicrobials in outpatient children with upper respiratory tract and ENT infections: Data from multicenter survey. *Clinical Pharmacology and Therapy*. 2016;25(2):20–7 (In Russ.). EDN: [WWWTLT](https://doi.org/10.1016/0235-2990-2019-64-11-12-48-53)
20. Кузьмина АВ, Асецкая ИЛ, Поливанов ВА, Зырянов СК. Медицинские ошибки при применении бета-лактамов антибиотиков: анализ российской базы спонтанных сообщений. *Антибиотики и химиотерапия*. 2019;64(11–12):48–53.
Kuz'mina AV, Asetskaya IL, Polivanov VA, Zyryanov SK. Medication errors associated with beta-lactam antibiotics: Analysis of Russian spontaneous reporting database. *Antibiotics and Chemotherapy*. 2019;64(11–12):48–53 (In Russ.).
<https://doi.org/10.1016/0235-2990-2019-64-11-12-48-53>
21. 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.
Yakovlev SV, Briko NI, Sidorenko SV, Protsenko DN. SCAT (Strategy for the Control of Antimicrobial Therapy) programme in inpatient medical care: Russian clinical guidelines. Moscow: Pero; 2018 (In Russ.).
<https://doi.org/10.17513/np.318>
22. Naranjo CA, Busto U, Sellers EM, Sandor P, Ruiz I, Roberts EA, et al. A method for estimating the probability of adverse drug reactions. *Clin Pharmacol Ther*. 1981;30(2):239–45.
<https://doi.org/10.1038/clpt.1981.154>
23. Basger BJ, Moles RJ, Chen TF. Development of an aggregated system for classifying causes of drug-related problems. *Ann Pharmacother*. 2015;49(4):405–18.
<https://doi.org/10.1177/1060028014568008>
24. Iftikhar S, Sarwar MR, Saqib A, Sarfraz M, Shoaib QU. Antibiotic prescribing practices and errors among hospitalized pediatric patients suffering from acute respiratory tract infections: A multicenter, cross-sectional study in Pakistan. *Medicina (Kaunas)*. 2019;55(2):44.
<https://doi.org/10.3390/medicina55020044>
25. Assiri GA, Shebl NA, Mahmoud MA, Aloudah N, Grant E, Aljadhey H, Sheikh A. What is the epidemiology of medication errors, error-related adverse events and risk factors for errors in adults managed in community care contexts? A systematic review of the international literature. *BMJ Open*. 2018;8(5):e019101.
<https://doi.org/10.1136/bmjopen-2017-019101>
26. Пономарева ЮВ, Пономарева АВ, Стаценко ВИ, Петров ВИ. Рациональная антибактериальная терапия острых респираторных инфекций у детей в амбулаторной практике. *Вестник Волгоградского государственного медицинского университета*. 2020;17(4):3–8.
Ponomareva YuV, Ponomareva AV, Statsenko VI, Petrov VI. Rational antibacterial therapy of acute respiratory infections in children in outpatient practice. *Journal of Volgograd State Medical University*. 2020;17(4):3–8 (In Russ.).
[https://doi.org/10.19163/1994-9480-2020-4\(76\)-3-8](https://doi.org/10.19163/1994-9480-2020-4(76)-3-8)
27. Белькова ЮА, Рачина СА, Козлов РС, Кулешов ВГ, Васильева ИС, Куркова АА и др. Одномоментное многоцентровое исследование использования антибактериальных препаратов в российских стационарах: результаты проекта Global-PPS 2021. *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия*. 2023;25(2):150–8.
Belkova YA, Rachina SA, Kozlov RS, Kuleshov VG, Vasilyeva IS, Kurkova AA, et al. Point prevalence multicenter survey of antimicrobial consumption in Russian hospitals: Results of the Global-PPS 2021. *Clinical Microbiology and Antimicrobial Chemotherapy*. 2023;25(2):150–8 (In Russ.).
<https://doi.org/10.36488/cmacc.2023.2.150-158>
28. Afari-Asiedu S, Oppong FB, Tostmann A, Ali Abdulai M, Boamah-Kaali E, Gyaase S, et al. Determinants of inappropriate antibiotics use in rural central Ghana using a mixed methods approach. *Front Public Health*. 2020;8:90.
<https://doi.org/10.3389/fpubh.2020.00090>
29. Dutcher L, Degnan K, Adu-Gyamfi AB, Lautenbach E, Cressman L, David MZ, et al. Improving outpatient antibiotic prescribing for respiratory tract infections in primary care: A stepped-wedge cluster randomized trial. *Clin Infect Dis*. 2022;74(6):947–56.
<https://doi.org/10.1093/cid/ciab602>
30. Duan L, Liu C, Wang D. The general population's inappropriate behaviors and misunderstanding of antibiotic use in China: A systematic review and meta-analysis. *Antibiotics* (Basel). 2021;10(5):497.
<https://doi.org/10.3390/antibiotics10050497>
31. Гомон ЮМ, Колбин АС, Буданов ДС. Динамика потребления антимикробных препаратов резерва в стационарах России: влияние пандемии COVID-19. *Антибиотики и химиотерапия*. 2023;68(5–6):62–8.
Gomon YuM, Kolbin AS, Budanov DS. Dynamics of reserve antimicrobial drug consumption in Russian hospitals: Impact of the COVID-19 pandemic. *Antibiotics and Chemotherapy*. 2023;68(5–6):62–8 (In Russ.).
<https://doi.org/10.37489/0235-2990-2023-68-5-6-62-68>
32. Langford BJ, So M, Raybardhan S, Leung V, Westwood D, MacFadden DR, et al. Bacterial co-infection and secondary infection in patients with COVID-19: A living rapid review and meta-analysis. *Clin Microbiol Infect*. 2020;26(12):1622–9.
<https://doi.org/10.1016/j.cmi.2020.07.016>
33. Куркова АА, Рачина СА, Козлов РС, Портнягина УС, Палютин ШХ, Решетко ОВ и др. Исследование отпуска антимикробных препаратов аптечными организациями Российской Федерации во время пандемии COVID-19. *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия*. 2023;25(1):84–92.
Kurkova AA, Rachina SA, Kozlov RS, Portnyagina US, Palyutin ShKh, Reshetko OV, et al. Patterns of antimicrobial dispensing in community pharmacies in Russia during the COVID-19 pandemic. *Clinical Microbiology and Antimicrobial Chemotherapy*. 2023;25(1):84–92 (In Russ.).
<https://doi.org/10.36488/cmacc.2023.1.84-92>
34. Ушкалова ЕА, Зырянов СК. Эффективность фторхинолонов при остром синусите, обострении хронического бронхита и неосложненных инфекциях мочевыводящих путей. *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия*. 2017;19(1):25–30.
Ushkalova EA, Zyryanov SK. Fluoroquinolones efficacy in acute sinusitis, acute exacerbation of chronic bronchitis and uncomplicated urinary tract infections. *Clinical Microbiology and Antimicrobial Chemotherapy*. 2017;19(1):25–30 (In Russ.). EDN: [ZHJPZN](https://doi.org/10.1086/516119)
35. Burkhardt JE, Walterspiel JN, Schaad UB. Quinolone arthropathy in animals versus children. *Clin Infect Dis*. 1997;25(5):1196–204.
<https://doi.org/10.1086/516119>
36. Bradley JS, Kauffman RE, Balis DA, Duffy CM, Gerbino PG, Maldonado SD, et al. Assessment of musculoskeletal toxicity 5 years after therapy with levofloxacin. *Pediatrics*. 2014;134(1):e146–e153.
<https://doi.org/10.1542/peds.2013-3636>
37. Wang JG, Cui HR, Hu YS, Tang HB. Assessment of the risk of musculoskeletal adverse events associated with fluoroquinolone use in children: A meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2020;99(34):e21860.
<https://doi.org/10.1097/MD.00000000000021860>
38. Постников СС, Ермилин АЕ, Костылева МН, Грацианская АН. Фторхинолоны в педиатрии: акцент на артротоксичность. *Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского*. 2020;99(4):172–6.
Postnikov SS, Ermilin AE, Kostyleva MN, Gratsianskaya AN. Fluoroquinolones in pediatrics: Emphasis on arthropathy. *Pediatrics. Journal named after G.N. Speransky*. 2020;99(4):172–6 (In Russ.).
<https://doi.org/10.24110/0031-403X-2020-99-4-172-177>
39. Jackson MA, Schutze GE; Committee on Infectious Diseases. The use of systemic and topical fluoroquinolones. *Pediatrics*. 2016;138(5):e20162706.
<https://doi.org/10.1542/peds.2016-2706>
40. Patel K, Goldman JL. Safety concerns surrounding quinolone use in children. *J Clin Pharmacol*. 2016;56(9):1060–75.
<https://doi.org/10.1002/jcph.715>
41. Li S, Chen Z, Huang L, Liu Z, Shi Y, Zhang M, et al. Safety of quinolones in children: A systematic review and meta-analysis. *Paediatr Drugs*. 2022;24(5):447–64.
<https://doi.org/10.1007/s40272-022-00513-2>

42. Paul M, Leibovici L. Combination antimicrobial treatment versus monotherapy: The contribution of meta-analyses. *Infect Dis Clin North Am.* 2009;23(2):277–93.
<https://doi.org/10.1016/j.idc.2009.01.004>
43. Davis K, Greenstein T, Vial Colindres R, Aldridge BB. Leveraging laboratory and clinical studies to design effective antibiotic combination therapy. *Curr Opin Microbiol.* 2021;64:68–75.
<https://doi.org/10.1016/j.mib.2021.09.006>
44. Coates ARM, Hu Y, Holt J, Yeh P. Antibiotic combination therapy against resistant bacterial infections: Synergy, rejuvenation and resistance reduction. *Expert Rev Anti Infect Ther.* 2020;18(1):5–15.
<https://doi.org/10.1080/14787210.2020.1705155>
45. Preston SL, Drusano GL, Berman AL, Fowler CL, Chow AT, Dornseif B, et al. Pharmacodynamics of levofloxacin: A new paradigm for early clinical trials. *JAMA.* 1998;279(2):125–9.
<https://doi.org/10.1001/jama.279.2.125>
46. Lister PD, Sanders CC. Pharmacodynamics of moxifloxacin, levofloxacin and sparfloxacin against *Streptococcus pneumoniae*. *J Antimicrob Chemother.* 2001;47(6):811–8.
<https://doi.org/10.1093/jac/47.6.811>
47. Chen CW, Chen YH, Cheng IL, Lai CC. Comparison of high-dose, short-course levofloxacin treatment vs conventional regimen against acute bacterial infection: Meta-analysis of randomized controlled trials. *Infect Drug Resist.* 2019;12:1353–61.
<https://doi.org/10.2147/IDR.S193483>

Вклад авторов. Все авторы подтверждают соответствие своего авторства критериям ICMJE. Наибольший вклад распределен следующим образом: *И.Л. Асецкая* — анализ данных литературы, анализ и интерпретация результатов, написание и редактирование текста рукописи; *С.К. Зырянов* — разработка концепции исследования, утверждение окончательной версии рукописи для публикации; *К.И. Самсонова* — сбор и анализ данных, проведение расчетов, написание текста рукописи; *О.И. Бутранова* — анализ данных литературы, интерпретация результатов, редактирование текста рукописи; *Е.Н. Терехина* — обработка полученных результатов, участие в написании текста рукописи; *В.А. Поливанов* — концепция и дизайн исследования, анализ данных.

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

Authors' contributions. All the authors confirm that they meet the ICMJE criteria for authorship. The most significant contributions were as follows. *Irina L. Asetskaya* analysed literature data, analysed and interpreted the study results, drafted and edited the manuscript. *Sergey K. Zyryanov* conceptualised the study and approved the final version of the manuscript for publication. *Kristina I. Samsonova* collected and analysed data, carried out calculations, and drafted the manuscript. *Olga I. Butranova* analysed literature data, interpreted the study results, and edited the manuscript. *Elizaveta N. Terekhina* collected and analysed the study results and participated in drafting the manuscript. *Vitaliy A. Polivanov* elaborated the study concept and design and analysed data.

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

ОБ АВТОРАХ / AUTHORS

Асецкая Ирина Львовна, канд. мед. наук, доцент
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6641-7752>

Зырянов Сергей Кенсаринович, д-р мед. наук, профессор
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6348-6867>

Самсонова Кристина Ивановна
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0174-2765>

Бутранова Ольга Игоревна, канд. мед. наук, доцент
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7729-2169>

Терехина Елизавета Николаевна
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1272-8042>

Поливанов Виталий Анатольевич
ORCID: <https://orcid.org/0009-0009-5110-978X>

Irina L. Asetskaya, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6641-7752>

Sergey K. Zyryanov, Dr. Sci. (Med.), Professor
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6348-6867>

Kristina I. Samsonova
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0174-2765>

Olga I. Butranova, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7729-2169>

Elizaveta N. Terekhina
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1272-8042>

Vitaliy A. Polivanov
ORCID: <https://orcid.org/0009-0009-5110-978X>

Поступила 05.06.2024

После доработки 28.07.2024

Принята к публикации 11.09.2024

Online first 04.10.2024

Received 5 June 2024

Revised 28 July 2024

Accepted 11 September 2024

Online first 4 October 2024

УДК 615.065:616.36-004-02:615.9

<https://doi.org/10.30895/2312-7821-2025-447>

Обзор | Review



Диагностика и прогностическая оценка лекарственно-индуцированного поражения печени: каковы возможности в амбулаторных условиях? (Обзор)

Е.В. Ганцгорн^{1,2,✉}, А.В. Божко^{1,2}, С.В. Ярченко²

¹ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Ростовский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Нахичеванский пер., д. 29, г. Ростов-на-Дону, 344022, Российская Федерация

² Государственное бюджетное учреждение Ростовской области «Городская поликлиника № 12» в г. Ростове-на-Дону, ул. Ларина, д. 6, г. Ростов-на-Дону, 344068, Российская Федерация

✉ Ганцгорн Елена Владимировна gantsgorn@inbox.ru

РЕЗЮМЕ

ВВЕДЕНИЕ. Лекарственно-индуцированное поражение печени (ЛИПП) является распространенным осложнением при применении лекарственных препаратов и биологически активных добавок к пище, которое может приводить к жизнеугрожающим последствиям. Выявление признаков поражения печени на раннем этапе может быть затруднено при наличии полипрагмазии, коморбидности, фоновых заболеваний печени у пациента, а также в связи с неправильной трактовкой неспецифической клинической картины нарушений. Обобщение информации о возможностях диагностики и прогностической оценки ЛИПП для врачей амбулаторного звена является актуальным.

ЦЕЛЬ. Обобщение и систематизация информации о факторах риска развития, методах ранней диагностики и прогностической оценки для подготовки рекомендаций по выявлению ЛИПП в амбулаторных условиях.

ОБСУЖДЕНИЕ. Основными факторами риска, способствующими возникновению ЛИПП, являются применение потенциально гепатотоксичных лекарственных препаратов, высокая доза препарата, полипрагмазия, заболевания печени в анамнезе, генетическая предрасположенность. ЛИПП потенциально способно вызвать применение любого лекарственного препарата, но особое значение имеет осведомленность врачей амбулаторного звена о препаратах, наиболее часто индуцирующих данное состояние. При первичном скрининге повреждения печени и определения степени его тяжести необходимы тщательный сбор лекарственного анамнеза и проведение стандартных лабораторных тестов (активность аланиновой трансаминазы, аспарагиновой трансаминазы, щелочной фосфатазы, уровень общего билирубина). В амбулаторных условиях актуальным является использование шкал для выявления причинно-следственной связи между применением лекарственного препарата и развитием нарушений (CIOMS/RUCAM, M&V, DDW–J, Наранжо), а также инструментов для прогностической оценки и оценки степени тяжести ЛИПП (закон Хая). Следует учитывать, что шкала CIOMS/RUCAM подходит при подозрении на гепатоцеллюлярное или холестатическое ЛИПП, шкала M&V адаптирована также для смешанного варианта ЛИПП и позволяет учитывать внепеченочные проявления.

ВЫВОДЫ. Рекомендованный подход, включающий, помимо сбора анамнеза, осмотра, лабораторной и инструментальной диагностики, рутинное использование шкал для выявления причинно-следственной связи между приемом препарата и развитием ЛИПП и прогностической оценки состояния пациента, будет способствовать выявлению поражения печени врачами амбулаторного звена на раннем этапе и быстрому принятию решений о дальнейшем лечении.

© Е.В. Ганцгорн, А.В. Божко, С.В. Ярченко, 2025

Ключевые слова: лекарственно-индуцированное поражение печени; гепатотоксичность; амбулаторное лечение; ранняя диагностика; нежелательная реакция; шкала CIOMS/RUCAM; безопасность фармакотерапии; факторы риска; лекарственный мониторинг

Для цитирования: Ганцгорн Е.В., Божко А.В., Ярченко С.В. Диагностика и прогностическая оценка лекарственно-индуцированного поражения печени: каковы возможности в амбулаторных условиях? (Обзор). *Безопасность и риск фармакотерапии*. 2025;13(1):58–69. <https://doi.org/10.30895/2312-7821-2025-447>

Финансирование. Работа выполнена без спонсорской поддержки.

Потенциальный конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Diagnosis and Prognostic Assessment of Drug-Induced Liver Injury: What Are the Outpatient Options? (Review)

Elena V. Gantsgorn^{1,2,✉}, Andrey V. Bozhko^{1,2}, Svetlana V. Yarchenko²

¹ Rostov State Medical University,
29 Nakhichevansky Ln., Rostov-on-Don 344022, Russian Federation

² Rostov-on-Don City Clinic No. 12,
6 Larin St., Rostov-on-Don 344068, Russian Federation

✉ Elena V. Gantsgorn gantsgorn@inbox.ru

ABSTRACT

INTRODUCTION. Drug-induced liver injury (DILI) is a common and potentially life-threatening complication associated with the use of medicinal products and bioactive dietary supplements. Recognising early signs of liver damage can be challenging for a number of reasons, including polypharmacy, comorbidity, pre-existing liver conditions, and misinterpretation of non-specific clinical manifestations. It is necessary to consolidate information on the diagnostic and prognostic options for DILI that are available to physicians in outpatient settings.

AIM. This study aimed to provide consolidated and systematised information on the risk factors, early diagnosis methods, and prognostic assessment methods for DILI to provide recommendations for DILI identification in outpatient settings.

DISCUSSION. The main risk factors that contribute to the development of DILI are potentially hepatotoxic medicinal products, high doses of medicinal products, polypharmacy, a history of liver disease, and genetic predisposition. Even though DILI can occur with any medicinal product, outpatient physicians should be aware of the medicinal products that are most often associated with this condition. The initial screening for liver injury and the determination of its severity necessitate taking a comprehensive medication history and conducting standard liver function tests (alanine transaminase, aspartate transaminase, alkaline phosphatase, total bilirubin). Tools relevant for outpatient care include scales that help identify the cause-and-effect relationship between a medicinal product and liver damage. These include the Council for International Organisations of Medical Sciences/Roussel Uclaf Causality Assessment Method (CIOMS/RUCAM) scale, the Maria & Victorino scale (M&V), the Digestive Disease Week–Japan (DDW–J) scale, the Naranjo Adverse Drug Reaction Probability Scale). The CIOMS/RUCAM scale is suitable for suspected hepatocellular or cholestatic DILI, and the M&V scale is additionally adapted for mixed DILI and includes points for extrahepatic manifestations. Other relevant tools for outpatient care are those for predicting the severity of DILI (Hy's law).

CONCLUSIONS. Outpatient physicians should adopt an approach that combines medication history collection, physical examination, laboratory investigations, and instrument-based diagnostics with the routine use of scales for establishing causality between a medicinal product and DILI. This approach will help predict the clinical course of DILI at an early stage and make a quick decision on further treatment.

Keywords: drug-induced liver injury; hepatotoxicity; outpatient treatment; early diagnosis; adverse drug reaction; CIOMS/RUCAM scale; safety of pharmacotherapy; risk factors; drug monitoring

For citation: Gantsgorn E.V., Bozhko A.V., Yarchenko S.V. Diagnosis and prognostic assessment of drug-induced liver injury: What are the outpatient options? (Review). *Safety and Risk of Pharmacotherapy*. 2025;13(1):58–69. <https://doi.org/10.30895/2312-7821-2025-447>

Funding. The study was performed without external funding.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Во всем мире лекарственно-индуцированное поражение печени (ЛИПП) является одной из ведущих причин развития острого поражения печени и острого гепатита [1, 2]. Известная ежегодная частота выявления ЛИПП в популяционных исследованиях в Европе колеблется от 2,3 до 19,1 случая на 100 тыс. населения [3, 4]. По оценкам проспективного популяционного исследования, проведенного в Исландии, общая заболеваемость ЛИПП составляет 19 на 100 тыс., а частота острых серьезных повреждений печени, требующих госпитализации, оценивается в 0,7–1 на 100 тыс. населения в год [5]. В России ЛИПП выявляют у 2–5% госпитализированных пациентов на фоне применения противотуберкулезных, антибактериальных, гормональных, гипотензивных, антиаритмических, нестероидных противовоспалительных препаратов, цитостатиков и др. [4].

Ранняя диагностика ЛИПП на амбулаторном уровне затруднительна по многим причинам, основными являются полипрагмазия, коморбидность, фоновые заболевания печени, маскирующие аномальные биохимические показатели крови. Значение имеют и такие факторы, как невозможность полноценно собрать лекарственный анамнез из-за нежелания пациента сообщать врачу обо всех принимаемых ЛС (особенно в случае применения антидепрессантов, ЛС, повышающих потенцию, нейролептиков и др.)¹, а также неправильная трактовка неспецифической клиники ЛИПП. Выявление ЛИПП затрудняют особенности амбулаторного приема, характеризующегося большим потоком пациентов и ограниченным временем для коммуникации между пациентом и специалистом. В таких условиях врач привыкает к наиболее частым причинам обращения за медицинской помощью, что снижает уровень настороженности в отношении других, менее распространенных, но не менее опасных состояний, в том

числе ЛИПП. Однако даже в случае подозрения на ЛИПП установить лекарственный генез поражения печени крайне трудно, учитывая схожесть проявлений при острых и при хронических нарушениях и отсутствие соответствующих однозначных тестов [4]. В связи с этим необходимо обобщение имеющейся актуальной информации о возможностях диагностики и прогностической оценки ЛИПП на амбулаторном приеме.

Цель работы – обобщение и систематизация информации о факторах риска развития, методах ранней диагностики и прогностической оценки для подготовки рекомендаций по выявлению ЛИПП в амбулаторных условиях.

Поиск информации выполняли в открытых источниках научной медицинской литературы в базах данных eLIBRARY.RU, PubMed, Cochrane Library, поисковой системе Google Scholar. Для поиска использовали следующие комбинации ключевых слов и логический оператор SQL: «лекарственно-индуцированное поражение печени» ИЛИ «гепатотоксичность»; «нежелательная лекарственная реакция» ИЛИ «безопасность фармакотерапии», «причинно-следственная связь» ИЛИ «лекарственный мониторинг», «adverse drug reaction» OR «safety of pharmacotherapy», («drug-induced liver injury» OR «hepatotoxicity») AND («cause-and-effect relationship» OR «drug monitoring»). Глубина поиска: 2015–2024 гг. В качестве релевантных источников рассматривали клинические рекомендации, полнотекстовые статьи по результатам клинических исследований, систематические обзоры и метаанализы на русском и английском языках.

ОСНОВНАЯ ЧАСТЬ

Краткие сведения о патогенезе и факторах риска, способствующих развитию ЛИПП

Патогенез ЛИПП подробно описан, он включает несколько звеньев: нарушение гепатоцел-

¹ Лекарственные поражения печени (ЛПП) у взрослых. Клинические рекомендации. Минздрав России; 2022.

люлярных белков-транспортёров, нарушение эвакуации желчи, нарушение регуляторной функции Toll-подобных рецепторов гепатоцитов, иммуновоспалительные реакции [6–8].

На сегодняшний день выделяют три возможных механизма ЛИПП: прямое, опосредованное (идиосинкразическое, ИЛИПП), а также не прямое ЛИПП [6, 7]. Последняя категория была обозначена позже двух первых, и считается, что такой вариант развития ЛИПП связан с усугублением ранее существовавшего хронического заболевания печени (стеатогепатит, стеатоз) за счет вынужденного или неверного назначения ЛС с известным гепатотоксическим действием либо с реактивацией вирусов гепатита В и С ввиду применения иммуносупрессивных ЛС [6]. В отношении пациентов с сопутствующим заболеванием печени, относящихся к группе риска, единственной стратегией раннего выявления ЛИПП является периодический мониторинг биохимических показателей состояния гепатоцитов. Такой контроль безопасности фармакотерапии особенно важен при терапии заведомо гепатотоксичными ЛС [9, 10].

Патогенез прямого ЛИПП связан со строго дозозависимым непосредственным токсическим действием ЛС или его метаболита на гепатоцит, подвергающийся в результате некрозу или апоптозу в течение первых часов или суток с момента приема гепатотоксичного ЛС. Состояние прямого ЛИПП в 80% случаев полностью обратимо при отмене причинного ЛС [2, 11].

ИЛИПП долгое время считались дозозависимой НР, однако в ряде исследований было установлено, что для развития аллергического ЛИПП пороговая доза любого ЛС составляет более 10 мг, а для идиосинкразии – более 50 мг/сут [3, 12, 13]. Такие ЛС, как тетрациклин, такрин, оксипенициллин, могут вызывать ЛИПП, частично зависящие от дозы [14].

Важным механизмом развития данного типа повреждения является гаптенная гипотеза с активацией клеточного и гуморального иммунитета на фоне генетической предрасположенности, роль которой освещена во многих работах и продолжает активно изучаться [15–17]. Такое ЛИПП может сохраняться в течение полугода и прогрессировать вплоть до смерти пациента, несмотря на отмену ЛС.

Описанные вероятные сценарии поражения печени указывают на важную роль таких факторов риска развития ЛИПП, как доза лекарствен-

ного препарата, заболевания печени в анамнезе и генетическая предрасположенность. Генетический фактор сложно учесть без проведения специальных генетических исследований. Но врачам должны насторожить такие факторы, как продолжительность приема ЛС, применение препарата в высокодозовом режиме, негативные изменения состояния после приема нового для пациента препарата, ожирение, а также фоновые заболевания печени, ВИЧ и аутоиммунные заболевания в анамнезе. Роль возраста в развитии ЛИПП до конца не выяснена. В данном вопросе более важное значение имеет другой, характерный в первую очередь для пожилых пациентов фактор риска – полипрагмазия [18]. При развившемся ЛИПП требуется назначение гепатопротекторов, что само по себе усиливает феномен полипрагмазии по типу цепной реакции. С другой стороны, в ряде случаев необходимо назначение заведомо токсичных ЛС в структуре агрессивной схемы лечения (например, в составе полихимиотерапии, при фармакотерапии туберкулеза, системных заболеваниях соединительной ткани). В таких ситуациях обоснованная политерапия обусловлена жизненной необходимостью, и необходима тщательная оценка соотношения «польза–риск» назначенных ЛС клиницистом, в том числе врачом – клиническим фармакологом [17–20].

Лекарственные средства, наиболее часто вызывающие ЛИПП

ЛИПП потенциально способно вызвать любое ЛС, но наибольшее практическое значение имеет осведомленность врачей амбулаторного звена о ЛС, наиболее часто индуцирующих данное состояние. В *таблице 1* представлен перечень таких ЛС в зависимости от патогенетического варианта токсического воздействия на гепатоциты.

Большое значение имеет повышение информированности как специалиста, так и пациента о ЛС, наиболее часто вызывающих ЛИПП. При назначении в амбулаторном режиме ЛС (*табл. 1*) следует регулярно контролировать активность печеночных ферментов. Если подозреваемым является ЛС, которому не свойственна выраженная гепатотоксичность, решающее значение имеют настороженность врача и его алгоритмически выстроенные действия, направленные на установление ЛИПП как диагноза исключения.

Таблица 1. Патогенетическая классификация лекарственных средств, наиболее часто индуцирующих развитие лекарственно-индуцированного поражения печени (цит. по [4, 21] с изм.)**Table 1.** Pathogenetic classification of medicines that most often cause drug-induced liver injury (adapted from [4, 21])

Вариант лекарственно-индуцированного повреждения печени <i>Type of drug-induced liver injury</i>		Лекарственное средство или группа лекарственных средств <i>Medicine or group of medicines</i>
Прямое <i>Direct</i>		Парацетамол, амиодарон, вальпроевая кислота, статины, никотиновая кислота, ацетилсалициловая кислота, препараты для химиотерапии, фиалуридин, метотрексат, растения, содержащие пирролизидиновые алкалоиды, метилдопа <i>Paracetamol (acetaminophen), amiodarone, valproic acid, statins, nicotinic acid, acetylsalicylic acid, chemotherapies, fialuridine, methotrexate, plants containing pyrrolizidine alkaloids, methyl dopa</i>
Идиосинкразическое <i>Idiosyncratic</i>	Без указания типа <i>No type specified</i>	Изониазид, рифампицин, макролиды, фторхинолоны, статины, нестероидные противовоспалительные средства <i>Isoniazid, rifampicin, macrolides, fluoroquinolones, statins, non-steroidal anti-inflammatory drugs</i>
	Холестатическое <i>Cholestatic</i>	Амоксициллин+клавулановая кислота, триметоприм, азатиоприн, эналаприл, метилдопа, комбинированные оральные контрацептивы, глибенкламид <i>Amoxicillin+clavulanic acid, trimethoprim, azathioprine, enalapril, methyl dopa, combined oral contraceptives, glibenclamide</i>
	Гепатоцеллюлярное <i>Hepatocellular</i>	Изониазид, нитрофурантоин, ламотриджин, интерферон-8, ингибиторы фактора некроза опухоли, ингибиторы протонной помпы, эналаприл, флуконазол, метронидазол <i>Isoniazid, nitrofurantoin, lamotrigine, interferon 8, tumour necrosis factor inhibitors, proton-pump inhibitors, enalapril, fluconazole, metronidazole</i>
	Смешанное <i>Mixed</i>	Кларитромицин, фенитоин, карбамазепин, сульфасалазин <i>Clarithromycin, phenytoin, carbamazepine, sulfasalazine</i>
Непрямое <i>Indirect</i>		Азатиоприн, анаболические стероиды, тамоксифен, амиодарон <i>Azathioprine, anabolic steroids, tamoxifen, amiodarone</i>

Таблица составлена авторами / The table is prepared by the authors

Возможности выявления и прогностической оценки ЛИПП в амбулаторных условиях

Обсуждать вероятность наличия у пациента ЛИПП (в том числе при приеме биологически активных добавок к пище) следует, если наблюдается²:

- повышение активности аланиновой трансаминазы (АЛТ) >2 верхних границ нормы (ВГН);
- или повышение уровня связанного билирубина >2 ВГН;
- или сочетание повышения активности аспарагиновой трансаминазы (АСТ), щелочной фосфатазы (ЩФ) и уровня общего билирубина (один из показателей >2 ВГН).

Варианты паренхиматозного повреждения печени дифференцируют в зависимости от изменений биохимических показателей³: гепатоцеллюлярный тип характеризуется повышением активности АЛТ >2 ВГН или соотношение АЛТ/ЩФ ≥5; холестатический тип — ЩФ >2 ВГН или соотношение АЛТ/ЩФ ≤2; смешанный тип —

АЛТ >2 ВГН и ЩФ >2 ВГН, а соотношение АЛТ/ЩФ от 2 до 5.

Для диагностики и прогностической оценки ЛИПП разработаны различные инструменты.

Оценка причинно-следственной связи

Шкала CIOMS/RUCAM (Council for the International Organisation of Medical Sciences / Roussel Uclaf Causality Assessment Method) используется для оценки причинно-следственной связи при ЛИПП⁴ [22], позволяет оценить вероятность поражения печени гепатоцеллюлярного и холестатического типов на основании оценки по 7 критериям. Каждому критерию соответствует определенное количество баллов, которые суммируются, и сумма баллов позволяет интерпретировать каждый рассматриваемый случай. Шкала проста для использования и информативна (чувствительность шкалы — 86%, специфичность — 89%) [10, 18]. Наиболее актуальная версия шкалы RUCAM валидирована в электронном варианте и существует в виде онлайн-калькуля-

² Лекарственные поражения печени (ЛПП) у взрослых. Клинические рекомендации. Минздрав России; 2022.

³ Там же.

⁴ Там же.

тора⁵, позволяющего быстро провести расчеты по результатам опроса пациента и проведенного обследования, использование которого значительно экономит время специалиста.

Наличие причинно-следственной связи между применением препарата и развитием поражения печени по шкале RUCAM оценивают по 7 критериям.

1. Время появления от начала приема лекарственного препарата или биологически активной добавки к пище.

2. Динамика активности АЛТ после прекращения приема лекарственного/растительного препарата (при подозрении на гепатоцеллюлярное ЛИПП), динамика активности ЩФ после прекращения приема лекарственного/растительного препарата (при подозрении на холестатическое ЛИПП) – процентная разница между пиком и верхней границей нормы.

3. Факторы риска (употребление алкоголя, возраст ≥ 55 лет).

4. Сопутствующая терапия лекарственными препаратами или биологически активными добавками к пище.

5. Поиск других причин поражения печени.

6. Есть ли предшествующая информация о гепатотоксичности лекарственного препарата или биологически активной добавки к пище.

7. Появилась ли реакция на преднамеренное повторное воздействие.

Интерпретация результатов: 0 баллов – отсутствие связи между применением лекарственного препарата и поражением печени; 1–2 балла – маловероятная связь; 3–5 баллов – возможная связь; 6–8 баллов – вероятная связь; >9 баллов – определенная или высоковероятная связь.

Основные ограничения и требования по использованию шкалы RUCAM: шкала исключает случаи, когда поражение печени возникло до начала применения ЛС; применима только при остром повреждении печени, а не при существовавшем ранее хроническом заболевании печени; объективная оценка по шкале не выполнима, если ЩФ повышена по причинам, не связанным с печенью; итоговый балл рассчитывается отдельно для каждого совместно применяемого ЛС; конечную причинно-следственную связь следует относить к ЛС с наивысшим баллом, полученным по шкале [23, 24].

С целью улучшения эффективности шкалы RUCAM была разработана шкала M&V (Maria & Victorino System of Causality Assessment in Drug-Induced Liver Injury)⁶, которая позволяет учесть внепеченочные проявления ЛИПП (табл. 2). При прямом сравнении «высоковероятные» в системе RUCAM обычно интерпретируются как эквивалентные «определенным» в системе M&V. Информативность шкалы M&V подтверждена мнением экспертов: при сопоставлении результатов оценки, проведенной с использованием шкалы M&V, с оценками внешних экспертов уровень совпадений составил около 84%. ЛС, присутствующим на рынке более 5 лет и не имеющим документально подтвержденного потенциала гепатотоксичности, присваиваются более низкие баллы [3, 7].

В то же время при проведении дополнительного анализа было обнаружено, что полное соответствие результатов при оценке причинно-следственной связи по шкалам M&V и RUCAM было достигнуто только в 18% случаев. Перечень показателей шкалы M&V и их относительный вес были сформулированы на основе экспертного мнения, а не по результатам всесторонней оценки многих критериев⁷.

Шкала DDW–J (Digestive Disease Week–Japan), предложенная в Японии, представляет собой некоторую модификацию шкалы CIOMS/RUCAM. Данная шкала позволяет учитывать возможные модификации хронологических критериев, вызванные применением сопутствующих ЛС, а также внепеченочные проявления. При оценке вероятности развития ЛИПП используется тест лекарственной стимуляции лимфоцитов *in vitro*. По результатам оценки вероятность причинно-следственной связи между применением ЛС и развитием ЛИПП характеризуется как определенная, вероятная и маловероятная. Шкала DDW–J имеет высокие показатели специфичности и чувствительности (более 90%), однако доступ к ее рутинному использованию ограничен ввиду технической сложности и трудоемкости проведения тестов [17].

Однозначно полезным и нетрудоемким процессом является опрос пациента по стандартной шкале Наранжо, позволяющей выявить наличие причинно-следственной связи между развившейся нежелательной реакцией и применением лекарственного препарата.

⁵ <https://clincasequest.org/rucam-scale/>

⁶ LiverTox: Clinical and Research Information on Drug-Induced Liver Injury. Maria and Victorino (M&V) System of Causality Assessment in Drug Induced Liver Injury. 2012. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK547853/>

⁷ Там же.

Таблица 2. Шкала M&V (Maria & Victorino) для оценки причинно-следственной связи между применением препарата и развитием поражения печени (цит. по данным⁸ с изм.)

Table 2. Maria and Victorino (M&V) System of Causality Assessment in Drug-Induced Liver Injury (adapted from⁸)

Показатель <i>Parameter</i>	Балл <i>Score</i>
1. Временная связь между приемом лекарственного препарата и развитием клинической картины 1. Temporal relationship between the administration of a medicinal product and the onset of clinical manifestations	
A. Время от приема препарата до появления первых клинических или лабораторных проявлений A. Time from the medicinal product administration to the first clinical or laboratory manifestation	
от 4 сут до 8 недель (или менее 4 сут в случае повторного приема) <i>4 days to 8 weeks (or less than 4 days for re-exposure)</i>	3
менее 4 сут или более 8 недель <i>less than 4 days or more than 8 weeks</i>	1
Б. Время от отмены препарата до появления проявлений B. Time from the medicinal product discontinuation to the onset of manifestations	
0–7 сут <i>0 to 7 days</i>	3
от 8 до 15 сут <i>8 to 15 days</i>	0
более 15 сут (за исключением препаратов, длительно присутствующих в организме, например амиодарон) <i>more than 15 days (except for medicinal products that have prolonged persistence in the body after discontinuation (e.g., amiodarone))</i>	–3
В. Время от отмены препарата до нормализации лабораторных показателей C. Time from the medicinal product discontinuation to the normalisation of laboratory values	
менее 6 мес. (холестатическая или смешанная формы) или 2 мес. (гепатоцеллюлярная форма) <i>less than 6 months (cholestatic or mixed forms) or 2 months (hepatocellular form)</i>	3
более 6 мес. (холестатическая или смешанная форма) или 2 мес. (гепатоцеллюлярная форма) <i>more than 6 months (cholestatic or mixed forms) or 2 months (hepatocellular form)</i>	0
2. Исключение альтернативных причин 2. Exclusion of alternative causes	
Вирусный гепатит (HAV, HBV, HCV, CMV, EBV), алкогольная болезнь печени, обструкция желчных протоков, предшествующее заболевание печени, другое (беременность, острая гипотония): использовать подходящие в конкретном случае критерии исключения <i>Viral hepatitis (HAV, HBV, HCV, CMV, and EBV), alcoholic liver disease, biliary obstruction, pre-existing liver disease, other (pregnancy, acute hypotension): use the exclusion criteria considered appropriate in each case</i>	
полное исключение <i>complete exclusion</i>	3
частичное исключение <i>partial exclusion</i>	0
обнаружена возможная альтернативная причина <i>possible alternative cause detected</i>	–1
обнаружена вероятная альтернативная причина <i>probable alternative cause detected</i>	–3
3. Внепеченочные проявления 3. Extrahepatic manifestations	
Сыпь, лихорадка, артралгии, эозинофилия (>6%), цитопения <i>Rash, fever, arthralgias, eosinophilia (>6%), cytopenia</i>	
4 или более проявлений <i>4 or more</i>	3
2 или 3 проявления <i>2 or 3 manifestations</i>	2
1 проявление <i>1 manifestation</i>	1
ни одного проявления <i>none</i>	0

⁸ LiverTox: Clinical and research information on drug-induced liver injury. Maria and Victorino (M&V) System of Causality Assessment in Drug Induced Liver Injury. 2012. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK547853/>

Продолжение таблицы 2
Table 2 (continued)

Показатель <i>Parameter</i>	Балл <i>Score</i>
4. Преднамеренное или случайное повторное воздействие препарата <i>4. Intentional or accidental re-exposure to the medicinal product</i>	
Положительный повторный тест <i>Positive rechallenge test</i>	3
Отрицательный или отсутствующий повторный тест <i>Negative or absent rechallenge test</i>	0
5. Предыдущие сообщения в литературе о случаях поражения печени, связанных с приемом лекарственного препарата <i>5. Previously published reports of drug-induced liver injury associated with the medicinal product</i>	
Имеются <i>Yes</i>	2
Отсутствуют (препараты находятся в обращении в течение 5 лет) <i>No (medicinal products marketed for up to 5 years)</i>	0
Отсутствуют (препараты находятся в обращении более 5 лет) <i>No (medicinal products marketed for more than 5 years)</i>	-3
Интерпретация результатов / Score interpretation До 6 баллов — связь между применением лекарственного препарата и поражением печени исключена / <i><6: causality between the medicinal product and drug-induced liver injury is excluded</i> 6–9 баллов — маловероятная связь / <i>6 to 9: causality is unlikely</i> 10–13 баллов — возможная связь / <i>10 to 13: causality is possible</i> 14–17 баллов — вероятная связь / <i>14 to 17: causality is probable</i> Более 17 баллов — определенная связь / <i>>17: causality is definite</i>	

Таблица адаптирована авторами / The table is adapted by the authors

Связь может быть оценена как сомнительная (0 баллов из 9), возможная (1–4 балла), вероятная (5–8 баллов) и определенная (9 баллов). Опрос пациента по шкале Наранжо является быстрым и нетрудоемким шагом на пути диагностики лекарственно-индуцированного повреждения и выявления ЛС, вызвавшего нарушение, но не имеет специфичности в отношении ЛИПП [24].

Прогностическая оценка

Закон Хая — доступный метод прогностической оценки, представляет собой эмпирическую закономерность, согласно которой у пациента имеется высокий риск летального ЛИПП, если ЛС вызывает гепатоцеллюлярное, а не холестатическое повреждение. В соответствии с законом Хая маркерами тяжелой формы ЛИПП являются:

- 1) гепатоцеллюлярное нарушение, которое обычно проявляется превышением ВГН АЛТ или АСТ в 3 или более раза (иногда и в 5–10 раз);
- 2) превышение ВНГ общего билирубина сыворотки крови в 2 и более раза без застоя желчи (определяется как менее чем 2-кратное превышение ВГН ЩФ) при отсутствии обструкции билиарных путей или синдрома Жильбера;
- 3) отсутствуют иные причины (вирусный гепатит, алкоголизм, ранее выявленное заболевание печени) развития имеющейся лабораторной картины.

Подобная ситуация является маркером тяжелой формы ЛИПП, характеризующегося неблагоприятным

прогнозом и уровнем летальности около 10% [25].

Для большей прогностической ценности закон Хая был модернизирован с повышением специфичности выявления острой печеночной недостаточности на 20%. Это было достигнуто за счет лабораторного контроля не АЛТ в отдельности, а отношения кратности превышения ВГН АЛТ (или АСТ, в зависимости от того, активность какого фермента изначально повышена в большей степени) к кратности превышения ВГН ЩФ. При значении этого отношения равном 5 и более имеется высокий риск развития острой печеночной недостаточности. Данный подход в большей степени применим для случаев гепатоцеллюлярного ЛИПП, поскольку предполагается, что при холестатических случаях риск развития острой печеночной недостаточности гораздо ниже [26].

Подходы к выявлению ЛИПП в амбулаторных условиях

В связи с неспецифической клинической картиной ЛИПП, которая может напоминать практически любую патологию печени, в том числе псевдохирургическую [18, 27], целесообразным является использование следующего диагностического подхода к выявлению ЛИПП и дальнейшей маршрутизации пациентов:

1. Сбор жалоб и анамнеза, в том числе информации о принимаемых ЛС, с последующей

оценкой их гепатотоксичного потенциала по базе LiverTox⁹.

2. Врачебный осмотр (цвет кожных покровов, склер, размеры печени, наличие кожной сыпи, проведение проб на симптом раздражения брюшины).

3. Лабораторная и инструментальная диагностика с целью исключения поражения печени нелекарственного генеза (рис. 1).

4. Установление причинно-следственной связи между приемом препарата и развитием ЛИПП с использованием шкалы CIOMS/RUCAM является обязательным в соответствии с клиническими рекомендациями¹⁰, а также M&V, DDW–J, Наранжо.

5. Оценка функционального статуса печени по классификации Чайлда–Пью¹¹ для случаев с известным фоновым циррозом печени.

6. Прогностическая оценка с помощью закона Хая.

7. Вывод об исключении ЛИПП или установка диагноза ЛИПП (с включением в него наименования ЛС, применение которого вызвало поражение печени), клинического варианта ЛИПП, формы (острое или хроническое), показателя по шкале RUCAM и степени тяжести ЛИПП (табл. 3) [16, 28].

8. Незамедлительная отмена ЛС с назначением соответствующего лечения согласно клиническим рекомендациям¹². Лечение в амбулаторных условиях проводят при ЛИПП легкой и умеренной степени тяжести.

Критериями, усиливающими подозрение на лекарственный генез поражения печени, являются: аллергическая реакция на ЛС в анамнезе, улучшение или ухудшение состояния пациента после отмены или непредвиденного повторного приема ЛС соответственно, высокий балл по шкале RUCAM. Врач не должен пренебрегать контролем безопасности применения заведомо гепатотоксичных ЛС, а в случае отклонения от нормы биохимических показателей для оценки функции печени важны своевременные последовательные действия по выявлению этиологии [30, 31].

Использование диагностических шкал и прогностических инструментов, описанных выше, в практике специалиста амбулаторного звена может быть затруднено ввиду ограниченного времени приема пациента, а также возможно-

стей конкретного медицинского учреждения (как лабораторного, так и инструментального оснащения). В то же время при проведении оценки по той или иной шкале необходим однозначный ответ на вопрос о наличии сопутствующих заболеваний печени, поэтому неполное обследование пациента может повлиять на количество баллов и стать причиной получения некорректного результата. Врачам следует учитывать, что при наличии внепеченочных проявлений наиболее информативной среди рассмотренных шкал будет шкала M&V, а в сомнительных ситуациях следует прибегать к помощи врачей — клинических фармакологов.

Необходимо подчеркнуть, что оценка тяжести ЛИПП и прогноз его течения определяют дальнейшее ведение пациента. При тяжелом течении ЛИПП с развитием печеночно-клеточной недостаточности, выраженной клинической симптоматикой (рвота, обезвоживание, кровотечения, признаки печеночной энцефалопатии), с неблагоприятным прогнозом показана госпитализация пациента [18, 21].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

ЛИПП — диагноз исключения, возможность постановки которого в амбулаторных условиях в значительной степени определяется способностью специалиста к доверительной коммуникации с пациентом для получения необходимых анамнестических данных. Прогноз течения и исхода ЛИПП зависит от его ранней диагностики, что возможно лишь при высокой клинической настороженности. Для быстрого принятия решения врачу необходимо знать факторы риска развития ЛИПП, а также ЛС, наиболее часто его вызывающие. При неоднозначных ситуациях дифференциальная диагностика становится единственным способом подтвердить наличие ЛИПП.

Действующие клинические рекомендации и практические руководства подчеркивают, что в большинстве случаев наблюдение и лечение пациентов с ЛИПП проводится в амбулаторных условиях, а госпитализация показана при неясных случаях ЛИПП, требующих дополнительных диагностических исследований, и при ЛИПП тяжелой формы. Учитывая, что ЛИПП — диагноз исключения, словосочетание «неясный случай» невозможно интерпре-

⁹ <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK547852/>

¹⁰ Лекарственные поражения печени (ЛПП) у взрослых. Клинические рекомендации. Минздрав России; 2022.

¹¹ Там же.

¹² Там же.

Аутоиммунный гепатит Общий белок и его фракции, IgG, антинуклеарный фактор, анти-SMA, анти-LKM-1, анти-SLA Autoimmune hepatitis Total protein and its fractions, IgG, antinuclear factor, anti-SMA, anti-LKM-1, anti-SLA	Острый вирусный гепатит анти-HAV-IgM, анти-HCV, HCV-PHK, HBsAg, анти-HDV, HBV-ДНК, анти-HEV-IgM, анти-HEV-IgG, HEV-PHK; анти-CMV-IgM, анти-CMV-IgG; анти-EBV-IgM, анти-EBV-IgG; анти-HSV-IgM, анти-HSV-IgG; анти-VZV-IgM, анти-VZV-IgG Acute viral hepatitis anti-HAV IgM, anti-HCV, HCV RNA, HBsAg, anti-HDV, HBV DNA, anti-HEV IgM, anti-HEV IgG, HEV RNA; anti-CMV IgM, anti-CMV IgG; anti-EBV IgM, anti-EBV IgG; anti-HSV IgM, anti-HSV IgG; anti-VZV IgM, anti-VZV IgG	Болезнь Вильсона Сывороточный церулоплазмин, суточная экскреция меди, осмотр офтальмолога Wilson's disease Serum caeruloplasmin, daily copper excretion, ophthalmologist examination	Первичный билиарный холангит Антинуклеарный фактор, антитела к митохондриальным антигенам Primary biliary cholangitis Antinuclear factor, antimitochondrial antibodies
Желчнокаменная болезнь Ультразвуковое исследование брюшной полости, магнитно-резонансная (МР) или компьютерная томографическая (КТ) холангиография, эндоскопическая ретроградная холангиография Gallstone disease Abdominal ultrasonography, magnetic resonance (MR) or computed tomography (CT) cholangiography, endoscopic retrograde cholangiography	Синдром Бадда-Киари Цветная доплеровская сонография, КТ (МР)-ангиография Budd-Chiari syndrome Colour Doppler sonography, CT (MR) angiography	Онкологические процессы Ультразвуковое исследование брюшной полости, МР (КТ)-томография и холангиография Cancerous processes Abdominal ultrasonography, MR (CT) tomography and cholangiography	Первичный склерозирующий холангит МР-холангиография Primary sclerosing cholangitis MR cholangiography

Рисунок подготовлен авторами по данным клинических рекомендаций¹³ / The figure is prepared by the authors using clinical recommendations¹³

Рис. 1. Основные исследования для дифференциальной диагностики лекарственного поражения печени. CMV — цитомегаловирус; EBV — вируса Эпштейна–Барр; HSV — вирус простого герпеса; HEV — вирус гепатита E; HAV — вирус гепатита A; HBV — вирус гепатита B; HCV — вирус гепатита C; HDV — вирус гепатита D; HBsAg — поверхностный антиген вируса гепатита B; VZV — вирус *Varicella-zoster* (ветряной оспы и опоясывающего лишая); анти-SMA — антитела к гладким мышцам; анти-LKM-1 — антитела к почечно-печеночным микросомам, тип 1; анти-SLA — антитела к растворимому печеночному антигену

Fig. 1. Basic tests used in the differential diagnosis of drug-induced liver injury. CMV, cytomegalovirus; EBV, Epstein-Barr virus; HSV, herpes simplex virus; HEV, hepatitis E virus; HAV, hepatitis A virus; HBV, hepatitis B virus; HCV, hepatitis C virus; HDV, hepatitis D virus; HbsAg, hepatitis B virus surface antigen; VZV, *Varicella-zoster* virus (varicella and herpes zoster); anti-SMA, anti-smooth muscle antibodies; anti-LKM-1, antibodies to liver and kidney microsomes, type 1; anti-SLA, antibodies to soluble liver antigen

тировать однозначно, и решающее значение в правильном ведении пациента все же имеет исключение других этиологий, повреждающих печень.

В амбулаторных условиях может отсутствовать возможность проведения в краткие сроки лабораторно-инструментального исследования пациента в полном объеме. Поэтому актуальным является рутинное использование шкал для оценки причинно-следственной связи между применением ЛС и развитием повреждения печени, а также шкал прогностической оценки и оценки степени тяжести ЛИПП. Следует учитывать специфику этих диагностических инструментов: шкала RUCAM подходит при подозрении на гепатоцеллюлярное холестатическое/смешанное ЛИПП, тогда как при наличии внепеченочных проявлений информативней окажется

шкала M&V. Прогностические шкалы позволяют оценить тяжесть состояния пациента и определить дальнейшую маршрутизацию пациента.

Ограниченное взаимодействие «врач — амбулаторный пациент» является фактором, затрудняющим раннее выявление ЛИПП вне стационара. Ключом к решению данной проблемы являются повышение информированности как специалиста, так и пациента о ЛС, наиболее часто вызывающих ЛИПП, а также настороженности по поводу возможности идиосинкратической альтерации печени при применении любого ЛС. Осуществление этих мер, по нашему мнению, будет способствовать раннему выявлению ЛИПП, что имеет важнейшее прогностическое значение для пациента.

¹³ Лекарственные поражения печени (ЛПП) у взрослых. Клинические рекомендации. Минздрав России; 2022.

Таблица 3. Классификация лекарственно-индуцированного поражения печени по степени тяжести (по Drug-Induced Liver Injury Network, DILIN [16, 29])**Table 3.** Drug-induced liver injury classification by severity (based on Drug-Induced Liver Injury Network, DILIN [16, 29])

Категория <i>Category</i>	Степень тяжести <i>Severity</i>	Критерии диагностики <i>Diagnostic criteria</i>
1	Легкая <i>Mild</i>	Повышение активности АЛТ и/или ЩФ, при этом уровень ОБ <42 мкмоль/л и МНО <1,5 <i>Elevated ALT/ALP, total bilirubin <42 μmol/L, and INR <1.5</i>
2	Умеренная <i>Moderate</i>	Повышение активности АЛТ и/или ЩФ, при этом уровень ОБ >42 мкмоль/л и МНО >1,5 <i>Elevated ALT/ALP, total bilirubin >42 μmol/L, and INR >1.5</i>
3	Тяжелая <i>Severe</i>	Повышение активности АЛТ, ЩФ, уровня ОБ или МНО, госпитализация в связи с развитием ЛИПП (продление существовавшей госпитализации из-за ЛИПП). Повышение активности АЛТ и/или ЩФ, уровня ОБ >42 мкмоль/л и есть одно из следующего: · печеночная недостаточность (МНО >1,5, асцит или энцефалопатия), · отказ другого органа (почек или легких) вследствие ЛИПП <i>Elevated ALT, ALP, total bilirubin, or INR, hospitalisation (hospitalisation extension) due to DILI.</i> <i>Elevated ALT/ALP, total bilirubin >42 μmol/L, and one of the following:</i> · <i>liver failure (INR >1.5, ascites, or encephalopathy),</i> · <i>other organ (kidney or lung) failure due to DILI</i>
4	Фатальная или требующая трансплантации <i>Fatal or requiring transplantation</i>	Летальный исход или трансплантация печени <i>Death or liver transplantation</i>

Таблица составлена авторами / The table is prepared by the authors

Примечание. АЛТ — аланиновая трансаминаза; ЩФ — щелочная фосфатаза; ОБ — общий билирубин; МНО — международное нормализованное отношение; ЛИПП — лекарственно-индуцированное поражение печени.

Note. ALT, alanine transaminase; ALP, alkaline phosphatase; INR, international normalised ratio; DILI, drug-induced liver injury.

Литература / References

- Коренская ЕГ, Парамонова ОВ. Лекарственные поражения печени — одна из важных проблем у коморбидного пациента. *Consilium Medicum*. 2019;21(8):78–83. Korenskaya EG, Paramonova OV. Drug-induced liver injury is one of the important problems in the comorbid patient. *Consilium Medicum*. 2019;21(8):78–83 (In Russ.). <https://doi.org/10.26442/20751753.2019.8.190355>
- European Association for the Study of the Liver. EASL clinical practice guidelines: Drug-induced liver injury. *J Hepatol*. 2019;70(6):1222–61. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2019.02.014>
- Devarbhavi H, Asrani SK, Arab JP, Nartey YA, Pose E, Kamath PS. Global burden of liver disease: 2023 update. *J Hepatol*. 2023;79(2):516–37. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2023.03.017>
- Маев ИВ, Полунина ТЕ. Лекарственные повреждения печени: диагноз исключения. *Терапевтический архив*. 2023;95(8):611–20. Maev IV, Polunina TE. Drug-induced liver injury: Diagnosis of exclusion. *Therapeutic Archive*. 2023;95(8):611–20 (In Russ.). <https://doi.org/10.26442/00403660.2023.08.202329>
- Aithal GP, Kulkarni AV. Drug-induced liver injury. *Medicine*. 2023;51(5):342–6. <https://doi.org/10.1016/j.mpmed.2023.02.006>
- 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/NEJMr1816149>
- Nedashkivskiy SM. Drug-induced liver damage: Principles of diagnosis, pathological changes and approaches to treatment. *Emergency Medicine*. 2019;97(2):63–70. <https://doi.org/10.22141/2224-0586.2.97.2019.161644>
- Jee A, Sernoskie SC, Uetrecht J. Idiosyncratic drug-induced liver injury: Mechanistic and clinical challenges. *Int J Mol Sci*. 2021;22(6):2954. <https://doi.org/10.3390/ijms22062954>
- Kwon J, Kim S, Yoo H, Lee E. Nimesulide-induced hepatotoxicity: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2019;14(1):e0209264. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0209264>
- Ниёзова ШХ. Гепатотоксический синдром на фоне полихимио-терапии солидных опухолей и современные возможности его коррекции (обзор литературы). *Вестник науки и образования*. 2019;(17):73–6. Niyozova ShH. Hepatotoxic syndrome in the background of polychemotherapy of solid tumors and modern opportunities of its correction (literature review). *Journal of Science and Education*. 2019;(17):73–6 (In Russ.). <https://doi.org/10.24411/2312-8089-2019-11704>
- Мехтиев СН, Зиновьева СН, Мехтиева ОА. Лекарственные поражения печени при многокомпонентной терапии коморбидных состояний. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2015;6(118):71–7. Mehdiyev SN, Zinovieva SN, Mehdiyeva OA. Drug-induced liver damage in multicomponent therapy of comorbid conditions. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2015;6(118):71–7 (In Russ.). EDN: UHYNNMN
- Björnsson ES, Bergmann OM, Björnsson HK, Kvaran RB, Olafsson S. Incidence, presentation and outcomes in patients with drug-induced liver injury in the general population of Iceland. *Gastroenterology*. 2013;144(7):1419–25. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2013.02.006>
- Lancaster EM, Hiatt JR, Zarrinpar A. Acetaminophen hepatotoxicity: An updated review. *Arch Toxicol*. 2015;89(2):193–9. <https://doi.org/10.1007/s00204-014-1432-2>
- Байкова ИЕ, Никитин ИГ. Лекарственное поражение печени. *РМЖ*. 2009;1:4–10. Baykova IE, Nikitin IG. Drug-induced liver injuries. *RMJ*. 2009;1:4–10 (In Russ.).
- Безвуляк ЕИ, Башарин ВА, Епифанцев АВ, Куценко ВП, Селиверстов ПВ. Возможности профилактики токсического лекарственно-индуцированного поражения печени при химиотерапии онкологических заболеваний. *Медицинский совет*. 2020;(5):42–9. Bezvulyak EI, Basharin VA, Epifantsev AV, Kutsenko VP, Seliverstov PV. Prevention options of toxic drug-induced liver disease in patients with chemotherapy of oncological diseases. *Medical Council*. 2020;(5):42–9 (In Russ.). <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2020-5-42-49>
- Aithal GP, Nicoletti P, Björnsson E. HLA*33:01 is strongly associated with drug-induced liver injury (DILI) due to terbinafine and seve-

- ral other unrelated compounds. *Hepatology*. 2015;65(1):325–26. <https://doi.org/10.1002/hep.28203>
17. Sandhu N, Navarro V. Drug-induced liver injury in GI practice. *Hepatology Commun*. 2020;4(5):631–45. <https://doi.org/10.1002/hep.4.1503>
 18. Лазебник ЛБ, Голованова ЕВ, Хлынова ОВ, Алексеенко СА, Арямкина ОЛ, Бакулин ИГ и др. Лекарственные поражения печени (ЛИПП) у взрослых. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2020;174(2):29–54.
 19. Lazebnik LB, Golovanova EV, Hlynova OV, Alekseenko SA, Aryamkina OI, Bakulin IG et al. Medicinal liver damage in adults. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2020;174(2):29–54 (In Russ.). <https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-174-2-29-54>
 20. Yu YC, Mao YM, Chen CW, Chen JJ, Chen J, Cong WM, et al. CSH guidelines for the diagnosis and treatment of drug-induced liver injury. *Hepatology*. 2017;11(3):221–41. <https://doi.org/10.1007/s12072-017-9793-2>
 21. Yang WN, Pang LL, Zhou JY, Qiu YW, Miao L, Wang SY, et al. Single-nucleotide polymorphisms of HLA and *Polygonum multiflorum*-induced liver injury in the Han Chinese population. *World J Gastroenterol*. 2020;26(12):1329–39. <https://doi.org/10.3748/wjg.v26.i12.1329>
 22. Яковенко ЭП, Агафонова НА, Яковенко АВ, Иванов АН, Ковтун АВ. Патогенетический подход к выбору гепатопротекторов в терапии лекарственно-индуцированных поражений печени. *Лечебное дело*. 2017;(2):34–40.
 23. Yakovenko EP, Agafonova NA, Yakovenko AV, Ivanov AN, Kovtun AV. Pathogenetic approach to hepatoprotective therapy of drug-induced liver injury. *Lechebnoe Delo*. 2017;(2):34–40 (In Russ.). EDN: YZKMZN
 24. Danan G, Teschke R. RUCAM in drug and herb induced liver injury: The update. *Int J Mol Sci*. 2015;17(1):14. <https://doi.org/10.3390/ijms17010014>
 25. Буеверов АО. Лекарственные поражения печени: проблема, не теряющая актуальности. *Доктор.Ру*. 2016;2(119):57–64.
 26. Bueverov AO. Drug-induced liver injury: Still challenging issue. *Droctor.Ru*. 2016;2(119):57–64 (In Russ.). EDN: TZYLI
 27. Ortega-Alonso A, Stephens C, Lucena MI, Andrade RJ. Case characterization, clinical features and risk factors in drug-induced liver injury. *Int Mol Sci*. 2016;17(5):714. <https://doi.org/10.3390/ijms17050714>
 28. Суханов ДС, Тимофеев ЕВ, Алексеева ЮС, Азовцев ДЮ. Лекарственные поражения печени при туберкулезе. Механизмы развития и методы диагностики. *Juvenis Scientia*. 2023;1(9):24–42.
 29. Sukhanov DS, Timofeev EV, Alekseeva YuS, Azovtsev DYU. Drug-induced liver injury in tuberculosis: Mechanisms of development and diagnostic methods. *Juvenis Scientia*. 2023;1(9):24–42 (In Russ.). <https://doi.org/10.32415/jscientia.2023.9.1.24-42>
 30. Robles-Díaz M, Lucena MI, Kaplowitz N, Stephens C, Medina-Cáliz I, González-Jiménez A et al. Use of Hy's law and a new composite algorithm to predict acute liver failure in patients with drug-induced liver injury. *Gastroenterology*. 2014;147(1):109–118.e5. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2014.03.050>
 31. Губергриц НБ, Беляева НВ, Ключков АЮ. Лекарственное поражение печени: от патогенеза к лечению. *Вестник клуба панкреатологов*. 2020;46(1):72–80.
 32. Gubergric NB, Belyaeva NV, Klochkov AYU. Drug-induced liver injury: From pathogenesis to treatment. *Herald of Pancreatic Club*. 2020;46(1):72–80 (In Russ.). EDN: HUVKED
 33. Pessayre D, Larrey D. Drug-induced liver injury. In: Rodés J, Benhamou J-P, Blei A, Reichen J, Rizzetto M, eds. *Textbook of hepatology: From basic science to clinical practice*. Blackwell Publishing; 2007. P. 1211–77. <https://doi.org/10.1002/9780470691861.ch14a>
 34. Aithal GP, Watkins PB, Andrade RJ, Larrey D, Molokhia M, Takikawa H, et al. Case definition and phenotype standardization in drug-induced liver injury. *Clin Pharmacol Ther*. 2011;89(6):806–15. <https://doi.org/10.1038/clpt.2011.58>
 35. Ганцгорн ЕВ, Арчакова МА, Манвелян РМ, Малеев ИМ, Антонян БГ, Дзангиев ИИ и др. Клинический случай карбамазепин-индуцированного гепатита. *Экспериментальная и клиническая фармакология*. 2024;87(1):21–4.
 36. Gantsgorn EV, Archakova MA, Manvelyan RM, Malleev IM, Antonyan BG, Dzangiev II, et al. A clinical case of carbamazepine-induced hepatitis. *Experimental and Clinical Pharmacology*. 2024;87(1):21–4 (In Russ.). <https://doi.org/10.30906/0869-2092-2024-87-01-21-24>
 37. Мазеркина ИА. Идиосинкратическая лекарственная гепатотоксичность — от патогенеза к снижению риска. *Безопасность и риск фармакотерапии*. 2023;11(2):204–14.
 38. Mazerkina IA. Idiosyncratic drug-induced liver injury: From pathogenesis to risk reduction. *Safety and Risk of Pharmacotherapy*. 2023;11(2):204–14 (In Russ.). <https://doi.org/10.30895/2312-7821-2023-11-2-204-214>

Вклад авторов. Все авторы подтверждают соответствие своего авторства критериям ICMJE. Наибольший вклад распределен следующим образом: *Е.В. Ганцгорн* — концепция исследования, сбор и анализ данных литературы, написание и редактирование текста рукописи; *А.В. Божко* — концепция исследования, сбор и анализ данных литературы, критический пересмотр содержания рукописи; *С.В. Ярченко* — сбор и анализ данных литературы, редактирование текста рукописи.

Authors' contributions. All the authors confirm that they meet the ICMJE criteria for authorship. The most significant contributions were as follows. *Elena V. Gantsgorn* conceptualised the study, collected and analysed literature, drafted and edited the manuscript. *Andrey V. Bozhko* conceptualised the study, collected and analysed literature, and critically revised the manuscript. *Svetlana V. Yarchenko* collected and analysed literature, edited the manuscript.

ОБ АВТОРАХ / AUTHORS

Ганцгорн Елена Владимировна, канд. мед. наук, доцент

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0627-8372>

Божко Андрей Викторович, канд. мед. наук

ORCID: <https://orcid.org/0009-0001-4892-7679>

Ярченко Светлана Вячеславовна

ORCID: <https://orcid.org/0009-0004-5725-114X>

Elena V. Gantsgorn, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0627-8372>

Andrey V. Bozhko, Cand. Sci. (Med.)

ORCID: <https://orcid.org/0009-0001-4892-7679>

Svetlana V. Yarchenko

ORCID: <https://orcid.org/0009-0004-5725-114X>

Поступила 05.07.2024

После доработки 24.10.2024

Принята к публикации 06.12.2024

Online first 10.02.2025

Received 5 July 2024

Revised 24 October 2024

Accepted 6 December 2024

Online first 10 February 2025

УДК: 616.065:615.214.21:616.858-008.6
<https://doi.org/10.30895/2312-7821-2024-418>

Оригинальная статья | Original article



Антипсихотик-индуцированный паркинсонизм: шкала оценки риска и алгоритм персонализированной диагностики

Н.А. Шнайдер[✉], Е.Э. Вайман, Р.Ф. Насырова

Институт персонализированной психиатрии и неврологии, Центр общего пользования, Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии им. В.М. Бехтерева, ул. Бехтерева, д. 3, Санкт-Петербург, 192019, Российская Федерация

✉ Шнайдер Наталья Алексеевна naschnaider@yandex.ru

РЕЗЮМЕ

ВВЕДЕНИЕ. Антипсихотик-индуцированный паркинсонизм (АИП) — неврологическая нежелательная реакция со стороны экстрапирамидной системы, возникающая на фоне приема антипсихотиков (АП), которая относится к несерьезным нежелательным реакциям. Однако при развитии АИП у пациентов с расстройствами шизофренического спектра значительно снижается качество жизни, поэтому актуальной задачей является ранняя диагностика и своевременная коррекция АИП.

ЦЕЛЬ. Разработать шкалу оценки риска и персонализированный алгоритм диагностики АИП как наиболее распространенной и клинически значимой неврологической нежелательной реакции у пациентов с расстройствами шизофренического спектра.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ. Проведен анализ модифицируемых и немодифицируемых факторов риска развития АИП, шкал и опросников, которые используются для диагностики АИП, а также методов лабораторной диагностики АИП на основе информации из полнотекстовых публикаций на русском и английском языках, размещенных в базах данных eLIBRARY.RU, PubMed, Springer, ClinicalKey, Google Scholar. Предварительно выполнена сравнительная оценка эффективности использования валидных шкал риска развития АИП: шкала Симпсона–Ангуса (Simpson–Angus Scale, SAS), шкала оценки экстрапирамидных симптомов (Extrapyramidal Symptom Rating Scale, EPRS), унифицируемая шкала оценки болезни Паркинсона (Unified Parkinson's Disease Rating Scale, UPDRS), шкала Хэн и Яра (H&Y Scale), рейтинговая шкала Д.Д. Вебстера (Webster Scale), рейтинговая шкала оценки паркинсонизма R.H. Mindham (Mindham Scale). Учтены такие характеристики, как продолжительность тестирования, степень достоверности оценки клинических проявлений АИП, возможность оценки факторов риска (предикторов) АИП, возможность оценки скорости развития АИП. Полученные результаты легли в основу разработки авторского рискометра АИП и алгоритма диагностики.

РЕЗУЛЬТАТЫ. Разработана авторская шкала диагностики и прогнозирования развития АИП, позволяющая оценить риск развития АИП. Для пациентов, имеющих высокий и средний риск развития АИП, определены направления персонализированной тактики ведения пациента. Представлен алгоритм диагностики АИП у пациентов с расстройствами шизофренического спектра в двух вариациях: с использованием прореактивного и реактивного фармакогенетического тестирования. Показано, что прореактивное фармакогенетическое тестирование позволяет определить риск развития АИП у пациента до применения основной терапии.

ВЫВОДЫ. Использование разработанной шкалы оценки риска и алгоритмов диагностики АИП может быть актуальным для практикующих неврологов, психиатров и клинических фармакологов. Разработка и внедрение в реальную клиническую практику новых инструментов для оценки риска, профилактики и диагностики АИП как наиболее распространенной неврологической нежелательной реакции при применении антипсихотических препаратов может обеспечить повышение качества лечебно-профилактической помощи пациентам с рассматриваемыми психическими расстройствами.

© Н.А. Шнайдер, Е.Э. Вайман, Р.Ф. Насырова, 2024

Ключевые слова: антипсихотики; шизофрения; антипсихотик-индуцированный паркинсонизм; нежелательные реакции; алгоритм диагностики; ранняя диагностика; факторы риска; рискометр; терапевтический лекарственный мониторинг; гомованилиновая кислота; фармакогенетическое тестирование

Для цитирования: Шнайдер Н.А., Вайман Е.Э., Насырова Р.Ф. Антипсихотик-индуцированный паркинсонизм: шкала оценки риска и алгоритм персонализированной диагностики. *Безопасность и риск фармакотерапии*. 2025;13(1):70–85. <https://doi.org/10.30895/2312-7821-2024-418>

Финансирование. Исследование выполнено в рамках государственного задания Национального медицинского исследовательского центра психиатрии и неврологии им. В.М. Бехтерева Министерства здравоохранения Российской Федерации (XSOZ 2024 0012).

Потенциальный конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Antipsychotic-Induced Parkinsonism: A Risk Assessment Scale and Personalised Diagnosis Algorithm

Natalia A. Shnayder✉, Elena E. Vaiman, Regina F. Nasyrova

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

✉ Natalia A. Shnayder naschnaider@yandex.ru

ABSTRACT

INTRODUCTION. Antipsychotic-induced parkinsonism (AIP) is an extrapyramidal adverse drug reaction (ADR) associated with antipsychotics (APs). Despite its classification as a non-serious ADR, AIP significantly decreases the quality of life in patients with schizophrenia spectrum disorders, which makes early diagnosis and timely management of AIP an urgent issue.

AIM. This study aimed to develop a risk assessment scale and a personalised diagnostic algorithm for AIP as the most common and clinically significant neurological ADR in patients with schizophrenia spectrum disorders.

MATERIALS AND METHODS. The authors analysed modifiable and non-modifiable risk factors for AIP, as well as rating scales, questionnaires, and laboratory testing methods to diagnose the condition. The analysis was based on full-text publications in Russian or in English sourced from the eLIBRARY.RU, PubMed, Springer, ClinicalKey, and Google Scholar databases. As a preliminary step, the authors compared the effectiveness of validated AIP risk assessment scales, including the Simpson–Angus Scale (SAS), the Extrapyramidal Symptom Rating Scale (ESRS), the Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS), the Hoehn and Yahr scale (H&Y Scale), the Webster Rating Scale, and the Mindham Rating Scale. Comparisons were made regarding the duration of testing, the degree of reliability in assessing clinical manifestations of AIP, and the ability to assess risk factors (predictors) of AIP and the rate of AIP development. The results obtained formed the basis for developing an AIP riskometer and a diagnostic algorithm.

RESULTS. The authors developed an original risk assessment scale for diagnosing and predicting AIP. Directions for personalised patient management were determined for patients at high and medium risk of AIP. This article presents an algorithm for diagnosing AIP in patients with schizophrenia spectrum disorders in two variants based on pro-reactive (predictive) or reactive pharmacogenetic testing. According to the study results, pro-reactive pharmacogenetic testing can help determine the risk of AIP in a patient before primary therapy.

CONCLUSIONS. The risk assessment scale and the personalised diagnostic algorithm developed by the authors may be useful for practising neurologists, psychiatrists, and clinical pharmacologists. The development and clinical implementation of novel tools for risk assessment, prevention, and diagnosis of AIP—the most common AP-associated neurological ADR—can improve the quality of treatment and preventive care for patients with schizophrenia spectrum disorders.

Keywords: antipsychotics; schizophrenia; antipsychotic-induced parkinsonism; adverse drug reactions; diagnostic algorithm; early diagnosis; risk factors; riskometer; therapeutic drug monitoring; homovanillic acid; pharmacogenetic testing

For citation: Shnayder N.A., Vaiman E.E., Nasyrova R.F. Antipsychotic-induced parkinsonism: A risk assessment scale and personalised diagnosis algorithm. *Safety and Risk of Pharmacotherapy*. 2025;13(1):70–85.

<https://doi.org/10.30895/2312-7821-2024-418>

Funding. The research was performed as part of the state assignment of the V.M. Bekhterev National Medical Research Center for Psychiatry and Neurology of the Russian Ministry of Health (XSOZ 2024 0012).

Disclosure. The authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Антипсихотик-индуцированный паркинсонизм (АИП) — это неврологическая нежелательная реакция (НР), возникающая на фоне приема антипсихотических препаратов (АП), сопровождающаяся возникновением акинетико-ригидного синдрома с наличием типичной триады (акинезия, брадикинезия, тремор)¹ [1]. Кроме АИП известны и другие ранние и поздние экстрапирамидные НР у пациентов с психическими расстройствами (рис. 1) [2]. Лица с АИП составляют значительную часть пациентов психиатрических стационаров и психоневрологических диспансеров с АП-индуцированными экстрапирамидными расстройствами, требующими неврологической помощи, что вносит существенный вклад в структуру общей заболеваемости и смертности населения во всем мире².

Согласно принятой дефиниции, НР — это патологическая реакция, неожиданно возникающая при применении обычных (средних терапевтических) доз лекарственных средств (ЛС). АИП можно отнести к предсказуемым НР — тип А по классификации Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ)³. Степень тяжести АИП варьирует от легкой (несерьезные НР) до средней тяжести и тяжелой (серьезные НР, которые могут увеличить сроки госпитализации в круглосуточный психиатрический стационар и/или привести к инвалидизации пациента) [3].

Актуальность рассматриваемой проблемы объясняется достаточно высокой распространенностью паркинсонизма, ассоциированного с применением АП, которая по данным ранее опубликованного нами систематического обзора составляет 19% случаев, а в некоторых стра-

Лекарственно-индуцированный экстрапирамидный синдром <i>Drug-induced extrapyramidal syndrome</i>	
Первичный <i>Primary</i>	Вторичный <i>Secondary</i>
Острая дистония / <i>Acute dystonia</i> Паркинсонизм / <i>Parkinsonism</i> Острая акатизия / <i>Acute akathisia</i> Ранний тремор / <i>Early tremor</i> Злокачественный нейролептический синдром / <i>Malignant neuroleptic syndrome</i>	Тардивная дискинезия / <i>Tardive dyskinesia</i> Поздняя акатизия / <i>Late akathisia</i> Поздний тремор / <i>Late tremor</i> Поздняя миоклония / <i>Late myoclonia</i> Поздние тики / <i>Late ticks</i>

Рисунок подготовлен авторами / The figure is prepared by the authors

Рис. 1. Виды лекарственно-индуцированного экстрапирамидного синдрома (по данным [2])

Fig. 1. Types of drug-induced extrapyramidal syndrome (based on [2])

¹ Левин ОС, Иллариошкин СН, Голубев ВЛ. Экстрапирамидные синдромы. Руководство для врачей. М.: МЕДпресс-информ; 2022.

² Там же.

³ World Health Organisation. International Drug Monitoring: The Role of National Centres. Technical Report Series No. 498. WHO; 1972.

нах достигает 36% [3, 4]. На распространенность АИП могут влиять модифицируемые и немодифицируемые факторы риска, включая генетическую предрасположенность, а также региональные особенности лекарственного обеспечения и приверженности практикующих психиатров к более частому использованию АП с высоким риском развития рассматриваемой неврологической НР [5]. Кроме того, актуальность проблемы АИП у пациентов с расстройствами шизофренического спектра объясняется быстрым темпом развития этой НР и ее несвоевременной диагностикой, что не позволяет провести своевременное лечение на ранних стадиях развития этой неврологической НР на фоне психофармакотерапии и приводит к увеличению сроков госпитализации, снижению или быстрой утрате трудоспособности, ухудшению качества жизни пациентов [5].

Отечественные [6] и зарубежные [7, 8] ассоциативные генетические исследования продемонстрировали, что предрасположенность к развитию АИП зависит от носительства вариативных аллелей полиморфизмов генов-кандидатов, кодирующих ключевые ферменты биотрансформации (метаболизма) АП, генов, кодирующих белки-транспортеры, осуществляющие эффлюкс (выведение) АП через гематоэнцефалический барьер из головного мозга в кровь,

а также генов, кодирующих мишени действия АП, прежде всего дофаминэргические рецепторы D2 и D3 типов (рис. 2) [2, 9].

В настоящее время наиболее изученными генетическими предикторами развития АИП считаются вариативные аллели генов, кодирующих первую фазу метаболизма (Р-окисления) АП в печени [10, 11], которые определяют пять метаболических фенотипов: распространенный (экстенсивный или нормальный) метаболизатор; промежуточный метаболизатор; медленный метаболизатор; быстрый метаболизатор; ультрабыстрый метаболизатор [12]. Кроме того, риск развития нейротоксических НР, к которым относится АИП, может быть ассоциирован и с носительством низкофункциональных/нефункциональных вариативных аллелей генов, кодирующих белки транспортеры [13]. У исследователей нет единого мнения о роли вариативных аллелей генов, кодирующих ключевые мишени (рецепторы, ферменты) действия АП [8, 9, 14].

Существующие классические подходы к диагностике АИП пока не включают результаты предиктивного фармакогенетического тестирования (ФГТ) [15, 16], отсутствуют также системы поддержки принятия решений (СППР) при АИП для неврологов и психиатров. Для улучшения процесса опроса пациентов с расстройствами шизофренического спектра

Фармакогенетика антипсихотиков <i>Pharmacogenetics of antipsychotics</i>		
Гены-кандидаты, кодирующие мишени действия антипсихотиков <i>Candidate genes encoding targets of antipsychotic effects</i>	Гены-кандидаты, кодирующие ферменты метаболизма антипсихотиков <i>Candidate genes encoding enzymes in antipsychotic metabolism</i>	Гены-кандидаты, кодирующие белки-транспортеры антипсихотиков <i>Candidate genes encoding antipsychotic transporter proteins</i>
DRD1 DRD2 DRD3 DRD4 5HTR2A HTR2C Другие / <i>Other</i>	CYP1A2 CYP3A4 CYP3A5 CYP2C9 CYP2C19 CYP2D6 Другие / <i>Other</i>	ABCB1 ABCC1 ABCG2 Другие / <i>Other</i>

Рисунок подготовлен авторами / The figure is prepared by the authors

Рис. 2. Гены-кандидаты, перспективные для фармакогенетического тестирования антипсихотиков первой и новых генераций

Fig. 2. Candidate genes with the potential for pharmacogenetic testing of first- and new-generation antipsychotics

в психиатрии помимо Международной классификации болезней (МКБ)^{4,5} рутинно используются рекомендации, представленные в «Диагностическом и статистическом руководстве по психическим расстройствам» (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, DSM-5)⁶, позволяющие получить более достоверную информацию как для постановки эффективного и точного диагноза психического расстройства, так и для диагностики НР (в том числе АИП). Кроме того, для диагностики АИП рекомендовано использовать неврологическое обследование, ориентированное на углубленное исследование очаговой симптоматики, характерной для поражения экстрапирамидной системы, и шкалы/опросники [17]. Для АИП характерна триада симптомов: мышечная ригидность, брадикинезия и тремор покоя (встречается редко). Ригидность вовлекает мышцы верхних и нижних конечностей, а также аксиальную мускулатуру. Пациенты предъявляют жалобы на жесткость (скованность) в мышцах. На ранней стадии АИП ригидность может осознаваться пациентом как боль, особенно в плече, нижней части спины. Также у пациентов с АИП может присутствовать постуральная неустойчивость, которая диагностируется путем толчковой пробы (пробы Тевенара), и флексорная поза (камптокормия)⁷.

В качестве вспомогательных методов диагностики АИП актуально использование валидных шкал и опросников [17]. Распространенными являются: шкала Симпсона–Ангуса (Simpson–Angus Scale, SAS) (пп. 1–9) [18], шкала оценки экстрапирамидных симптомов (Extrapyramidal Symptom Rating Scale, ESRS) (блок I, II, VI) [19], унифицированная шкала оценки болезни Паркинсона (Unified Parkinson's Disease Rating Scale, UPDRS) (блок III, пп. 18–31) [20], шкала Хэн и Яра (H&Y Scale; оценка тяжести паркинсонизма от 0 до 5 стадии) [21], рейтинговая шкала Д.Д. Вебстера (Webster Scale) (пп. 1–10) [22] и рейтинговая шкала оценки паркинсонизма Р.Х. Майндхэма (Mindham Scale) (блоки I–V) [23]. Однако чувствительность и специфичность валидизированных шкал и опросников, применяющихся в психиатрической практике, могут быть недостаточными для оценки риска,

прогноза и ранней диагностики АИП неврологом-консультантом психиатрических медицинских учреждений [17].

Правильность и своевременность постановки диагноза АИП у пациентов с расстройствами шизофренического спектра могут быть улучшены с помощью разработки шкал оценки риска АИП, персонализированных алгоритмов диагностики АИП и СППР для практикующих врачей. Внедрение в клиническую практику новых прогностических и диагностических инструментов позволит персонализировано оценить риск и динамику развития АИП, аддитивное влияние негенетических и генетических предикторов на развитие этой неврологической НР, межлекарственные взаимодействия, необходимость проведения дополнительных обследований и корректировки лечения [15]. Такой персонализированный подход согласуется с принципами предиктивной, превентивной и персонализированной медицины⁸.

Цель работы – разработать шкалу оценки риска и персонализированный алгоритм диагностики антипсихотик-индуцированного паркинсонизма как наиболее распространенной и клинически значимой неврологической НР у пациентов с расстройствами шизофренического спектра.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Поиск информации о факторах риска и методах диагностики АИП проводили в базах данных eLIBRARY.RU, PubMed, Springer, ClinicalKey, Google Scholar по ключевым словам и их комбинациям: «антипсихотик-индуцированный паркинсонизм», «лекарственно-индуцированный паркинсонизм», «антипсихотики», «риск развития», «диагностика», «шкалы», «фармакогенетическое тестирование», «терапевтический лекарственный мониторинг». Были проанализированы статьи, опубликованные в период с 15.12.2013 по 15.12.2023. Критерии включения: 1) полнотекстовые публикации, включая: оригинальные исследования, клинические случаи, систематические обзоры, метаанализы, Кокрейновские обзоры; 2) язык публикаций: русский, английский; 3) соответствие публикаций цели насто-

⁴ Международная классификация болезней 10-го пересмотра (МКБ-10). <https://mkb-10.com/>

⁵ ICD-11 for mortality and morbidity statistics. <https://icd.who.int/browse/2024-01/mms/en>

⁶ American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders, fifth edition (DSM-5). <https://dsm.psychiatryonline.org/doi/book/10.1176/appi.books.9780890425596>

⁷ Николаева ТЯ, Шнайдер НА, Попова ТЕ, Таппахов АА, Сапронова МР. Паркинсонизм: клиника, диагностика, лечение: учебное пособие. Якутск: Изд-во СВФУ; 2017.

⁸ Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 24.04.2018 № 186 «Об утверждении Концепции предиктивной, превентивной и персонализированной медицины».

ящего исследования; 4) клинические исследования с участием пациентов с расстройствами шизофренического спектра и АИП.

Критерии исключения: 1) тезисы конференций, постеры, аннотации публикаций без доступа к полной версии; 2) публикации на других иностранных языках, кроме английского; 3) оригинальные исследования на животной модели АИП; 4) статьи, опубликованные ранее декабря 2013 г.; 5) оригинальные статьи с сомнительными данными или выполненные на небольшой выборке пациентов ($n < 30$).

Кроме того, были использованы данные ранее опубликованного нами систематического обзора наиболее часто используемых шкал и опросников для диагностики АИП (SAS, ESRS, UPDRS, H&Y Scale, Webster Scale, Mindham Scale), в котором были проанализированы возможности и ограничения этих диагностических инструментов, включая такие характеристики, как продолжительность тестирования, степень достоверности оценки клинических проявлений АИП, возможность оценки факторов риска (предикторов) АИП, возможность оценки скорости развития АИП [17]. Продemonстрировано, что шкалы SAS, ESRS, UPDRS, H&Y Scale, Webster Scale, Mindham Scale не могут обеспечить оценку риска АИП и улучшить скрининг АИП на ранних стадиях развития [9]. Кроме того, эти шкалы и опросники не позволяют оценить аддитивный вклад генетических и негенетических факторов риска развития АИП, выявить клинические особенности (формы АИП, включая акинетико-ригидную, смешанную и дрожательную), а также не позволяют оценить особенности течения и скорость прогрессирования АИП. Проанализированные шкалы не учитывают результаты современных методов лабораторной диагностики АИП, а в опросники эти показатели не включаются априори. Кроме того, использование ранее предложенных шкал и опросников трудозатратно для практикующих неврологов и психиатров, и в ряде случаев у врачей могут возникнуть сложности в интерпретации полученных результатов.

Результаты анализа шкал и опросников для диагностики АИП, а также результаты собственных исследований по инициативным темам «Изучение влияния генетической вариативности рецепторов дофамина 2 и 3 типов на возникновение нежелательных реакций экстрапирамидного спектра» (номер государственной регистрации АААА-А16-116091550002-2, протокол Проблемной комиссии от 26.10.2021

№ 9/2021) и «Антипсихотик-индуцированные экстрапирамидные нарушения: клинические и генетические предикторы» (протокол Проблемной комиссии от 26.10.2021 № 9/2021), проведенных на базе ФГБУ «НМИЦ ПН им. В.М. Бехтерева» Минздрава России, легли в основу разработки авторской шкалы оценки риска АИП (рискометра) и алгоритма персонализированной диагностики АИП. Настоящий этап исследования выполнен в рамках государственного задания Национального медицинского исследовательского центра психиатрии и неврологии им. В.М. Бехтерева Министерства здравоохранения Российской Федерации (XSOZ 2024 0012).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В результате проведенного анализа данных литературы установлено, что пациенты пожилого возраста более подвержены риску развития АИП, а у женщин АИП развивается в 2 раза чаще по сравнению с мужчинами [24–26]. Генетическая теория АИП развивается уже более 40 лет. На основе данных ранее проведенных ассоциативных генетических исследований продемонстрировано, что риск развития АИП повышается у пациентов — носителей генетических полиморфизмов (однонуклеотидных вариантов и tandemных повторов) широкого круга генов-кандидатов, включая: rs1799732, rs1800497, rs6275 гена *DRD2*; rs167771 гена *DRD3*; rs4680 гена *COMT*; rs6311 гена *5HTR2A*; rs6318, rs3813929 гена *HTR2C*; rs2179652, rs2746073, rs4606, rs1819741, rs1152746, rs1933695 гена *RGS2*; rs4795390 гена *PPP1R1B*; rs6265 гена *BDNF*; rs12678719 гена *ZFPM2*; rs938112 гена *LSMAP*; rs2987902 гена *ABL1*; HLA-B44 гена *HLAB*; rs16947, rs1135824, rs3892097, rs2837173, rs5030867, rs5030865, rs1065852, rs5030863, rs5030862, rs28371706, rs28371725 и rs1080983 гена *CYP2D6* [9, 27]. Среди модифицируемых факторов риска АИП выделяют характеристики АП [3, 28] и сопутствующие заболевания [3, 26, 29–32] (рис. 3).

В рамках лабораторной диагностики АИП актуально определение уровня гомованилиновой кислоты или 3-метокси-4-гидроксифенилуксусной кислоты (ГМК), ФГТ и терапевтический лекарственный мониторинг (ТЛМ) [2].

Определение уровня ГМК в ликворе и моче — высокоэффективный метод лабораторной и дифференциальной диагностики АИП и болезни Паркинсона. ГМК представляет собой основной продукт обмена катехоламинов, в том числе дофамина, и ранее предложена в качестве

Факторы риска развития антипсихотик-индуцированного паркинсонизма <i>Risk factors for antipsychotic-induced parkinsonism</i>	
Немодифицируемые <i>Non-modifiable</i>	Модифицируемые <i>Modifiable</i>
• Возраст >60 лет / <i>Age >60 years</i> • Женский пол (ж:м = 2:1) / <i>Female sex (f:m = 2:1)</i> • Генетическая предрасположенность / <i>Genetic predisposition</i>	• Характеристика терапии антипсихотиками / <i>Characteristics of antipsychotic therapy</i>: - длительность приема / <i>duration of treatment</i>; - поколение антипсихотика (чаще I поколения) / <i>antipsychotic generation (usually, first-generation antipsychotics)</i>; - высокие суточные дозы / <i>high daily doses</i>; - политерапия антипсихотиками / <i>antipsychotic polytherapy</i> • Случаи антипсихотик-индуцированного паркинсонизма в анамнезе / <i>History of antipsychotic-induced parkinsonism</i> • Экстрапирамидный синдром иной этиологии / <i>Extrapyramidal syndrome of other aetiology</i> • Черепно-мозговая травма в анамнезе / <i>History of traumatic brain injury</i> • Наличие синдрома приобретенного иммунодефицита (СПИД) в анамнезе / <i>History of acquired immunodeficiency syndrome (AIDS)</i> • Деменция в анамнезе у пациентов пожилого возраста / <i>History of dementia in elderly patients</i> • Инсульт (ишемический, геморрагический) в анамнезе / <i>History of stroke (ischaemic, haemorrhagic)</i>

Рисунок подготовлен авторами / The figure is prepared by the authors

Рис. 3. Факторы риска развития антипсихотик-индуцированного паркинсонизма

Fig. 3. Risk factors for antipsychotic-induced parkinsonism

специфического и высоко чувствительного биомаркера АИП [33]. На старте терапии АП уровень ГМК в ликворе кратковременно повышается в случае развития острого/подострого АИП. Однако на фоне хронической терапии АП уровень ГМК в ликворе (в норме 1,4–8,8 мг/мл) может снижаться из-за развития толерантности к АП. Поэтому важно проводить исследование уровня ГМК на старте терапии АП. В связи с тем что люмбальная пункция является инвазивной процедурой [33], предложены малоинвазивные и неинвазивные методы исследования ГМК [34]. Наиболее удобным в рамках клинической практики является исследование уровня ГМК в суточной моче (в норме 0–15 мг/сут).

Чувствительный и информативный метод молекулярно-генетической диагностики для прогноза и профилактики АИП – ФГТ, которое позволяет исследовать носительство вариативных аллелей генов-кандидатов, ответственных за фармакокинетику и фармакодинамику АП, а также генов – мишеней действия АП (рис. 2) [35]. Результаты прореактивного (предиктивно-го) ФГТ позволяют определить, в какую группу риска развития АИП (низкий, средний, высокий) входит конкретный пациент, и выбрать персо-

нализованную стратегию профилактики АИП. Результаты реактивного ФГТ могут помочь уточнить причины развития АИП и выбрать персонализированную стратегию коррекции этой неврологической НР [36].

Другим лабораторным методом диагностики является ТЛМ, который позволяет исследовать уровень АП и/или его активного метаболита(ов) в сыворотке/плазме крови. Наиболее информативно проведение ТЛМ в трех точках: 1-я точка – до приема АП во время максимального снижения стационарной концентрации АП в крови, непосредственно перед очередным введением этого ЛС; 2-я точка – на концентрационном максимуме АП (пиковая концентрация АП), который измеряют, как правило, спустя 2–3 ч после перорального приема, или спустя 1 ч после внутримышечной инъекции ЛС, или через 30 мин после внутривенного введения ЛС; 3-я точка – перед вторым приемом АП (при приеме АП 2 раза/сут), где определяется остаточная концентрация ЛС [37–43]. Для определения взаимосвязи между развитием АИП и концентрацией АП в крови полученные показатели ТЛМ сравнивают с данными таблиц терапевтической пороговой концентрации АП (табл. 1).

Таблица 1. Рекомендованный уровень терапевтического лекарственного мониторинга с учетом терапевтической пороговой концентрации антипсихотиков в сыворотке крови (по данным [44] с изм.)

Table 1. Levels of recommendation for therapeutic drug monitoring based on therapeutic thresholds for antipsychotic serum concentrations (adapted from [44])

Название антипсихотического препарата <i>Antipsychotic agent</i>	Терапевтическая пороговая концентрация (мкг/л) <i>Therapeutic threshold concentration (µg/L)</i>	Уровень рекомендации терапевтического лекарственного мониторинга* <i>Level of recommendation for therapeutic drug monitoring*</i>
Азенапин / <i>Asenapine</i>	1–5	4
Амисульприд / <i>Amisulpride</i>	100–320	1
Арипипразол / <i>Aripiprazole</i>	100–350	2
Брексипипразол / <i>Brexipiprazole</i>	40–140	3
Галоперидол / <i>Haloperidol</i>	5–15	1
Зипрасидон / <i>Ziprasidone</i>	50–200	2
Зотепин / <i>Zotepine</i>	10–150	3
Илоперидон / <i>Iloperidone</i>	15–40	3
Карипразин / <i>Cariprazine</i>	10–20	3
Кветиапин / <i>Quetiapine</i>	100–500	2
Клозапин / <i>Clozapine</i>	350–600	1
Луразидон / <i>Lurasidone</i>	15–40	3
Оланзапин / <i>Olanzapine</i>	20–80	1
Палиперидон / <i>Paliperidone</i>	20–60	2
Рisperидон / <i>Risperidone</i>	20–60	2
Сертиндол / <i>Sertindole</i>	50–100	2
Хлорпромазин / <i>Chlorpromazine</i>	30–300	2

Таблица модифицирована авторами / The table is modified by the authors

* Уровни рекомендаций: 1 — настоятельно рекомендуется, установлен терапевтический диапазон; 2 — рекомендовано; 3 — возможно использование; 4 — вероятно полезно использование.

* Levels of recommendation: 1, strongly recommended (established therapeutic range); 2, recommended; 3, useful; 4, probably useful.

Американская психиатрическая ассоциация (American Psychiatric Association)⁹ рекомендует с целью профилактики и диагностики ранних проявлений АИП у пациентов с расстройствами шизофренического спектра проведение ТЛМ для исключения высоких концентраций АП в крови каждые 3–12 мес. в зависимости от индивидуальных (персональных) факторов риска: фенотип (медленный или промежуточный метаболизатор и/или медленный транспортер) [45] и поколения назначенного АП. При назначении АП первого поколения рекомендуется проведение ТЛМ каждые 6 мес., а при применении АП новых поколений — каждые 12 мес. Частоту проведения ТЛМ в рамках скрининга АИП следует увеличить в 2 раза у пожилых пациентов и пациентов с фенотипом «медленный метаболизатор» [46].

На основе результатов изучения данных о модифицируемых и немодифицируемых факторах риска развития АИП [3, 24–26, 28–32] нами раз-

работана авторская шкала оценки риска (рискометр) АИП (табл. 2). Интерпретация результатов была проведена с использованием шкалы перцентилей (Гальтон, 1885) [47], где низкий риск оценивался от 0 до 25%, средний риск — от 26 до 75%, высокий риск — от 76 до 100%.

Тип ФГТ может влиять на стратегию ведения пациентов с расстройствами шизофренического спектра, получающими АП, прежде всего на прогнозирование, профилактику и диагностику АИП у конкретного пациента [48]. С учетом этого нами были разработаны два варианта персонализированного алгоритма диагностики АИП в зависимости от типа проводимого ФГТ (табл. 3): прореактивного (рис. 4) или реактивного (рис. 5).

Отличия предложенных нами вариантов персонализированного алгоритма диагностики АИП в следующем. Реактивное ФГТ назначают после развития АИП на фоне приема

⁹ American Psychiatric Association. <https://www.psychiatry.org/>

Таблица 2. Шкала оценки риска (рискометр) антипсихотик-индуцированного паркинсонизма**Table 2.** Risk assessment scale (riskometer) for antipsychotic-induced parkinsonism

Фактор риска (предиктор) <i>Risk factor (predictor)</i>	Критерий оценки (балл) <i>Evaluation criterion (score)</i>
Пол пациента / <i>Patient sex</i> • мужской / <i>male</i> • женский / <i>female</i>	0 1
Возраст пациента / <i>Patient age</i> • моложе 60 лет / <i>under 60 years old</i> • 60 лет и старше / <i>over 60 years old</i>	0 1
Наличие экстрапирамидного синдрома у родителей пациента <i>History of extrapyramidal syndrome in the patient's parents</i>	1
Наличие АИП при ранее назначаемой АП-терапии или препаратов других фармакологических групп <i>History of AIP associated with previously prescribed APs or products from other pharmacological classes</i>	1
Наличие экстрапирамидного синдрома иной этиологии (в том числе на фоне болезни Паркинсона, гепатолентикулярной дегенерации) <i>History of extrapyramidal syndrome of other aetiology (including associated with Parkinson's disease, hepatolenticular degeneration)</i>	1
Черепно-мозговая травма в анамнезе / <i>History of traumatic brain injury</i> • отсутствует / <i>absent</i> • присутствует / <i>present</i>	0 1
Наличие деменции в анамнезе / <i>History of dementia</i> • дебют в возрасте до 60 лет / <i>debut before the age of 60 years</i> • дебют в возрасте после 60 лет / <i>debut after the age of 60 years</i>	0 1
Инсульт в анамнезе / <i>History of stroke</i> • отсутствие инсульта (ишемического, геморрагического) в анамнезе / <i>no history of stroke (ischaemic, haemorrhagic)</i> • наличие инсульта (ишемического, геморрагического) в анамнезе / <i>history of stroke (ischaemic, haemorrhagic)</i>	0 1
СПИД в анамнезе / <i>History of AIDS</i> • отсутствует / <i>absent</i> • присутствует / <i>present</i>	0 1
Прием АП / <i>AP use by the patient</i> • пациент АП не принимает / <i>no APs</i> • пациент принимает АП новых генераций / <i>new-generation APs</i> • пациент принимает АП первой генерации / <i>first-generation APs</i>	0 1 2
Синдром «кролика» (орофациальный тремор) / <i>Rabbit syndrome (orofacial tremor)</i> • отсутствует / <i>absent</i> • присутствует / <i>present</i>	0 1
Брадикинезия и гипокинезия / <i>Bradykinesia and hypokinesia</i> • отсутствуют / <i>absent</i> • минимальная замедленность движений / <i>minimal slowness of movement</i> • небольшое, но очевидное замедление движений или уменьшение их амплитуды / <i>slight but obvious slowness or decreased amplitude of movement</i> • умеренная замедленность движений / <i>moderate slowness</i> • выраженная замедленность движений / <i>severe slowness</i>	0 1 2 3 4
Мышечная ригидность / <i>Muscle rigidity</i> : • отсутствует / <i>absent</i> • легкая ригидность или определяемая лишь при разнонаправленных движениях / <i>slight rigidity or rigidity detectable only with multidirectional movements</i> • легкая или умеренная ригидность / <i>mild or moderate rigidity</i> • выраженная ригидность, но возможен полный объем движений / <i>marked rigidity with full range of motion</i> • тяжелая ригидность / <i>severe rigidity</i>	0 1 2 3 4
Мышечный тонус / <i>Muscle tone</i> • в норме / <i>normal</i> • гипотонус / <i>hypotonia</i> • гипертонус по экстрапирамидному типу / <i>extrapyramidal hypertonia</i> • гипертонус по пирамидному типу / <i>pyramidal hypertonia</i> • гипертонус по смешанному типу / <i>mixed hypertonia</i>	0 1 2 3 4

Продолжение таблицы 2
Table 2 (continued)

Фактор риска (предиктор) <i>Risk factor (predictor)</i>	Критерий оценки (балл) <i>Evaluation criterion (score)</i>
Постуральная неустойчивость / <i>Postural instability</i> • отсутствует / <i>absent</i> • ретропульсия, но пациент самостоятельно восстанавливает равновесие / <i>retropulsion is present, but the patient independently restores balance</i> • пациент не может сохранять равновесие самостоятельно, без поддержки падает / <i>the patient cannot maintain balance independently and falls without support</i> • выражена неустойчивость, пациент теряет равновесие спонтанно / <i>instability is pronounced; the patient loses balance spontaneously</i> • пациент не может стоять без посторонней помощи / <i>the patient cannot stand without assistance</i>	0 1 2 3 4
Тремор покоя / <i>Resting tremor</i> • отсутствует / <i>absent</i> • незначительный и непостоянный тремор / <i>insignificant and transient tremor</i> • постоянный тремор небольшой амплитуды или периодический тремор средней амплитуды / <i>constant tremor of small amplitude or periodic tremor of medium amplitude</i> • почти постоянный тремор средней амплитуды / <i>almost constant tremor of medium amplitude</i> • почти постоянный тремор большой амплитуды / <i>almost constant tremor of large amplitude</i>	0 1 2 3 4
Тремор действия или постуральный / <i>Action or postural tremor:</i> • отсутствует / <i>absent</i> • легкий тремор действия / <i>slight action tremor</i> • тремор действия средней амплитуды / <i>action tremor of medium amplitude</i> • сочетание тремора действия и постурального тремора средней амплитуды / <i>combination of action tremor and postural tremor of medium amplitude</i> • тремор действия большой амплитуды, мешает приему пищи / <i>action tremor of large amplitude, interfering with food intake</i>	0 1 2 3 4
Проявления экстрапирамидного синдрома / <i>Manifestations of extrapyramidal syndrome</i> • односторонние проявления / <i>unilateral manifestations</i> • двусторонние проявления / <i>bilateral manifestations</i>	0 1
Констипация / <i>Constipation:</i> • отсутствует / <i>absent</i> • присутствует / <i>present</i>	0 1
Суточный уровень (экскреция) гомованилиновой кислоты в моче / <i>Daily urine level (excretion) of homovanillic acid</i> • ниже 15 мг/сут / <i>below 15 mg/day</i> • выше 15 мг/сут / <i>above 15 mg/day</i>	0 1
Результаты ФГТ для прогнозирования скорости метаболизма АП с печеночным или преимущественно печеночным путем биотрансформации [10, 12] / <i>PGx testing results for predicting the rate of metabolism of APs that undergo hepatic or primarily hepatic biotransformation</i> • быстрый метаболизатор / <i>fast metaboliser</i> • экстенсивный (распространенный) метаболизатор / <i>extensive (normal) metaboliser</i> • промежуточный метаболизатор / <i>intermediate metaboliser</i> • медленный метаболизатор / <i>poor metaboliser</i>	-1 0 1 2
Результаты ФГТ для прогнозирования скорости эффлюкса АП (выведение лекарства из головного мозга в кровь [13]) / <i>PGx testing results for predicting the rate of AP efflux (removal of the medicine from the brain to blood)</i> • быстрый транспортер / <i>fast transporter</i> • экстенсивный (распространенный) транспортер / <i>extensive (normal) transporter</i> • промежуточный транспортер / <i>intermediate transporter</i> • медленный транспортер / <i>poor transporter</i>	-1 0 1 2

Таблица составлена авторами / The table is prepared by the authors

Примечание. Уровень гомованилиновой кислоты определяется при дебюте антипсихотик-индуцированного паркинсонизма (АИП). ФГТ — фармакогенетическое тестирование, АП — антипсихотик.

Интерпретация результатов:

0–11 баллов — низкий риск развития АИП (возможный АИП);

12–32 балла — средний риск развития АИП (вероятный АИП);

33–43 балла — высокий риск развития АИП (определенный АИП).

Note. The level of homovanillic acid is determined at the onset of antipsychotic-induced parkinsonism (AIP). PGx, pharmacogenetic testing; AP, antipsychotic agent.

Interpretation of results:

0–11 points, low risk of AIP (possible AIP);

12–32 points, medium risk of AIP (probable AIP);

33–43 points, high risk of AIP (definite AIP).

Таблица 3. Типы фармакогенетического тестирования**Table 3.** Types of pharmacogenetic testing

Параметр <i>Parameter</i>	Фармакогенетическое тестирование <i>Pharmacogenetic testing</i>	
	Прореактивное <i>Pro-reactive</i>	Реактивное <i>Reactive</i>
Тип исследования <i>Type of testing</i>	Прогностическое или предиктивное исследование носительства аллелей риска генов-кандидатов, ассоциированных с нарушением фармакокинетики и/или фармакодинамики лекарственного средства <i>Prognostic or predictive testing for carriage of risk alleles of candidate genes associated with impaired pharmacokinetics and/or pharmacodynamics of a medicinal product</i>	Подтверждающее исследование носительства аллелей риска генов-кандидатов, ассоциированных с нарушением фармакокинетики и/или фармакодинамики лекарственного средства <i>Confirmatory testing for carriage of risk alleles of candidate genes associated with impaired pharmacokinetics and/or pharmacodynamics of a medicinal product</i>
Время проведения исследования <i>Time of testing</i>	Рекомендовано проведение до назначения лекарственного средства или на старте терапии (на стадии титрации дозы). Проводится ДО развития нежелательных лекарственных реакций <i>Recommended before prescribing or when starting therapy (at the dose titration stage). Carried out BEFORE the development of adverse drug reactions</i>	Рекомендовано проведение после назначения лекарственного средства или после старта терапии (после стадии титрации дозы). Проводится ПОСЛЕ развития нежелательных лекарственных реакций <i>Recommended after prescribing or starting therapy (after the dose titration stage). Carried out AFTER the development of adverse drug reactions</i>

Таблица составлена авторами / The table is prepared by the authors

одного или нескольких АП и/или при повышении уровня принимаемого АП в крови выше верхней границы терапевтического коридора по данным ТЛМ или при повышении уровня ГМК в моче. Использование этого варианта алгоритма [15, 49] может быть полезно для диагностики и коррекции АИП, а также для выбора дозы принимаемого АП или замены принимаемого АП на альтернативный АП с меньшим индивидуальным (персональным) риском АИП, но не позволяет провести профилактические мероприятия до развития АИП.

Вариант алгоритма с использованием прореактивного ФТГ, напротив, позволяет оценить риск АИП и провести профилактические мероприятия до назначения АП или на стадии титрования дозы до проведения ТЛМ как у naïвного пациента, так и у пациентов с наличием в анамнезе случаев развития НР при приеме ЛС других фармакологических групп. Это дает возможность лечащему врачу своевременно и персонализировано принимать меры по профилактике АИП у пациентов, относящихся к группам среднего и высокого риска развития этой неврологической НР. Профилактические мероприятия могут включать отказ от назначения конкретного АП, метаболизм которого у пациента значительно замедлен (медленный метаболизатор — группа высокого риска), или снизить дозу этого АП в случае умеренного снижения его метаболизма (промежуточный метаболизатор — группа среднего риска). Таким образом, этот вари-

ант алгоритма является наиболее полезным для прогноза и профилактики АИП как с клинической точки зрения (снижение частоты и тяжести АП-индуцированных НР), так и с экономической точки зрения (снижение затрат на терапию вследствие снижения суточной дозы АП на 25 и 50% у пациентов с фармакогенетическим профилем промежуточного и медленного метаболизатора соответственно, и уменьшение затрат на назначение ЛС — корректоров АИП).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Безопасность и риск применения АП при лечении расстройств шизофренического спектра во многом определяются их возможностью индуцировать нейротоксические НР, в первую очередь АИП. Разработанная авторами шкала оценки риска (рискометр) АИП может помочь лечащему врачу персонализированно назначить антипсихотическую терапию с минимально возможным риском развития рассматриваемой неврологической НР у конкретного пациента. Данная шкала включает наиболее значимые факторы риска АИП, а также современные возможности лабораторной диагностики. Представленный рискометр прост в использовании, не занимает много времени в реальной клинической практике и может быть включен в электронную историю болезни пациента медицинских учреждений психиатрического профиля.

Представлен алгоритм персонализированной диагностики АИП, включающий два

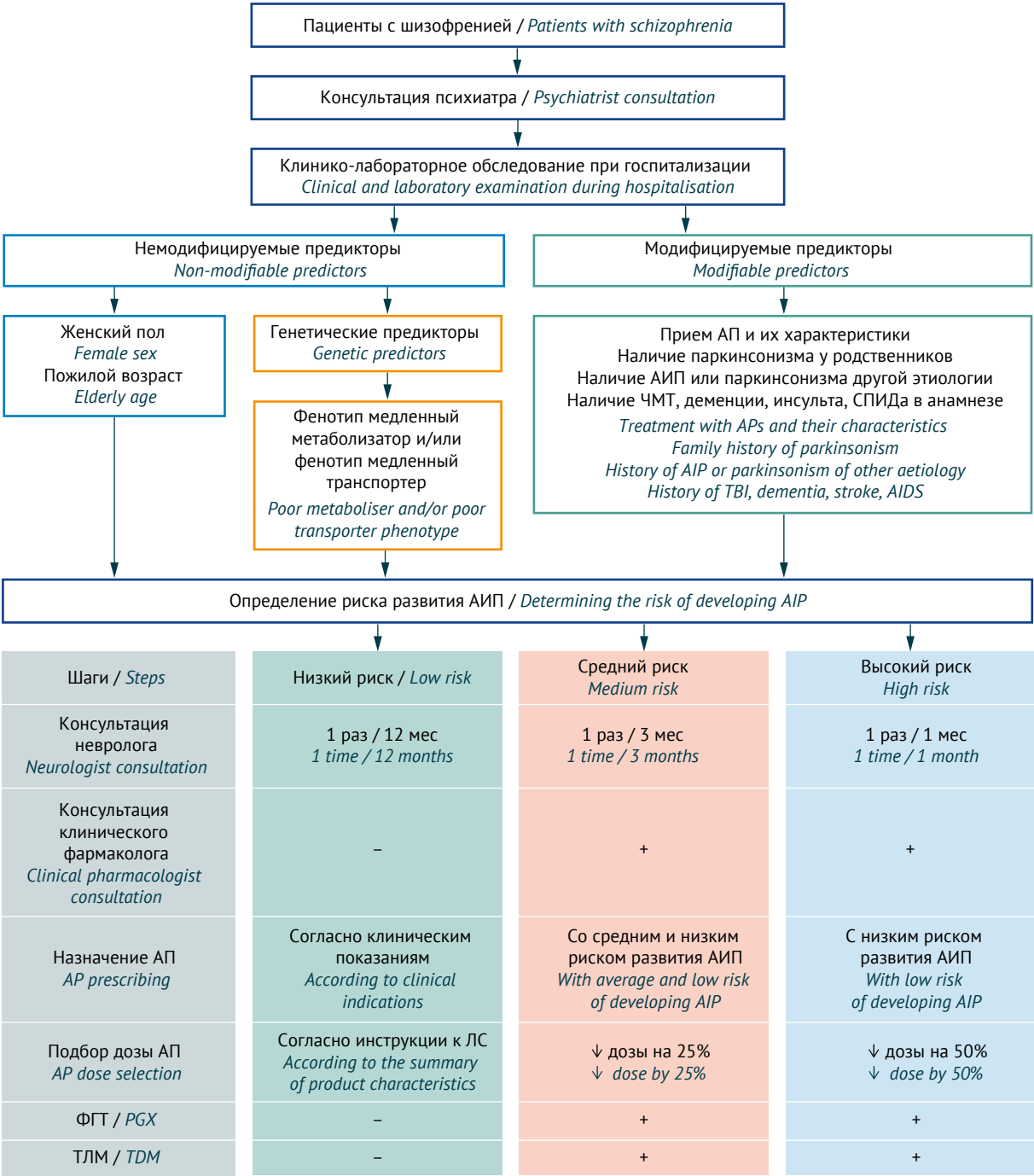


Рисунок подготовлен авторами / The figure is prepared by the authors

Рис. 4. Алгоритм персонализированной диагностики антипсихотик-индуцированного паркинсонизма у пациентов с расстройствами шизофренического спектра с использованием прореактивного фармакогенетического тестирования. ФГТ – фармакогенетическое тестирование; АП – антипсихотик; АИП – антипсихотик-индуцированный паркинсонизм; ЧМТ – черепно-мозговая травма; ЛС – лекарственное средство; ТЛМ – терапевтический лекарственный мониторинг; «+» – использование показано; «–» – использование не показано

Fig. 4. Algorithm for personalised diagnosis of antipsychotic-induced parkinsonism in patients with schizophrenia spectrum disorders based on pro-reactive pharmacogenetic testing. PGx, pharmacogenetic testing; AP, antipsychotic agent; AIP, antipsychotic-induced parkinsonism; TDM, therapeutic drug monitoring; +, recommended; –, not recommended

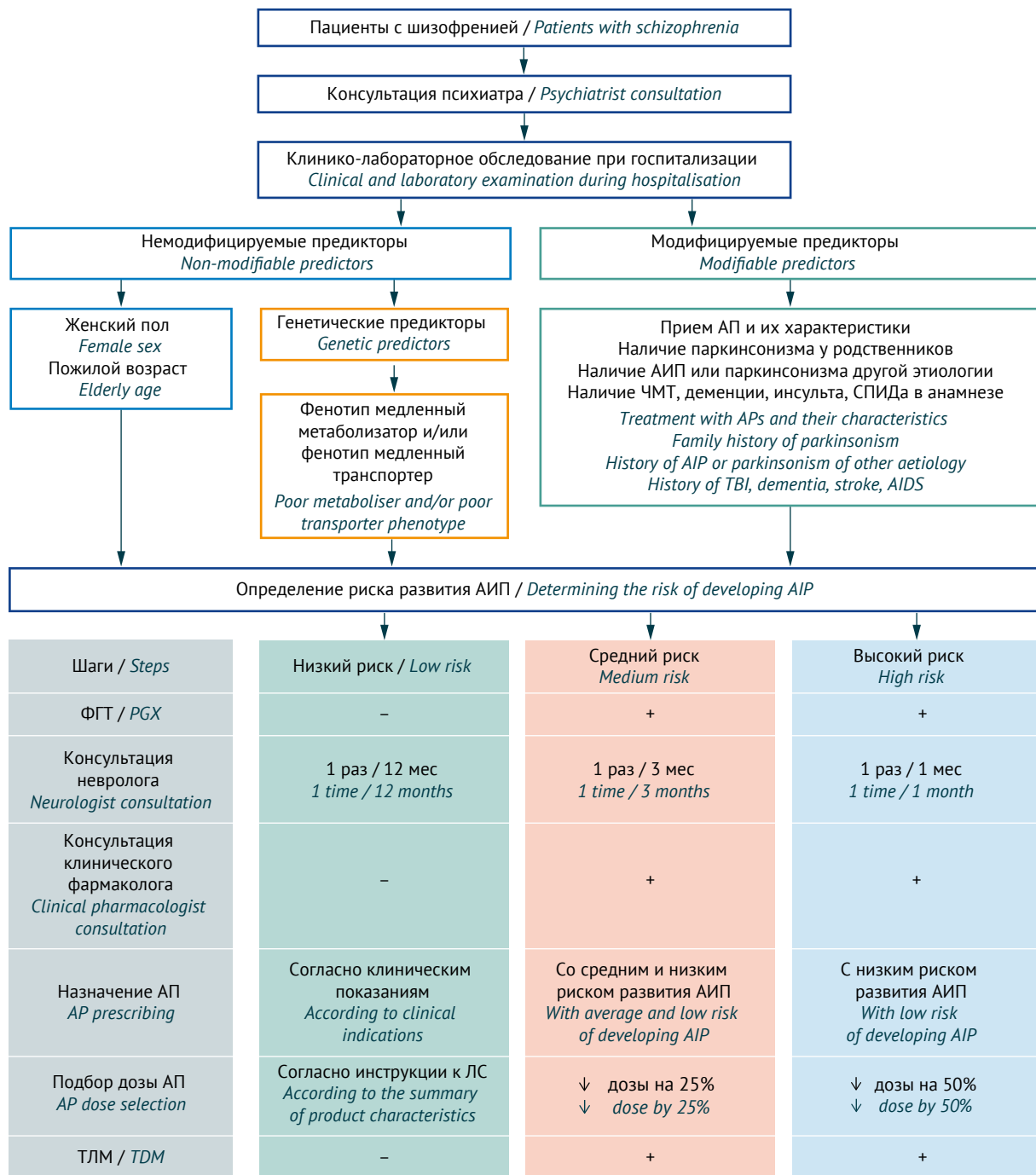


Рисунок подготовлен авторами / The figure is prepared by the authors

Рис. 5. Алгоритм персонализированной диагностики антипсихотик-индуцированного паркинсонизма у пациентов с расстройствами шизофренического спектра с использованием реактивного фармакогенетического тестирования. ФГТ – фармакогенетическое тестирование; АП – антипсихотик; АИП – антипсихотик-индуцированный паркинсонизм; ЧМТ – черепно-мозговая травма; ЛС – лекарственное средство; ТЛМ – терапевтический лекарственный мониторинг; «+» – использование показано; «–» – использование не показано

Fig. 5. Algorithm for personalised diagnosis of antipsychotic-induced parkinsonism in patients with schizophrenia spectrum disorders based on reactive pharmacogenetic testing. PGx, pharmacogenetic testing; AP, antipsychotic agent; AIP, antipsychotic-induced parkinsonism; TDM, therapeutic drug monitoring; +, recommended; –, not recommended

варианта в зависимости от времени проведения ФГТ (до развития АИП — преактивное ФГТ, после развития АИП — реактивное ФГТ). Наиболее перспективным в плане прогнозирования, профилактики и диагностики АИП является использование прореактивного ФГТ, учитывая возможность получения всех необходимых данных на старте психофармакотерапии. Использование реактивного ФГТ, которое назначается после развития АИП, также может быть актуально для дальнейшей персонализированной коррекции терапии в связи с появлением возможности выбора наиболее безопасного АП и его дозы, а также (в случае

политерапии или комбинированной терапии) выбора нескольких АП и психотропных ЛС других фармакологических групп (антидепрессантов, нормотимиков, анксиолитиков) с учетом генетически детерминированных особенностей их метаболизма и межлекарственного взаимодействия у конкретного пациента.

Разработка и внедрение в реальную клиническую практику новых инструментов для оценки риска профилактики и диагностики АИП могут обеспечить повышение качества специализированной неврологической и психиатрической помощи пациентам с расстройствами шизофренического спектра.

Литература / References

1. Левин ОС, ред. *Экстрапирамидные расстройства — вчера, сегодня, завтра*. М.: МЕДпресс-информ; 2015. Levin OS, ed. *Extrapyramidal disorders — yesterday, today, tomorrow*. Moscow: MEDpress-inform; 2015 (In Russ.).
2. Шнайдер НА, Вайман ЕЭ, Незнанов НГ, Насырова РФ. *Фармакогенетика антипсихотик-индуцированных экстрапирамидных расстройств*. СПб: Издательство ДЕАН; 2022. Shnayder NA, Vaiman EE, Neznanov NG, Nasyrova RF. *Pharmacogenetics of antipsychotic-induced extrapyramidal disorders*. St Petersburg: DEAN Publishing House; 2022 (In Russ.).
3. Вайман ЕЭ, Шнайдер НА, Незнанов НГ, Насырова РФ. Лекарственно-индуцированный паркинсонизм. *Социальная и клиническая психиатрия*. 2021;31(1):96–103. Vaiman EE, Shnayder NA, Neznanov NG, Nasyrova RF. Drug-induced parkinsonism. *Social and Clinical Psychiatry*. 2021;31(1):96–103 (In Russ.). EDN: [MWEAHI](https://doi.org/10.3390/genes14051085)
4. Mentzel CL, Bakker PR, van Os J, Drukker M, Matroos GE, Tijsen MAJ, vanHarten PN. Blink rate is associated with drug-induced parkinsonism in patients with severe mental illness but does not meet requirements to serve as a clinical test: The Curacao extrapyramidal syndromes study XIII. *J Negat Results Biomed*. 2017;16(1):15. <https://doi.org/10.1186/s12952-017-0079-y>
5. Левин ОС. Диагностика и лечение экстрапирамидных гиперкинезов. *Лечащий врач*. 2005;(6):20–6. Levin OS. Diagnosis and treatment of extrapyramidal hyperkineses. *Lechaschi Vrach Journal*. 2005;(6):20–6 (In Russ.).
6. Иванова СА, Алифиров ВМ, Жукова ИА, Бойко АС, Федоренко ОЮ, Бокан Н.А. Ассоциация DRD3 гена с болезнью Паркинсона. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2016;116(5):71–4. Ivanova SA, Alifirova VM, Zhukova IA, Boiko AS, Fedorenko OY, Zhukova NG, Bokhan NA. The association of the DRD3 gene with Parkinson's disease. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2016;116(5):71–4 (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/jnevro20161165171-74>
7. Koning JP, Vehof J, Burger H, Wilffert B, Al Hadithy A, Alizadeh B, et al. Genetic Risk and Outcome in Psychosis (GROUP) investigators. Association of two DRD2 gene polymorphisms with acute and tardive antipsychotic-induced movement disorders in young Caucasian patients. *Psychopharmacology (Berl)*. 2012;219(3):727–36. <https://doi.org/10.1007/s00213-011-2394-1>
8. Knol W, van Marum RJ, Jansen PA, Strengman E, Al Hadithy AF, Wilffert B, et al. Genetic variation and the risk of haloperidol-related parkinsonism in elderly patients: a candidate gene approach. *J Clin Psychopharmacol*. 2013;33(3):405–10. <https://doi.org/10.1097/JCP.0b013e3182902708>
9. Vaiman EE, Shnayder NA, Novitsky MA, Dobrodeeva VS, Goncharova PS, Bochanova EN, et al. Candidate genes encoding dopamine receptors as predictors of the risk of antipsychotic-induced parkinsonism and tardive dyskinesia in schizophrenic patients. *Biomedicine*. 2021;9:879. <https://doi.org/10.3390/biomedicine9080879>
10. Shnayder NA, Abdyrahmanova AK, Nasyrova RF. Oxidation of antipsychotics. *Encyclopedia*. 2022;2:974–89. <https://doi.org/10.3390/encyclopedia2020064>
11. Preskorn SH. Drug-drug interactions (DDIs) in psychiatric practice, Part 9: Interactions mediated by drug-metabolizing cytochrome P450 enzymes. *J Psychiatr Pract*. 2020;26(2):126–34. <https://doi.org/10.1097/PRA.0000000000000458>
12. 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>
13. Nasyrova RF, Shnayder NA, Osipova SM, Khasanova AK, Efremov IS, Al-Zamil M, et al. Genetic predictors of antipsychotic efflux impairment via blood-brain barrier: Role of transport proteins. *Genes*. 2023;14:1085. <https://doi.org/10.3390/genes14051085>
14. Ravyn D, Ravyn V, Lowney R, Nasrallah HA. CYP450 pharmacogenetic treatment strategies for antipsychotics: A review of the evidence. *Schizophr Res*. 2013;149(1–3):1–14. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2013.06.035>
15. 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):6–12. 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):6–12 (In Russ.). <https://doi.org/10.33920/med-01-2003-01>
16. Костюк ГП, Захарова НВ, Резник АМ, Суркова ЕИ, Ильинский ВВ. Перспективы применения фармакогенетических тестов в психиатрии и неврологии. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2019;119(9):131–5. Kostyuk GP, Zakharova NV, Reznik AM, Surkova EI, Ilinsky VV. Perspectives of the use of pharmacogenetic tests in neurology and psychiatry. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2019;119(9):131–5 (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/jnevro2019119091131>
17. Вайман ЕЭ, Шнайдер НА, Незнанов НГ, Насырова РФ. Методы диагностики лекарственно-индуцированного паркинсонизма: обзор отечественной и зарубежной литературы. *Сибирский вестник психиатрии и наркологии*. 2020;4(109):64–72. Vaiman EE, Shnayder NA, Neznanov NG, Nasyrova RF. Diagnostic methods for drug-induced parkinsonism: A review of Russian and foreign literature. *Siberian Herald of Psychiatry and Addiction Psychiatry*. 2020;4(109):64–72 (In Russ.). [https://doi.org/10.26617/1810-3111-2020-4\(109\)-64-72](https://doi.org/10.26617/1810-3111-2020-4(109)-64-72)

18. Temmingh HS, van den Brink W, Howells F, Sibeko G, Stein DJ. Methamphetamine use and antipsychotic-related extrapyramidal side-effects in patients with psychotic disorders. *J Dual Diagn.* 2020;16(2):208–17.
<https://doi.org/10.1080/15504263.2020.1714099>
19. Chouinard G, Cosci F, Chouinard VA, Alphs L. The Extrapyramidal Symptom Rating Scale and its abbreviated version: A critical review of clinimetric properties. *Psychother Psychosom.* 2023;92(6):359–66.
<https://doi.org/10.1159/000535113>
20. Martínez-Martin P, Rodríguez-Blázquez C, Mario Alvarez, Arakaki T, Arillo VC, Chaná P, et al. Parkinson's disease severity levels and MDS-Unified Parkinson's Disease Rating Scale. *Parkinsonism Relat Disord.* 2015;21(1):50–4.
<https://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2014.10.026>
21. Opara J, Matecki A, Matecka E, Socha T. Motor assessment in Parkinson's disease. *Ann Agric Environ Med.* 2017;24(3):411–5.
<https://doi.org/10.5604/12321966.1232774>
22. Kapoor S, Saluja A, Margekar SL, Agarwal M, Mondal S, Dhamija RK. Neurogenic supine hypertension and cardiovascular autonomic dysfunction in patients with Parkinson's disease. *Ann Indian Acad Neurol.* 2023;26(1):33–8.
https://doi.org/10.4103/aian.aian_476_22
23. Bersani G, Grispi A, Marini S, Pasini A, Valducci M, Ciani N. 5-HT₂ antagonist ritanserin in neuroleptic-induced parkinsonism: A double-blind comparison with orphenadrine and placebo. *Clin Neuropharmacol.* 1990;13(6):500–6.
<https://doi.org/10.1097/00002826-199012000-00003>
24. Rajput AH, Offord KP, Beard CM, Kurland LT. Epidemiology of parkinsonism: Incidence, classification, and mortality. *Ann Neurol.* 1984;16(3):278–82.
<https://doi.org/10.1002/ana.410160303>
25. Kennedy PF, Hershon HI, McGuire RJ. Extrapyramidal disorders after prolonged phenothiazine therapy. *Br J Psychiatry.* 1971;118(546):509–18.
26. Левин ОС, Шиндряева НН, Аникина МА. Лекарственный паркинсонизм. *Журнал неврологии и психиатрии.* 2012;8:69–74. EDN: PDXMSD
Levin OS, Shindryaeva NN, Anikina MA. Drug-induced parkinsonism. *Journal of Neurology and Psychiatry.* 2012;8:69–74 (In Russ.).
27. Вайман ЕЭ, Шнайдер НА, Незнанов НГ, Насырова Р.Ф. Гены-кандидаты развития антипсихотик-индуцированного паркинсонизма у пациентов с шизофренией. *Обзор психиатрии и медицинской психологии имени В.М. Бехтерева.* 2021;57(4):15–35.
Vaiman EE, Shnayder NA, Neznanov NG, Nasyrova RF. Candidate genes of the development of antipsychotic-induced parkinsonism in patients with schizophrenia. *V.M. Bekhterev review of psychiatry and medical psychology.* 2021;55(4):15–35 (In Russ.).
<https://doi.org/10.31363/2313-7053-2021-57-4-15-35>
28. Micheli FE, Cersosimo MG. Drug-induced parkinsonism. *Handb Clin Neurol.* 2007;84:399–416.
[https://doi.org/10.1016/S0072-9752\(07\)84051-6](https://doi.org/10.1016/S0072-9752(07)84051-6)
29. Caligiuri MR, Jeste DV, Lacro JP. Antipsychotic-induced movement disorders in the elderly: Epidemiology and treatment recommendations. *Drugs Aging.* 2000;17(5):363–84.
<https://doi.org/10.2165/00002512-200017050-00004>
30. Thanvi B, Treadwell S. Drug induced parkinsonism: A common cause of parkinsonism in older people. *Postgrad Med J.* 2009;85(1004):322–6.
<https://doi.org/10.1136/pgmj.2008.073312>
31. López-Sendón JL, Mena MA, de Yébenes JG. Drug-induced parkinsonism in the elderly: Incidence, management and prevention. *Drugs Aging.* 2012;29(2):105–18.
<https://doi.org/10.2165/11598540-000000000-00000>
32. Van Gerpen JA. Drug-induced parkinsonism. *Neurologist.* 2002;8(6):363–70.
<https://doi.org/10.1097/00127893-200211000-00006>
33. Stefani A, Pierantozzi M, Olivola E, Galati S, Cerroni R, D'Angelo V, et al. Homovanillic acid in CSF of mild stage Parkinson's disease patients correlates with motor impairment. *Neurochem Int.* 2017;105:58–63.
<https://doi.org/10.1016/j.neuint.2017.01.007>
34. Chia LG, Cheng FC, Kuo JS. Monoamines and their metabolites in plasma and lumbar cerebrospinal fluid of Chinese patients with Parkinson's disease. *J Neurol Sci.* 1993;116(2):125–34.
[https://doi.org/10.1016/0022-510x\(93\)90316-q](https://doi.org/10.1016/0022-510x(93)90316-q)
35. Khasanova AK. Pharmacogenetic factors of clozapine-induced metabolic syndrome. *Personalized Psychiatry and Neurology.* 2023;3(2):38–47.
<https://doi.org/10.52667/2712-9179-2023-3-2-38-47>
36. Neznanov NG. A paradigm shift to treat psychoneurological disorders. *Personalized Psychiatry and Neurology.* 2021;1(1):1–2.
37. Lara DV, Melo DO, Silva RAM, Santos PCIL. Pharmacogenetic testing in psychiatry and neurology: An overview of reviews. *Pharmacogenomics.* 2021;22(8):505–13.
<https://doi.org/10.2217/pgs-2020-0187>
38. Redenšek S, Dolžan V. The role of pharmacogenomics in the personalization of Parkinson's disease treatment. *Pharmacogenomics.* 2020;21(14):1033–43.
<https://doi.org/10.2217/pgs-2020-0031>
39. Dahl ML. Cytochrome p450 phenotyping/genotyping in patients receiving antipsychotics: Useful aid to prescribing? *Clin Pharmacokinet.* 2002;41(7):453–70.
<https://doi.org/10.2165/00003088-200241070-00001>
40. Bousman CA, Bengesser SA, Aitchison KJ, Amare AT, Aschauer H, Baune BT, et al. Review and consensus on pharmacogenomic testing in psychiatry. *Pharmacopsychiatry.* 2021;54(1):5–17.
<https://doi.org/10.1055/a-1288-1061>
41. Eum S, Lee AM, Bishop JR. Pharmacogenetic tests for antipsychotic medications: Clinical implications and considerations. *Dialogues Clin Neurosci.* 2016;18(3):323–37.
<https://doi.org/10.31887/DCNS.2016.18.3/jbishop>
42. Urban AE, Cubata WJ. Therapeutic drug monitoring of atypical antipsychotics. *Psychiatr Pol.* 2017;51(6):1059–77.
<https://doi.org/10.12740/PP/65307>
43. Mauri MC, Paletta S, Di Pace C, Reggiori A, Cirnigliaro G, Valli I, et al. Clinical pharmacokinetics of atypical antipsychotics: An update. *Clin Pharmacokinet.* 2018;57(12):1493–528.
<https://doi.org/10.1007/s40262-018-0664-3>
44. Потанин СС, Морозова МА, Бениашвили АГ, Бурминский ДС, Миросниченко ИИ. Рекомендации по применению терапевтического лекарственного мониторинга антипсихотиков для индивидуализации подбора терапии при обострении шизофрении. *Обзор психиатрии и медицинской психологии имени В.М. Бехтерева.* 2023;57(4):111–9.
Potanin SS, Morozova MM, Beniashvili AG, Burminskiy DS, Mirosnichenko II. Guideline for the use of therapeutic drug monitoring of antipsychotics to individualize the selection of therapy in the treatment of exacerbation of schizophrenia. *V.M. Bekhterev Review of Psychiatry and Medical Psychology.* 2023;57(4):111–9 (In Russ.).
<https://doi.org/10.31363/2313-7053-2023-778>
45. Milosavljevic F, Bukvic N, Pavlovic Z, Miljevic C, Pešic V, Molden E, et al. Association of CYP2C19 and CYP2D6 poor and intermediate metabolizer status with antidepressant and antipsychotic exposure: A systematic review and meta-analysis. *JAMA Psychiatry.* 2021;78(3):270–80.
<https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2020.3643>
46. Luvsantseren S, Whirl-Carrillo M, Sangkuhl K, Shin N, Wen A, Empey P, et al. Variant interpretation in current pharmacogenetic testing. *J Pers Med.* 2020;10(4):204.
<https://doi.org/10.3390/jpm10040204>
47. Aronson JK. Francis Galton and the invention of terms for quantiles. *J Clin Epidemiol.* 2001;54(12):1191–4.
[https://doi.org/10.1016/S0895-4356\(01\)00420-6](https://doi.org/10.1016/S0895-4356(01)00420-6)
48. Ward KM, Citrome L. Antipsychotic-related movement disorders: Drug-induced parkinsonism vs. tardive dyskinesia – key differences in pathophysiology and clinical management. *Neurol Ther.* 2018;7(2):233–48.
<https://doi.org/10.1007/s40120-018-0105-0>
49. Сычев ДА, Кутузова ЛС, Васькова ЛБ. Современный подход к персонализации дозирования варфарина: где и как можно сделать фармакогенетическое тестирование в России? *Фармакогенетика и фармакогеномика.* 2016;(1):24–8.
Sychev DA, Kutuzova LS, Vas'kova LB. Modern approach personalization warfarin dosing: Where and how you can make a pharmacogenetic testing in Russia? *Pharmacogenetics and Pharmacogenomics.* 2016;(1):24–8 (In Russ.). EDN: WCLQWD

Вклад авторов. Все авторы подтверждают соответствие своего авторства критериям ICMJE. Наибольший вклад распределен следующим образом: *Н.А. Шнайдер* – концепция и дизайн исследования, разработка алгоритма, редактирование и утверждение окончательного варианта рукописи для публикации; *Е.Э. Вайман* – сбор и анализ данных литературы, анализ нормативных документов, написание текста рукописи; *Р.Ф. Насырова* – концепция и дизайн рискометра, руководство проектом.

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, developed the algorithm, edited and approved the final version of the manuscript for publication. *Elena E. Vaiman* collected and analysed literature data, analysed regulatory documents, and drafted the manuscript. *Regina F. Nasyrova* conceptualised and designed the riskometer and administered the project.

ОБ АВТОРАХ / AUTHORS

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

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

Вайман Елена Эдуардовна

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6836-9590>

Насырова Регина Фаритовна, д-р мед. наук

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

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

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

Elena E. Vaiman

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6836-9590>

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

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

Поступила 28.12.2023

После доработки 22.03.2024

Принята к публикации 06.06.2024

Online first 12.07.2024

Received 28 December 2023

Revised 22 March 2024

Accepted 6 June 2024

Online first 12 July 2024

УДК 615.033:615.015:613.26

<https://doi.org/10.30895/2312-7821-2025-13-1-86-93>

Обзор | Review



Влияние пищи на биодоступность лекарственных препаратов в исследованиях биоэквивалентности: сравнительный анализ нормативных документов

Н.Н. Еременко ^{1,2,✉}

¹ Федеральное государственное бюджетное учреждение
«Научный центр экспертизы средств медицинского применения»
Министерства здравоохранения Российской Федерации,
Петровский б-р, д. 8, стр. 2, Москва, 127051, Российская Федерация

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

✉ Еременко Наталья Николаевна eremenko@expmed.ru

РЕЗЮМЕ

ВВЕДЕНИЕ. Актуальность изучения влияния пищи на биодоступность лекарственных препаратов (ЛП) обусловлена необходимостью правильного выбора условий применения ЛП в ходе исследований биодоступности и биоэквивалентности воспроизведенных ЛП, а также обоснования режима приема оригинальных препаратов для различных групп пациентов в клинических исследованиях. Однако в настоящее время отсутствуют единые гармонизированные требования, регулирующие изучение влияния пищи на биодоступность.

ЦЕЛЬ. Анализ нормативных национальных и международных требований, регламентирующих проведение клинических исследований биоэквивалентности для оценки условий изучения влияния пищи в исследованиях биоэквивалентности. Выявление общих требований и отличий в практике разных стран для выбора оптимальных условий проведения исследований биоэквивалентности лекарственных препаратов.

ОБСУЖДЕНИЕ. При анализе влияния пищи на биодоступность ЛП следует ориентироваться на классификации биофармацевтической классификационной системы (BCS) и биофармацевтической классификационной системы ЛП по их растворимости и метаболизму (BDDCS), определяющие растворимость, проницаемость и метаболизм ЛП. Анализ документов международных организаций (Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ), Международный совет по гармонизации технических требований к лекарственным средствам для медицинского применения (ICH)) и регуляторных органов государств – членов ЕАЭС, стран Европы (Европейское агентство по лекарственным средствам (EMA), США (Управление по контролю за качеством продуктов питания и лекарственных средств (FDA)) и некоторых других показал различия в условиях изучения влияния пищи на биодоступность ЛП. Общим является требование проведения исследования биоэквивалентности в стандартизированных условиях. Различия заключаются в необходимом объеме исследований после приема пищи, в рекомендованном составе пищи: калорийности, содержании жиров, белков и углеводов, особенностей местных диетических предпочтений, а также в подходах к изучению влияния пищи на биодоступность ЛП высокого риска, ЛП с линейной или нелинейной фармакокинетикой и лекарственных форм с модифицированным высвобождением.

ВЫВОДЫ. Выявленные особенности национальных и международных требований к проведению клинических исследований биоэквивалентности ЛП подчеркивают целесообразность гармонизации требований нормативных документов. Это будет способствовать обеспечению безопасного и эффективного применения ЛП, а также формированию единых подходов к интерпретации результатов влияния пищи на биодоступность и выводу ЛП на международный фармацевтический рынок.

Ключевые слова: биодоступность; биоэквивалентность; влияние пищи; состояние натощак; состояние после приема пищи; препарат для приема внутрь; абсорбция; безопасность лекарственных препаратов; нормативное руководство; фармакокинетика

© Н.Н. Еременко, 2025

Для цитирования: Еременко Н.Н. Влияние пищи на биодоступность лекарственных препаратов в исследованиях биоэквивалентности: сравнительный анализ нормативных документов. *Безопасность и риск фармакотерапии*. 2025;13(1):86–93. <https://doi.org/10.30895/2312-7821-2025-13-1-86-93>

Финансирование. Работа выполнена в рамках государственного задания ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России № 0056-00001-25-00 на проведение прикладных научных исследований (номер государственного учета НИР 124022300127-0).

Потенциальный конфликт интересов. Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Effects of Food on the Bioavailability of Medicinal Products in Bioequivalence Studies: A Comparative Analysis of Regulatory Documents

Natalia N. Eremenko^{1,2,✉}

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

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

✉ Natalia N. Eremenko eremenko@expmed.ru

ABSTRACT

INTRODUCTION. Studying the effect of food on the bioavailability of medicinal products is important for selecting the right administration conditions for generics (in bioavailability and bioequivalence studies) and confirming the selection for originators in different patient groups (in clinical trials). However, there are currently no common harmonised requirements for food-effect bioavailability studies.

AIM. This study aimed to evaluate the conditions for investigating the effect of food on the bioavailability of medicinal products in bioequivalence studies through an analysis of the national and international regulatory requirements for the conduct of clinical bioequivalence studies; additionally, this study aimed to identify common and unique requirements applied in different countries with a view to selecting the optimal conditions for conducting bioequivalence studies of medicinal products.

DISCUSSION. Food-effect bioavailability studies of medicinal products should rely on the Biopharmaceutics Classification System (BCS) and the Biopharmaceutical Drug Disposition and Classification System (BDDCS), which classify medicinal products by solubility, permeability, and metabolism. This study analysed documents reflecting the approaches of international organisations to bioequivalence studies, including documents by the World Health Organisation (WHO), the International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use (ICH), and regulatory bodies of the Eurasian Economic Union, the European Union (European Medicines Agency (EMA)), and the United States of America (Food and Drug Administration (FDA)). The analysis revealed differences in the conditions for studying the effect of food on the bioavailability of medicinal products. A common approach is to require that bioequivalence studies should be conducted under standardised conditions. The differences lie in the expected scope of postprandial studies; the recommended meal composition with regard to the energy, protein, carbohydrate, and fat content and local dietary preferences; and approaches to food-effect bioavailability studies of high-risk medicinal products, medicinal products with linear and non-linear pharmacokinetics, and modified-release formulations.

CONCLUSIONS. The differences identified in the national and international requirements for the conduct of food-effect bioavailability studies of medicinal products underscore the need for regulatory standard harmonisation, which will contribute to ensuring the safe and effective use of medicinal products, to implementing uniform approaches to the interpretation of the results of food-effect bioavailability studies, and to bringing medicinal products to the global pharmaceutical market.

Keywords: bioavailability; bioequivalence; food effect; fasted state; fed state; oral medicinal product; absorption; drug safety; regulatory guidance; pharmacokinetics

For citation: Eremenko N.N. Effects of food on the bioavailability of medicinal products in bioequivalence studies: A comparative analysis of regulatory documents. *Safety and Risk of Pharmacotherapy*. 2025;13(1):86–93. <https://doi.org/10.30895/2312-7821-2025-13-1-86-93>

Funding. This study was conducted by the Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products as part of the applied research funded under State Assignment No. 056-00001-25-00 (R&D Registry No. 124022300127-0).

Disclosure. The author declares no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Прием пищи значительно изменяет фармакокинетику лекарственных препаратов (ЛП) для приема внутрь, что связано с физиологическими изменениями, такими как отклонение от нормы pH содержимого желудка и кишечника, задержка опорожнения желудка, повышение секреции желчи и усиление кровотока в печени и селезенке [1–5].

Пища может оказывать дифференцированное влияние на абсорбцию ЛП, которое зависит от характеристик действующего вещества: его растворимости, проницаемости, метаболизма (принадлежность ЛП к определенному классу биофармацевтической классификационной системы (Biopharmaceutics Classification System, BCS) на основе их растворимости, проницаемости¹ или биофармацевтической классификационной системы ЛП по их растворимости и метаболизму (Biopharmaceutical Drug Disposition Classification System, BDDCS) [6]), а также от состава вспомогательных веществ и технологии производства. Системы классификации BCS и BDDCS, разработанные Международной фармацевтической федерацией (International Pharmaceutical Federation, FIP)², играют ключевую роль в прогнозировании абсорбции ЛП, влияния пищи на абсорбцию и биодоступность, потенциального лекарственного взаимодействия, что позволяет использовать их для оптимизации программы клинической разработки ЛП.

Согласно единому подходу международных организаций³ (Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ), Международный совет по гармонизации технических требований к лекарственным средствам для медицинского применения (International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use, ICH)) и регуляторных органов государств — членов Евразийского экономического союза (ЕАЭС), Европейского агентства по лекарственным средствам (European Medicines Agency, EMA) и Управления по контролю за качеством

продуктов питания и лекарственных средств (Food and Drug Administration, FDA) и др., исследования сравнительной биодоступности и биоэквивалентности (БЭ) как этап клинической разработки ЛП должны быть проведены в стандартизированных условиях. Однако в настоящее время имеются различия нормативных требований к планированию, проведению и интерпретации результатов исследований БЭ в целом и исследований влияния пищи на биодоступность в частности. Это может создавать дополнительные трудности при разработке доступных воспроизведенных ЛП и приводить к различным выводам и принятию различных регуляторных решений в разных регионах мира в отношении регистрации ЛП и условий применения ЛП [7, 8].

Появление инновационных технологий производства, позволяющих повышать растворимость, биодоступность ЛП и нивелировать влияние пищи на фармакокинетику, способствовало разработке и регистрации большого количества новых ЛП [9–16]. Для стандартизации исследований БЭ (в том числе по планированию дизайна исследования, выбора референтного ЛП для различных стран мира, оценки влияния пищи на биодоступность) и разработки руководств по методологии оценки результатов исследования создана Рабочая группа по биоэквивалентности воспроизведенных лекарственных препаратов (Bioequivalence Working Group for Generics, BEWGG). В ее состав входят регуляторные органы разных стран, а также ВОЗ в качестве наблюдателя. Данный подход способствует гармонизации требований, разработке единых стандартов проведения исследований БЭ и тем самым снижает необходимость повторных исследований БЭ в связи с непризнанием результатов БЭ различными регуляторными органами [17].

Цель работы — анализ нормативных национальных и международных требований, регламентирующих проведение клинических исследований биоэквивалентности для оценки

¹ International pharmaceutical federation (FIP). Biopharmaceutics classification system (BCS). <https://www.fip.org/>

² Там же.

³ TRS 1052. 57th report of the WHO Expert Committee on Specifications for Pharmaceutical Preparations.

ICH M13A. Guideline on bioequivalence for immediate-release solid oral dosage forms. ICH; 2025.

Решение Совета Евразийской экономической комиссии от 03.11.2016 № 85 «Об утверждении Правил проведения исследований биоэквивалентности лекарственных препаратов в рамках Евразийского экономического союза».

Guideline on the investigation of bioequivalence. CPMP/EWP/QWP/1401/98 Rev. 1. EMA; 2010.

FDA-2001-D-0040. Guidance for industry food-effect bioavailability and fed bioequivalence studies. FDA; 2002.

условий изучения влияния пищи в исследованиях биоэквивалентности. Выявление общих требований и отличий в практике разных стран для выбора оптимальных условий проведения исследований биоэквивалентности лекарственных препаратов.

Поиск был выполнен на официальных сайтах международных организаций ВОЗ⁴, ИЧН⁵, а также регуляторных органов государств — членов ЕАЭС⁶, стран Европы — ЕМА⁷, США — FDA⁸ и ряда других; в электронных базах данных и библиотеках ScienceDirect, Cochrane Library, PubMed, в международном реестре клинических исследований ClinicalTrials.gov, в поисковой системе Google. Для поиска использованы ключевые термины «food-effect bioavailability study» и фильтры: «pharmaceutical guidelines», «pharmaceutical guidance» и «bioequivalence guidelines», «bioequivalence guidance». Дополнительную проверку достаточности поиска источников литературы проводили с помощью сервиса Connected Papers⁹. Поиск документов, находящихся в открытом доступе, проводили по состоянию на декабрь 2024 г.

ОСНОВНАЯ ЧАСТЬ

Прием пищи в исследованиях биодоступности и биоэквивалентности лекарственных препаратов

Прием пищи может значительно изменять биодоступность и БЭ ЛП, влияя на профили безопасности и эффективности ЛП. Исследования влияния пищи на биодоступность ЛП проводятся как для новых оригинальных, так и для воспроизведенных ЛП с различными целями: для выбора условий приема ЛП, оценки влияния пищи на скорость и степень абсорбции препарата, подбора состава вспомогательных веществ, выбора различных модификаций высвобождения и оптимизации технологии производства¹⁰.

Для лекарственных средств многих международных непатентованных наименований, абсорбция которых клинически значимо увеличивается после приема пищи и в общей характеристике которых есть указание о необходимости приема с пищей или после приема пищи, исследования БЭ предпочтительно проводить после приема пищи¹¹ (табл. 1, опубликована на сайте журнала¹²). Чаще всего пища может усиливать абсорбцию ЛП II класса BCS за счет повышения растворимости и увеличения секреции желчных кислот, а также за счет изменения pH в желудке и в тонком кишечнике [3]. Прием пищи не оказывает существенного влияния на абсорбцию ЛП I класса BCS и может негативно повлиять на абсорбцию ЛП III и IV классов BCS из-за изменений вязкости и проницаемости в ЖКТ [3]. Прием пищи также повышает абсорбцию ЛП II класса BDDCS, что увеличивает их системную экспозицию за счет улучшения растворения и солюбилизации [1–3, 6]. Присутствие пищи может улучшить растворимость ЛП III и IV классов BDDCS за счет увеличения секреции желчи и изменения pH в желудочно-кишечном тракте, а также увеличить время их растворения вследствие замедления опорожнения желудка и продления времени кишечного транзита [1, 4].

Если состав изучаемого ЛП качественно или количественно различается в отношении вспомогательных веществ, особенно тех, которые могут повлиять на моторику желудочно-кишечного тракта (например, сорбитол, маннитол)¹³, рекомендуется проводить исследование БЭ после приема пищи. Это необходимо для тщательной оценки любых потенциальных изменений абсорбции препарата при приеме пищи.

Для ЛП в лекарственных формах с модифицированным высвобождением системного действия, к которым относятся лекарственные формы с отсроченным высвобождением, лекарственные формы с пульсирующим (прерывистым)

⁴ <https://www.who.int/>

⁵ <https://www.ich.org/>

⁶ <https://eec.eaeunion.org>

⁷ <https://www.ema.europa.eu/en/homepage>

⁸ <https://www.fda.gov>

⁹ <https://www.connectedpapers.com/>

¹⁰ FDA-2001-D-0040. Guidance for industry food-effect bioavailability and fed bioequivalence studies. FDA; 2002.

¹¹ Решение Совета Евразийской экономической комиссии от 03.11.2016 № 85 «Об утверждении Правил проведения исследований биоэквивалентности лекарственных препаратов в рамках Евразийского экономического союза».

Guideline on the investigation of bioequivalence. CPMP/EWP/QWP/1401/98 Rev. 1. EMA; 2010.

ICH M13A. Guideline on bioequivalence for immediate-release solid oral dosage forms. ICH; 2025.

¹² <https://doi.org/10.30895/2312-7821-2025-13-1-86-93-tabl>

¹³ Решение Совета Евразийской экономической комиссии от 03.11.2016 № 85 «Об утверждении Правил проведения исследований биоэквивалентности лекарственных препаратов в рамках Евразийского экономического союза».

Guideline on the investigation of bioequivalence. CPMP/EWP/QWP/1401/98 Rev. 1. EMA; 2010.

высвобождением, многоединичные и одноединичные лекарственные формы, изучение влияния пищи на биодоступность в дополнение к изучению сравнительной биодоступности при приеме натошак является обязательным условием для вывода ЛП на фармацевтический рынок¹⁴. Это необходимо для всестороннего понимания фармакокинетики ЛП с модифицированным высвобождением в реальных условиях.

Для ЛП высокого риска изучение влияния пищи на биодоступность также является обязательным условием для вывода ЛП на фармацевтический рынок¹⁵. К ЛП высокого риска относятся ЛП, содержащие лекарственные вещества с низкой растворимостью (II и IV классы BCS), для производства которых используются сложные технологические методы, такие как твердые дисперсии (например, олапариб, см. *табл. 1*, опубликована на сайте журнала¹⁶), микроэмульсии или составы на основе липидов¹⁷. Это ЛП, у которых сочетание характеристики лекарственного вещества, сложность разработки состава (рецептур) или процесса производства повышают вероятность того, что действие препарата в организме будет различаться с условиями приема ЛП: натошак или после приема пищи. Согласно позиции ICH для полноценной оценки биодоступности подобных ЛП недостаточно результатов исследования БЭ, проведенного при приеме ЛП в условиях натошак, необходимо проводить исследования БЭ при приеме изучаемых ЛП как натошак, так и после приема пищи.

Обзор требований регуляторных документов

Согласно единому подходу международных организаций (ВОЗ, ICH) и регуляторных органов государств — членов ЕАЭС, европейских стран (ЕМА), США (FDA) и других, исследования БЭ должны быть проведены в стандартизированных условиях, которые минимизируют вариабельность и способствуют наибольшей чувствительности при выявлении различий между сравниваемыми ЛП.

Комитет экспертов по спецификациям фармацевтических препаратов ВОЗ в апреле 2024 г. опубликовал доклад¹⁸, в котором приведены обновленные руководства по обеспечению каче-

ства лекарственных средств и предоставлению глобальных инструментов регулирования обращения ЛП. В отношении исследований влияния пищи на биодоступность ЛП в рамках исследований БЭ отдельно выделены условия их проведения для лекарственных форм с немедленным высвобождением (преимущественно в условиях приема натошак) и отдельно для лекарственных форм с модифицированным высвобождением (обязательные исследования в условиях приема натошак и после приема пищи). Существенной проблемой для лекарственных форм с модифицированным высвобождением является вероятность того, что прием пищи может спровоцировать быстрое непредвиденное высвобождение всего количества или значительной части действующего вещества, содержащегося в лекарственной форме («сброс дозы»). Для изучения возможного наличия эффекта «сброса дозы» у лекарственных форм с модифицированным высвобождением ВОЗ рекомендует использовать прием пищи, который вызовет максимальные изменения в желудочно-кишечном тракте по сравнению с состоянием натошак. Так, рекомендует прием пищи с высоким содержанием жиров (примерно 50% от общего калорийного содержания пищи) и калорий (примерно 800–1000 ккал). Точный состав рекомендуемой пищи зависит от местных диетических предпочтений и обычаев и регулируется национальными руководящими документами, однако калорийный состав должен быть представлен в отчете исследования. Добровольцы в исследовании должны начать прием пищи за 30 мин до приема изучаемых ЛП.

ICH в 2025 г. выпустил обновленную версию руководства по БЭ твердых пероральных лекарственных форм с немедленным высвобождением ICH M13A¹⁹. В документе подробно освещены ситуации и условия проведения исследований БЭ после приема пищи. Доза изучаемых ЛП должна быть принята добровольцами с водой объемом 150–250 мл. При исследовании БЭ в условиях натошак прием пищи запрещен как минимум в течение 4 ч после приема ЛП, дальнейший прием пищи должен быть стандартизирован по составу и времени. В случае исследования БЭ после приема пищи рекомендуется начать прием пищи за 30 мин до приема ЛП и полностью завершить

¹⁴ Там же.

¹⁵ Guideline on the investigation of bioequivalence. CPMP/EWP/QWP/1401/98 Rev. 1. EMA; 2010.

¹⁶ <https://doi.org/10.30895/2312-7821-2025-13-1-86-93-tabl>

¹⁷ ICH M13A. Guideline on bioequivalence for immediate-release solid oral dosage forms. ICH; 2025.

¹⁸ TRS 1052. 57th report of the WHO Expert Committee on Specifications for Pharmaceutical Preparations.

¹⁹ ICH M13A. Guideline on bioequivalence for immediate-release solid oral dosage forms. ICH; 2025.

его в течение 30 мин. Для ЛП высокого риска (на действие которых с высокой вероятностью повлияют условия в желудочно-кишечном тракте в зависимости от приема пищи — после еды или натощак) используют прием пищи, который оказывает наибольшее влияние на физиологию желудочно-кишечного тракта. Пища должна иметь высокое содержание жира (примерно 50% от общего калорийного содержания) и калорий (примерно 900–1000 ккал), при этом должна обеспечивать примерно 150, 250 и 500–600 ккал из белков, углеводов и жиров соответственно. Для ЛП, которые не относятся к категории высокого риска, допускается прием пищи либо с высоким содержанием жира и калорий, либо с низким, например прием пищи около 500 ккал, включающий примерно 25% калорий из жиров. Одной из целей данного руководства является гармонизация дизайна и стандартов проведения исследований БЭ, которая поддерживает современный тренд на сокращение количества излишних и дублирующих исследований.

В Решении ЕЭК от 03.11.2016 № 85²⁰ указано, что если согласно общей характеристике референтного ЛП его следует применять исключительно после еды, то исследование БЭ проводят после приема пищи. Для подтверждения БЭ ЛП с модифицированным высвобождением требуются²¹: а) исследование с однократным дозированием исследуемого и референтного ЛП, проводимое натощак; б) исследование с однократным дозированием исследуемого и референтного ЛП, проводимое после приема пищи с высоким содержанием жира; в) исследование с многократным дозированием анализируемого и референтного ЛП во всех случаях возникновения накопления (кумуляции). Данный перечень исследований гарантирует сохранение эффективности и безопасности препарата при различных диетических условиях.

Некоторые организации (например, FDA, EMA и ВОЗ) предоставляют рекомендации²² по определенным ЛП, в которых изложены конкретные требования по проведению исследования БЭ. Однако требования регуляторных органов могут различаться, что может быть причиной несоот-

ветствий в подходах к исследованиям БЭ и их оценке в различных странах.

При анализе нормативных документов регуляторных органов разных стран, касающихся вопросов проведения исследований БЭ, выявлены следующие различия (табл. 2, опубликована на сайте журнала²³).

1. Дизайн и условия исследования. Существуют значительные различия в рекомендациях относительно того, следует ли проводить исследование БЭ натощак, после приема пищи или в обоих состояниях. Некоторые регуляторные органы, такие как FDA и Управление лекарственных средств и медицинских изделий Японии (Japan Pharmaceuticals and Medical Devices Agency, PMDA), используют более стандартизированные подходы, в то время как в Европе и государствах — членах ЕАЭС оценивают эти требования в каждом конкретном случае.

Причины для выбора условий проведения исследований БЭ натощак и/или после приема пищи различаются в руководствах многих регуляторных органов (они приведены ниже).

1.1. Информация по режиму дозирования и способу применения. Рекомендации большинства регуляторных органов, за исключением FDA и PMDA, совпадают в том, что если в инструкции по медицинскому применению (или общей характеристике) референтного ЛП указано, что его следует принимать только натощак или только после еды, то требуется провести исследование БЭ в указанных условиях. FDA чаще всего рекомендует проводить исследования как натощак, так и после приема пищи. PMDA рекомендует проводить исследование БЭ натощак, даже если референтный ЛП рекомендуется принимать после еды, при условии, что исследование безопасно для участников и концентрацию действующего вещества можно измерить.

Если в инструкции по медицинскому применению или общей характеристике референтного ЛП указано, что его следует принимать как натощак, так и после еды, большинство регуляторных органов рекомендуют проводить исследование только в состоянии натощак. FDA рекомендует проводить оба типа исследований. Аналогичная

²⁰ Решение Совета Евразийской экономической комиссии от 03.11.2016 № 85 «Об утверждении Правил проведения исследований биоэквивалентности лекарственных препаратов в рамках Евразийского экономического союза».

²¹ Там же.

²² Примеры препарат-специфичных руководств:

<https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/psg/index.cfm>

<https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory-overview/research-and-development/scientific-guidelines/clinical-pharmacology-pharmacokinetics/product-specific-bioequivalence-guidance>

<https://extranet.who.int/prequal/medicines/bioequivalence>

²³ <https://doi.org/10.30895/2312-7821-2025-13-1-86-93-tabl>

позиция у EMA: несмотря на то что в руководстве по исследованию БЭ²⁴ это не указано, некоторые препарат-специфичные руководства (табл. 2, опубликована на сайте журнала²⁵) содержат информацию о необходимости проведения исследований как натощак, так и после приема пищи.

1.2. ЛП высокого риска. Для данных ЛП, у которых действие в организме может различаться от условий приема натощак или после приема пищи, ВОЗ, ICH, EMA, регуляторные органы государств — членов ЕАЭС, PDMA, Министерство здравоохранения Канады и Управление по контролю за оборотом лекарственных средств и изделий медицинского назначения Австралии (Therapeutic Goods Administration, TGA) требуют проведения исследования БЭ как натощак, так и после приема пищи. Однако Министерство безопасности пищевых продуктов и лекарственных средств Республики Корея не требует проведения исследований БЭ в таком объеме.

1.3. Линейная или нелинейная фармакокинетика препарата. Согласно позиции EMA и регуляторных органов государств — членов ЕАЭС, если в терапевтическом диапазоне степень увеличения площади под кривой «концентрация–время» ЛП с нелинейной фармакокинетикой больше степени увеличения дозы, исследование БЭ обычно проводится с использованием наибольшей дозировки. Однако если в терапевтическом диапазоне степень увеличения площади под кривой «концентрация–время» ЛП увеличивается меньше, чем соответствующее увеличение дозы, в большинстве случаев исследование БЭ требуется проводить для наибольшей и наименьшей дозировок. Министерство здравоохранения Канады для ЛП с нелинейной фармакокинетикой рекомендует проводить сравнительные исследования биодоступности и БЭ в самой низкой дозе в состоянии натощак и в самой высокой дозе в состоянии натощак и после приема пищи.

2. Тип пищи. В исследованиях БЭ, когда прием ЛП осуществляется после приема пищи, ее состав и график приема должны быть стандартизованы для всех участников и всех этапов проведения исследования. Если не указано иное в инструкциях по медицинскому применению или общей характеристике референтного ЛП, обычно используется пища с высоким содержанием жиров и калорий, чтобы обеспечить максимальное воздействие на системную биодоступность препарата из лекарственной формы. В руководящих документах ВОЗ, ICH, а также EMA, го-

сударств — членов ЕАЭС, FDA рекомендована высококалорийная пища (800–1000 ккал) с высоким содержанием жиров (около 50% от общей калорийности). ICH допускает прием менее жирной пищи (менее 25% от общей калорийности) для ряда ЛП, которые не отвечают критериям ЛП высокого риска. PDMA рекомендует прием менее жирной пищи (менее 20% жиров) для изучения БЭ ЛП немедленного высвобождения и ЛП с кишечнорастворимой оболочкой (менее 35% жиров) для ЛП с модифицированным высвобождением. Министерство безопасности пищевых продуктов и лекарственных средств Республики Корея в исследованиях БЭ рекомендует пищу с содержанием менее 35% жиров. Содержание и распределение калорий между углеводами, жирами и белками подробно описаны в руководящих документах ICH, EMA, государств — членов ЕАЭС, FDA, TGA, Министерства здравоохранения Канады, Ассоциации государств Юго-Восточной Азии (Association of Southeast Asian Nations, ASEAN). Отдельные рекомендации по содержанию белков и углеводов отсутствуют в руководствах PDMA и Министерства безопасности пищевых продуктов и лекарственных средств Республики Корея. Информация о необходимом содержании углеводов не указана в документах Министерства здравоохранения и благосостояния семьи правительства Индии.

Выявленные различия могут усложнить процесс планирования исследований БЭ и подчеркивают необходимость гармонизации нормативных подходов для единообразного планирования, проведения и оценки результатов исследований БЭ в разных странах, в том числе для изучения влияния пищи на биодоступность ЛП.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В результате анализа нормативных национальных и международных требований, регламентирующих проведение клинических исследований БЭ, отмечены различия в рекомендациях относительно того, следует ли проводить исследования БЭ натощак, после приема пищи или в обоих состояниях; различия по условиям изучения влияния пищи на биодоступность ЛП (калорийность пищи, содержание жиров, белков и углеводов, особенности местных диетических предпочтений), в том числе в отношении ЛП высокого риска, в зависимости от линейности или нелинейности фармакокинетики ЛП и лекарственных форм модифицированно-

²⁴ Guideline on the investigation of bioequivalence. CPMP/EWP/QWP/1401/98 Rev. 1. EMA; 2010.

²⁵ <https://doi.org/10.30895/2312-7821-2025-13-1-86-93-tabl>

го высвобождения. Выявленные различия свидетельствуют о необходимости гармонизации требований в отношении клинических исследований БЭ для обеспечения безопасного и эф-

фективного применения ЛП, а также разработке единых подходов к интерпретации полученных результатов и выводу ЛП на мировой фармацевтический рынок.

Литература / References

- Cheng L, Wong H. Food effects on oral drug absorption: Application of physiologically-based pharmacokinetic modeling as a predictive tool. *Pharmaceutics*. 2020;12(7):672. <https://doi.org/10.3390/PHARMACEUTICS12070672>
- Sharma S, Kogan C, Varma M, Prasad B. Analysis of the interplay of physiological response to food intake and drug properties in food-drug interactions. *Drug Metab Pharmacokinet*. 2023;53:100518. <https://doi.org/10.1016/j.dmpk.2023.100518>
- Benet LZ. Solubility-permeability interplay in facilitating the prediction of drug disposition routes, extent of absorption, food effects, brain penetration and drug induced liver injury potential. *J Pharm Sci*. 2023;112(9):2326–31. <https://doi.org/10.1016/j.xphs.2023.07.006>
- Zou P, Vaidyanathan J, Tran D, Raines C, Chatterjee P, Madabushi R, Seo SK. Predicting food effects on oral extended-release drug products: A retrospective evaluation. *AAPS J*. 2023;25(3):33. <https://doi.org/10.1208/s12248-023-00804-7>
- Sahu GK, Gupta C. Exploration of solubilization strategies: Enhancing bioavailability for low solubility drugs. *International Journal of Newgen Research in Pharmacy & Healthcare*. 2023;1(2):96–115. <https://doi.org/doi:10.61554/ijnrph.v1i2.2023.50>
- Bocci G, Oprea TI, Benet LZ. State of the art and uses for the Biopharmaceutics Drug Disposition Classification System (BDDCS): New additions, revisions, and citation references. *AAPS J*. 2022;24(2):37. <https://doi.org/10.1208/s12248-022-00687-0>
- DeHaven WI, Conner D. The effects of food on drug bioavailability and bioequivalence. In: Yu LX, Li BV, eds. *FDA bioequivalence standards*. New York: Springer; 2014. https://doi.org/10.1007/978-1-4939-1252-0_4
- O'Shea JP, Holm R, O'Driscoll C, Griffin BT. Food for thought: Formulating away the food effect – a PEARRL review. *J Pharm Pharmacol*. 2019;71(4):510–35. <https://doi.org/10.1111/JPHP.12957>
- Gupta KR, Dakhole MR, Jinnawar KS, Umekar MJ. Strategies for improving hydrophobic drugs solubility and bioavailability. *Int J Pharm Chem Anal*. 2023;10(3):164–74. <https://doi.org/10.18231/j.ijpca.2023.029>
- Wang Z, Bhugra C, Chen S. Formulation approaches to improve oral bioavailability of drugs. In: Hu M, Li X, eds. *Oral bioavailability and drug delivery: From basics to advanced concepts and applications*. Wiley; 2023. <https://doi.org/10.1002/9781119660699.ch28>
- Bhalani DV, Nutan B, Kumar A, Singh Chandel AK. Bioavailability enhancement techniques for poorly aqueous soluble drugs and therapeutics. *Biomedicines*. 2022;10(9):2055. <https://doi.org/10.3390/biomedicines10092055>
- Mukeri IH, Reddy MS. Approaches to improve bioavailability and oral absorption of low water-soluble drug by self-emulsifying drug delivery system. *GSC Biol Pharm Sci*. 2023;22(1):215–29. <https://doi.org/10.30574/gscbps.2023.22.1.0034>
- Kutner A. Recent advances in drug substance development – pro-drug strategies for enhancing the bioavailability and potency of antiviral nucleosides. *J Med Sci*. 2023;93(3):e878. <https://doi.org/10.20883/medical.e878>
- Dash JR, Pattnaik G, Samal HB, Pradhan G, Baral CPK, Behera B, et al. Novel approaches for the enhancement of bioavailability of drugs: An updated review. *Curr Drug Discov Technol*. 2024:e15701638311058. <https://doi.org/10.2174/0115701638311058240806100555>
- Rocha B, de Moraes LA, Viana MC, Carneiro G. Promising strategies for improving oral bioavailability of poor water-soluble drugs. *Expert Opin Drug Discov*. 2023;18(6):615–27. <https://doi.org/10.1080/17460441.2023.2211801>
- Abbasi A, Hashemi M, Kafil HS, Abbasi Astamal M, Lahouty M, Ghorbani Tajani A, et al. A critical review on the bioavailability promotion of the food bioactive compounds: Nano lipid carriers perspective. *Pharm Sci*. 2024;30(2):282–303. <https://doi.org/10.34172/ps.2024.11>
- Fernandes EAF, van Oudtshoorn J, Tam A, González LCA, Aurela EG, Potthast H, et al. The bioequivalence study design recommendations for immediate-release solid oral dosage forms in the international pharmaceutical regulators programme participating regulators and organisations: Differences and commonalities. *J Pharm Pharm Sci*. 2024;27:12398. <https://doi.org/10.3389/jpps.2024.12398>
- Marroum PJ, Nuthalapati S, Parikh A, Shebley M, Hoffman D, Zha J. Industry perspective on standardizing food-effect studies for new drug development. *Clin Pharmacokinet*. 2018;57(8):901–9. <https://doi.org/10.1007/S40262-018-0630-0>

Дополнительная информация. Таблицы 1 и 2 размещены на сайте журнала «Безопасность и риск фармакотерапии».

<https://doi.org/10.30895/2312-7821-2025-13-1-86-93-tabl>

Вклад авторов. Автор подтверждает соответствие своего авторства критериям ICMJE.

Additional information. Tables 1 and 2 are posted on the website of *Safety and Risk of Pharmacotherapy*.

<https://doi.org/10.30895/2312-7821-2025-13-1-86-93-tabl>

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

ОБ АВТОРАХ / AUTHORS

Еременко Наталья Николаевна, канд. мед. наук, доцент
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2385-7114>

Поступила 18.10.2024

После доработки 28.01.2025

Принята к публикации 21.03.2025

Natalia N. Eremenko, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2385-7114>

Received 18 October 2024

Revised 28 January 2025

Accepted 21 March 2025

УДК 615.065

<https://doi.org/10.30895/2312-7821-2025-13-1-94-107>

Научно-методическая статья | Scientific methodology article



Совершенствование системы фармаконадзора в медицинских организациях как возможность повышения качества фармакотерапии

**М.В. Журавлева^{1,2,✉}, С.Ю. Сереброва^{1,2}, Е.В. Кузнецова³, Т.Р. Каменева^{3,4}, А.В. Власова^{3,5,6},
А.Б. Прокофьев^{1,2}, Е.Ю. Демченкова^{1,2}**

¹ Федеральное государственное бюджетное учреждение
«Научный центр экспертизы средств медицинского применения»
Министерства здравоохранения Российской Федерации,
Петровский б-р, д. 8, стр. 2, Москва, 127051, Российская Федерация

² Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования
«Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова»
Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет),
ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2, Москва, 119048, Российская Федерация

³ Государственное бюджетное учреждение «Научно-исследовательский институт организации
здравоохранения и медицинского менеджмента Департамента здравоохранения города Москвы»,
Шарикоподшипниковская ул., д. 9, Москва, 115088, Российская Федерация

⁴ Федеральное государственное бюджетное научное учреждение
«Федеральный научно-клинический центр реаниматологии и реабилитологии»,
ул. Петровка, д. 25, стр. 2, Москва, 107031, Российская Федерация

⁵ Государственное бюджетное учреждение здравоохранения
«Морозовская детская городская клиническая больница
Департамента здравоохранения города Москвы»,
4-й Добрынинский пер., д. 1/9, Москва, 119049, Российская Федерация

⁶ Федеральное государственное бюджетное учреждение дополнительного профессионального образования
«Российская медицинская академия непрерывного медицинского образования»
Министерства здравоохранения Российской Федерации,
ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1, Москва, 125993, Российская Федерация

✉ Журавлева Марина Владимировна zhuravleva@expmed.ru

РЕЗЮМЕ

ВВЕДЕНИЕ. В пострегистрационном периоде необходимо проводить мониторинг эффективности и безопасности лекарственных препаратов для выявления, оценки и предотвращения нежелательных последствий их применения. Результативность фармаконадзорных мероприятий во многом зависит от соблюдения сотрудниками медицинских организаций правил и сроков передачи информации в контрольно-надзорные органы.

ЦЕЛЬ. Систематизация и выделение ключевых аспектов для выявления направлений деятельности по внедрению, мониторингу и совершенствованию системы фармаконадзора в медицинской организации. Анализ опыта организации фармаконадзора в медицинских организациях на примере г. Москвы за период 2018–2024 гг.

ОБСУЖДЕНИЕ. Опыт создания международной базы данных о нежелательных реакциях VigiBase, а также европейской базы данных EudraVigilance и единой информационной базы данных Евразийского экономи-

© М.В. Журавлева, С.Ю. Сереброва, Е.В. Кузнецова, Т.Р. Каменева, А.В. Власова, А.Б. Прокофьев, Е.Ю. Демченкова, 2025

ческого союза подчеркивает значимость системы фармаконадзора и актуальность ее совершенствования. Основными инструментами фармаконадзора являются спонтанные сообщения, сообщения о подозреваемых нежелательных реакциях, полученные по запросу, и активный надзор. Росздравнадзором разработаны четкие критерии работы медицинской организации по фармаконадзору: порядок сбора, регистрации информации о нежелательных реакциях и передачи сведений в Росздравнадзор, назначение ответственного за фармаконадзор, получение доступа в подсистему «Фармаконадзор» автоматизированной информационной системы Росздравнадзора (АИС) Росздравнадзора должны быть определены локальными актами. Подробно рассмотрены инструменты для создания эффективной системы фармаконадзора в медицинских организациях. На основе опыта субъекта Российской Федерации выделены и представлены основные направления организации фармаконадзора в медицинских организациях.

ВЫВОДЫ. Для повышения эффективности функционирования системы фармаконадзора в медицинской организации необходимо обеспечить качество, целостность и полноту представляемой информации при направлении спонтанных сообщений о нежелательных реакциях. Наряду с использованием спонтанного репортирования следует внедрять методы активного надзора, в том числе метод глобальных триггеров. Существующая система фармаконадзора медицинских организаций г. Москвы демонстрирует устойчивый рост репортирования в Росздравнадзор о случаях развития нежелательных реакций.

Ключевые слова: фармаконадзор; безопасность лекарственных средств; нежелательные реакции; спонтанные сообщения; глобальные триггеры

Для цитирования: Журавлева М.В., Сереброва С.Ю., Кузнецова Е.В., Каменева Т.Р., Власова А.В., Прокофьев А.Б., Демченкова Е.Ю. Совершенствование системы фармаконадзора в медицинских организациях как возможность повышения качества фармакотерапии. *Безопасность и риск фармакотерапии*. 2025;13(1):94–107. <https://doi.org/10.30895/2312-7821-2025-13-1-94-107>

Финансирование. Работа выполнена в рамках государственного задания ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России № 056-00001-25-00 на проведение прикладных научных исследований (номер государственного учета НИР 124022300127-0).

Потенциальный конфликт интересов. Журавлева М.В. и Прокофьев А.Б. являются членами редколлегии журнала «Безопасность и риск фармакотерапии» с 2021 г. Остальные авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Improving the Pharmacovigilance System in Medical Organisations as an Opportunity to Enhance the Quality of Pharmacotherapy

Marina V. Zhuravleva^{1,2,✉}, Svetlana Yu. Serebrova^{1,2}, Elena V. Kuznetsova³, Tatiana R. Kameneva^{3,4}, Anna V. Vlasova^{3,5,6}, Alexey B. Prokofiev^{1,2}, Elena Yu. Demchenkova^{1,2}

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

² I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University),
8/2 Trubetskaya St., Moscow 119048, Russian Federation

³ Research Institute for Healthcare Organization and Medical Management of the Moscow Healthcare Department,
9 Sharikopodshipnikovskaya St., Moscow 115088, Russian Federation

⁴ Federal Research and Clinical Center of Intensive Care Medicine and Rehabilitology,
25/2 Petrovka St., Moscow 107031, Russian Federation

⁵ Morozov Children's Clinical Hospital of the Moscow Healthcare Department,
1/9 4th Dobryninsky Ln., Moscow 119049, Russian Federation

⁶ Russian Medical Academy of Continuous Professional Education,
2/1/1 Barrikadnaya St., Moscow 125993, Russian Federation

✉ Marina V. Zhuravleva zhuravleva@expmed.ru

ABSTRACT

INTRODUCTION. It is essential to monitor the efficacy and safety of medicinal products as part of post-marketing surveillance to identify, assess, and prevent adverse drug reactions (ADRs). The effectiveness of pharmacovigilance depends largely on healthcare professionals' adherence to the requirements and timeframes for reporting information to regulatory authorities.

AIM. This study aimed to identify and systematise the key aspects of pharmacovigilance through an analysis of experience in organising pharmacovigilance in Moscow-based healthcare institutions in 2018–2024 to determine the focus areas for implementing, monitoring, and improving the pharmacovigilance system operating in medical organisations.

DISCUSSION. The significance of pharmacovigilance systems and the need for their continuous improvement are underpinned by experience in establishing pharmacovigilance databases, including the global VigiBase database, the European Union's EudraVigilance database, and the Eurasian Economic Union's database. The main pharmacovigilance tools include active surveillance and collection of unsolicited/solicited reports of suspected ADRs. The Russian Federal Service for Surveillance in Healthcare (Roszdravnadzor) has developed clear operational criteria for pharmacovigilance in medical organisations. These criteria require that medical organisations should have in-house regulations for collecting, registering, and reporting data on ADRs to Roszdravnadzor, appointing qualified persons responsible for pharmacovigilance, and obtaining access to the Pharmacovigilance database of Roszdravnadzor's Automated Information System. This article provides a detailed description of tools for establishing an effective pharmacovigilance system in a medical organisation, as well as the focus areas for organising pharmacovigilance in medical organisations, identified by analysing the experience of a territorial entity of the Russian Federation.

CONCLUSIONS. To improve the effectiveness of pharmacovigilance in medical organisations, it is necessary to ensure the quality, integrity, and completeness of data submitted in spontaneous ADR reports. Spontaneous reporting should be supplemented with active surveillance methods, including the Global Trigger Tool. The current pharmacovigilance system in Moscow demonstrates a steady increase in reporting ADRs to Roszdravnadzor.

Keywords: pharmacovigilance; drug safety; adverse drug reactions; ADRs; spontaneous reports; global triggers; Global Trigger Tool

For citation: Zhuravleva M.V., Serebrova S.Yu., Kuznetsova E.V., Kameneva T.R., Vlasova A.V., Prokofiev A.B., Demchenkova E.Yu. Improving the pharmacovigilance system in medical organisations as an opportunity to enhance the quality of pharmacotherapy. *Safety and Risk of Pharmacotherapy*. 2025;13(1):94–107. <https://doi.org/10.30895/2312-7821-2025-13-1-94-107>

Funding. This study was conducted by the Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products as part of the applied research funded under State Assignment No. 056-00001-25-00 (R&D Registry No. 124022300127-0).

Disclosure. Marina V. Zhuravleva and Alexey B. Prokofiev have been members of the Editorial Board of *Safety and Risk of Pharmacotherapy* since 2021. The other authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Регистрация и выпуск лекарственного препарата (ЛП) в гражданский оборот не гарантируют отсутствие рисков его применения. Ограниченное число участников клинических исследований, короткий период наблюдения и исключение уязвимых групп населения усложняют оценку эффективности и безопасности фармакотерапии [1]. В реальной клинической практике новые ЛП назначаются большему количеству пациентов, увеличивая, таким образом, риск возникновения непредвиденных нежелательных реакций (НР), не выявленных в ходе клинических исследований.

Согласно Меморандуму Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) по национальной

стратегии в области безопасных лекарственных средств и их надлежащего использования¹, НР, ассоциированные с ЛП, являются причиной госпитализации до 20% от общего числа госпитализированных пациентов в мире, занимают в различных странах 4–6-е места в структуре смертности населения, а на мероприятия, связанные с фармаконадзором, затрачивается до 20% всех расходов системы здравоохранения [2]. Для получения полной информации о рисках применения ЛП в пострегистрационном периоде важно проводить мониторинг эффективности и безопасности ЛП.

Основные понятия системы фармаконадзора регламентированы Правилами надлежащей

¹ Меморандум по национальной стратегии в области безопасных лекарственных средств и их надлежащего использования. <https://who-umc.org/media/w04dqlma/aide-memoire-ru.pdf>

практики фармаконадзора Евразийского экономического союза (ЕАЭС)².

Фармаконадзор (pharmacovigilance) — вид научной и практической деятельности, направленный на выявление, оценку, понимание и предотвращение нежелательных последствий применения лекарственных препаратов.

Нежелательная реакция (adverse reaction) — непреднамеренная неблагоприятная реакция организма, связанная с применением ЛП и предполагающая наличие взаимосвязи с применением подозреваемого ЛП.

Нежелательное явление (adverse event) — любое неблагоприятное изменение в состоянии здоровья пациента или субъекта клинического исследования, произошедшее после применения ЛП, независимо от причинно-следственной связи с его применением.

Непредвиденная нежелательная реакция (unexpected adverse reaction) — НР, характер, степень тяжести или исход которой не соответствует информации, содержащейся в действующей общей характеристике ЛП.

Серьезная нежелательная реакция (serious adverse reaction) — НР, которая приводит к смерти, представляет угрозу для жизни пациента, требует госпитализации пациента или ее продления, приводит к стойкой либо выраженной нетрудоспособности или инвалидности, к врожденным аномалиям или порокам развития. Любая непреднамеренная подозреваемая передача инфекционного агента через ЛП, развитие зависимости или злоупотребления ЛП также считается серьезной НР. Решение относительно отнесения ситуаций к числу серьезных НР, например значимых с медицинской точки зрения событий, принимается на основе медицинской и научной оценки, в том числе для состояний, требующих оказания неотложной помощи.

Сигнал (signal) — информация, поступающая от одного или нескольких источников, включая наблюдения и эксперименты, которая предполагает наличие новой потенциальной причинно-следственной связи или нового аспекта известной взаимосвязи между воздействием ЛП и явлением или совокупностью взаимосвязанных явлений, нежелательных или благоприятных, оцениваемая как доста-

точная для дальнейших действий по верификации сигнала.

Важно отметить, что большинство НР можно предотвратить посредством создания эффективной системы лекарственной безопасности в медицинских организациях (МО) [2].

Цель работы — систематизация и выделение ключевых аспектов для выявления направлений деятельности по внедрению, мониторингу и совершенствованию системы фармаконадзора в медицинской организации. Анализ опыта организации фармаконадзора в медицинских организациях г. Москвы за период 2018–2024 гг.

Поиск информации осуществляли на интернет-сайтах российских и зарубежных регуляторных органов по фармаконадзору, в открытых источниках научной медицинской литературы, индексируемых в базах данных Scopus, Cochrane Library, Google Scholar, eLIBRARY.RU, PubMed за период 2018–2024 гг.

ОСНОВНАЯ ЧАСТЬ

Международный опыт организации системы фармаконадзора

В 1968 г. при поддержке ВОЗ было принято решение о создании Программы по международному мониторингу лекарственных средств (WHO Programme for International Drug Monitoring, WHO PIDM)³. В соответствии с данной Программой государствами-членами были созданы свои региональные системы для сбора и оценки сообщений о НР, отчетов о НР, связанных с применением ЛП (individual case safety report (ICSR), adverse (drug) reaction report) и системы фармаконадзора (pharmacovigilance systems) [3, 4]. В Программу входят более 170 стран, в том числе Российская Федерация⁴. С целью обнаружения сигналов о потенциальных НР, связанных с применением ЛП, и анализа информации о предполагаемом вреде от их применения в 1971 г. в Женеве была создана международная база данных о НР VigiBase [5]. База VigiBase состоит из 3-х модулей: VigiAccess для работы с открытыми данными, VigiFlow для ввода данных из национальных центров, VigiLyse для углубленного анализа данных и поиска сигналов [6, 7].

² Решение Совета Евразийской экономической комиссии от 03.11.2016 № 87 «Об утверждении Правил надлежащей практики фармаконадзора Евразийского экономического союза».

³ The WHO Programme for International Drug Monitoring. <https://who-umc.org/about-the-who-programme-for-international-drug-monitoring/>

⁴ Members of the WHO Programme for International Drug Monitoring. <https://who-umc.org/about-the-who-programme-for-international-drug-monitoring/member-countries/>

Помимо VigiBase существуют другие международные базы НР, ассоциированных с применением с ЛП: Европейская база данных EudraVigilance, единая информационная база данных ЕАЭС [6, 8]. Таким образом, наличие глобальных международных баз по НР, способствует быстрому выявлению сигналов и своевременному анализу информации по безопасности фармакотерапии [8, 9].

Организация системы фармаконадзора в Российской Федерации

В 1969 г. в СССР был впервые создан отдел учета, систематизации и экспресс-информации о побочном действии лекарственных средств, а в 1973 г. — Всесоюзный организационно-методический центр по изучению побочных действий лекарств, основными функциями которого были выявление, регистрация, анализ побочных реакций на ЛП и информирование о них медицинских работников. В 1997 г. был создан Федеральный центр по изучению побочных действий лекарств Минздрава России⁵. В 2008 г. была запущена подсистема «Фармаконадзор» автоматизированной информационной системы Росздравнадзора (далее — АИС Росздравнадзора) в целях сбора и анализа информации о НР из всех созданных региональных центров⁶. С 01.04.2019 для гармонизации с международными подходами к выявлению НР в национальной российской базе НР стал использоваться международный стандарт данных ICH E2B⁷.

К 2016 г. завершен основной этап формирования нормативно-правовой базы общих рынков ЛП государств — членов ЕАЭС, разработаны единые правила системы фармаконадзора в рамках стран — членов Таможенного союза [10] и ЕАЭС [11, 12]. В соответствии с новыми

законодательными требованиями к эффективности и безопасности лекарственных средств в Российской Федерации был введен порядок осуществления фармаконадзора⁸, в котором большое внимание уделяется актуальному направлению — системе управления рисками, ассоциированными с ЛП. Система управления рисками обеспечивает раннее выявление рисков, связанных с применением ЛП, и способствует минимизации этих рисков [13].

В российском законодательстве в сфере охраны здоровья в настоящее время определен трехуровневый контроль качества медицинской деятельности⁹:

- 1) федеральный государственный контроль (надзор) в сфере обращения ЛП;
- 2) ведомственный контроль качества и безопасности медицинской деятельности;
- 3) внутренний контроль качества и безопасности медицинской деятельности.

Важно отметить преемственность контроля качества и эффективности ЛП на всех трех уровнях. В рамках лицензирования медицинской деятельности¹⁰ обязательным является наличие системы внутреннего контроля качества и безопасности медицинской деятельности в МО. В соответствии с Правилами надлежащей практики фармаконадзора ЕАЭС Федеральной службой по надзору в сфере здравоохранения (Росздравнадзором) разработаны практические рекомендации, в которых представлены основные подходы к формированию и функционированию системы внутреннего контроля качества и безопасности для стационаров, поликлиник и других МО, включающие, в том числе, и рекомендации по организации и проведению мероприятий по фармаконадзору и лекарственной безопасности¹¹. При разработке практических рекомендаций учитывались следующие

⁵ Приказ Минздрава России от 14.04.1997 № 114 «О создании Федерального центра по изучению побочных действий лекарств Минздрава России» (утратил силу 30.04.1998).

⁶ <http://external.roszdravnadzor.ru/?type=logon>

⁷ E2B(R3) Individual Case Safety Report (ICSR) <https://ich.org/page/e2br3-individual-case-safety-report-icsr-specification-and-related-files>

⁸ Приказ Росздравнадзора от 15.02.2017 № 1071 «Об утверждении Порядка осуществления фармаконадзора» (утратил силу с 01.03.2025).

Приказ Росздравнадзора от 17.06.2024 № 3518 «Об утверждении Порядка фармаконадзора лекарственных препаратов для медицинского применения» (вступил в силу с 01.03.2025).

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

⁹ Федеральный закон от 21.11.2011 № 323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации».

¹⁰ Постановление Правительства Российской Федерации от 01.06.2021 № 852 «О лицензировании медицинской деятельности (за исключением указанной деятельности, осуществляемой медицинскими организациями и другими организациями, входящими в частную систему здравоохранения, на территории инновационного центра «Сколково») и признании утратившими силу некоторых актов Правительства Российской Федерации».

¹¹ Предложения (практические рекомендации) по организации внутреннего контроля качества и безопасности медицинской деятельности в медицинской организации (стационаре). Вторая версия (утв. ФГБУ «Национальный институт качества»

принципы: ориентация на пациента, процессный подход, риск-ориентированный подход, непрерывное повышение качества и другие. В 2022 г. были утверждены формы проверочных листов для плановых проверок по контролю качества и безопасности медицинской деятельности¹².

Сообщения с информацией о безопасности ЛП, собираемые на этапе пострегистрационного применения, в соответствии с Правилами надлежащей практики фармаконадзора ЕАЭС можно разделить на два типа: сообщения по запросу / не по запросу¹³. Источниками сообщений о НР являются все субъекты обращения ЛП в Российской Федерации: представители официальных регуляторных органов, фармацевтических компаний, производителей ЛП, специалисты здравоохранения (врачи, фармацевтические работники) и пациенты [14, 15].

Спонтанные сообщения

Метод спонтанных сообщений является существенной частью системы фармаконадзора в Российской Федерации и организуется Росздравнадзором¹⁴. Спонтанное сообщение — это сообщение, которое специалист системы здравоохранения, пациент или потребитель направляет в адрес уполномоченного органа государства — члена ЕАЭС, держателя регистрационного удостоверения или другой организации (например, региональный, токсикологический центры) без предварительного запроса, описывающее одну или более подозреваемых НР у пациента, которому на-

значался один или более ЛП¹⁵. К известным недостаткам этого метода относится проблема «недосообщения» в силу боязни наказания, проверок и судебных процессов, недостатка времени, отсутствия необходимых знаний и др. [15]. Однако исключительная важность данного метода заключается в скорости выявления НР, особенно при применении новых ЛП в реальной клинической практике. К спонтанным сообщениям относятся:

1) сообщения, представленные в ответ на меры стимулирования в виде прямого информирования специалистов системы здравоохранения, публикаций в прессе, опроса специалистов системы здравоохранения представителями держателей регистрационных удостоверений, информирования МО пациентов;

2) сообщения, выявленные в сети Интернет или цифровых средствах информации;

3) сообщения, полученные при проведении неинтервенционного пострегистрационного исследования, в отношении которых протоколом исследования не было определено выполнение систематического сбора данных;

4) сообщения, полученные при применении незарегистрированных ЛП, назначенных в связи с исключительными обстоятельствами из сообщений сострадания или в рамках персонализированных программ в случае, если данными программами не предусматривался систематизированный сбор данных о НР.

К спонтанным сообщениям не относятся сообщения, полученные в ходе исследований или иных видов организованного сбора данных.

Росздравнадзора 01.03.2022).

Предложения (практические рекомендации) по организации внутреннего контроля качества и безопасности медицинской деятельности в медицинской организации (поликлинике). Вторая версия (утв. ФГБУ «Национальный институт качества» Росздравнадзора 01.07.2023).

Предложения (практические рекомендации) по организации внутреннего контроля качества и безопасности медицинской деятельности вне медицинской организации (скорой, в том числе скорой специализированной медицинской помощи) (утв. ФГБУ «Национальный институт качества» Росздравнадзора 10.06.2021).

Предложения (практические рекомендации) по организации внутреннего контроля качества и безопасности медицинской деятельности в медицинских организациях, оказывающих медицинскую помощь при стоматологических заболеваниях (утв. ФГБУ «Национальный институт качества» Росздравнадзора 25.02.2021).

Предложения (практические рекомендации) по организации внутреннего контроля качества и безопасности медицинской деятельности в медицинских организациях, оказывающих медицинскую помощь при стоматологических заболеваниях в амбулаторных условиях и в условиях дневного стационара (утв. ФГБУ «Национальный институт качества» Росздравнадзора 31.01.2020).

¹² Приказ Росздравнадзора от 11.02.2022 № 973 «Об утверждении форм проверочных листов (списков контрольных вопросов, ответы на которые свидетельствуют о соблюдении или несоблюдении контролируемым лицом обязательных требований), используемых Федеральной службой по надзору в сфере здравоохранения и ее территориальными органами при осуществлении федерального государственного контроля (надзора) качества и безопасности медицинской деятельности».

¹³ Решение Совета Евразийской экономической комиссии от 03.11.2016 № 87 «Об утверждении Правил надлежащей практики фармаконадзора Евразийского экономического союза».

¹⁴ Федеральный закон от 12.04.2010 № 61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств», ст. 64, п. 3.

¹⁵ Приказ Росздравнадзора от 15.02.2017 № 1071 «Об утверждении Порядка осуществления фармаконадзора» (утратил силу с 01.03.2025).

Приказ Росздравнадзора от 17.06.2024 № 3518 «Об утверждении Порядка фармаконадзора лекарственных препаратов для медицинского применения» (вступил в силу с 01.03.2025).

В случае получения спонтанного сообщения о развитии нежелательного явления, в котором отсутствует указание на наличие причинно-следственной связи, данное нежелательное явление рассматривается как НР. Таким образом, все поступающие спонтанные сообщения, представляемые специалистами системы здравоохранения, пациентами или потребителями, рассматриваются как подозреваемые НР исходя из того, что их представление содержит предположение первоисточника сообщения о наличии взаимосвязи между нежелательным явлением и приемом подозреваемого ЛП. Исключение составляют сообщения, в которых репортером сделано указание на отсутствие такой взаимосвязи.

Сбор и направление сведений, необходимых для идентификации пациентов и направителей сообщений, проводятся с соблюдением законодательства Российской Федерации в области защиты персональных данных. В целях их защиты при заполнении Извещения о нежелательной реакции или отсутствии терапевтического эффекта лекарственного препарата (далее — извещение) в АИС Росздравнадзора фамилия, имя, отчество пациента, у которого наблюдалась НР, приводятся в виде инициалов¹⁶.

Сообщения, полученные по запросу

Сообщения о подозреваемых НР, полученные по запросу, поступают из систем организованного сбора данных: клинические исследования, неинтервенционные исследования, регистры, персонализированные программы использования незарегистрированных ЛП, другие программы применения незарегистрированных ЛП, назначенных в связи с исключительными обстоятельствами из соображений сострадания (применение ЛП при неизлечимых или не поддающихся лечению заболеваниях и др.), и мониторинга заболеваний, опросы пациентов, медицинских работников, сбор данных об эффективности ЛП, приверженности пациентов. Пострегистрационные исследования с фармакоэпидемиологическим дизайном с обязательной публикацией как положительных, так и отрицательных результатов являются наиболее эффективным подходом для выявления всех возможных рисков для безопасности и эффективности лекарственной терапии и дальнейшей минимизации этих рисков [16].

Активный надзор

Активный (или проактивный) надзор за безопасностью означает принятие активных мер для выявления НР. Это обеспечивается за счет активного наблюдения после лечения, а сами НР могут выявляться путем прямого опроса пациентов или скрининга медицинских карточек пациентов. Иногда активный фармаконадзор описательно называют «преследованием по горячим следам». Самым широким методом является когортный мониторинг клинических явлений. Этот метод является адаптируемым и эффективным для получения надежных комплексных данных. Другие методы активного мониторинга включают использование регистров, ссылки на документы и скрининг лабораторных результатов¹⁷.

Целесообразно организовать работу по активному выявлению возможных НР методом глобальных триггеров (Global Trigger Tool), разработанным в Институте совершенствования здравоохранения США (Institute for Healthcare Improvement, IHI) [17]. Суть метода — ретроспективный анализ законченных историй болезни для выявления особых «триггеров». Триггером считается элемент, который косвенно указывает на наличие НР: например изменение дозы препарата, внезапная отмена препарата, назначение ЛП — корректора побочных эффектов, проведение дополнительных обследований. Было показано, что более распространенный метод спонтанных сообщений у взрослых оказался в 10 раз менее эффективным по сравнению с методом глобальных триггеров [17]. В педиатрии используется адаптированный вариант метода глобальных триггеров — алгоритм Global Assessment of Pediatric Patient Safety (GAPPS) [18]. В российской практике перечень триггеров был применен в тактике активного наблюдения по варианту алгоритма глобальных триггеров, апробированного на детском контингенте и рекомендованного к практическому применению, в том числе на основе имеющегося опыта применения у детей [18].

Формирование системы фармаконадзора в медицинских организациях

Для создания эффективной системы фармаконадзора в МО необходимо решить следующие задачи.

¹⁶ Методические рекомендации по осуществлению Управлениями Росздравнадзора мониторинга безопасности лекарственных препаратов, находящихся в обращении на территории Российской Федерации, от 16.01.2012.

¹⁷ Алгоритм взаимодействия участников системы фармаконадзора по выявлению и работе со спонтанными сообщениями. Методические рекомендации. Росздравнадзор; 2009.

1. Какие локальные документы должны быть в МО?

С целью надлежащего выполнения функции мониторинга эффективности и безопасности ЛП в МО, обеспечения качества, целостности и полноты представляемой информации, а также исключения дублирования сообщений в МО должна быть разработана и внедрена локальная нормативная документация¹⁸ [1]:

1) приказ «Об организации мониторинга безопасности лекарственных препаратов (фармаконадзора) в медицинской организации», в котором руководитель МО должен определить:

- ответственного за мониторинг безопасности ЛП, сбор, обработку и представление информации о выявляемых НР, связанных с применением ЛП, из числа специалистов МО с высшим медицинским образованием и, по возможности, имеющих специализацию в области клинической фармакологии или прошедших повышение квалификации по специальностям «Клиническая фармакология» или «Фармаконадзор»;
- сроки передачи извещений;
- алгоритм взаимодействия сотрудников всех подразделений МО;

2) стандартная операционная процедура (СОП) «Организация работы по мониторингу безопасности лекарственных препаратов, выявлению и регистрации нежелательных реакций и осложнений фармакотерапии», которая отвечает на вопросы: кому из сотрудников медицинской организации необходимо заполнить извещение при возникновении НР; на какие НР и в какие сроки необходимо направить извещение в регуляторные органы;

3) СОП «Заполнение извещения о нежелательной реакции или отсутствии терапевтического эффекта лекарственного препарата» (отвечает на вопрос: как лечащему врачу заполнить извещение);

4) СОП «Заполнение извещения о нежелательной реакции или отсутствии терапевтического эффекта лекарственного препарата в АИС Росздравнадзора» (отвечает на вопрос: как ответственному за мониторинг безопасности ЛП заполнить извещение в АИС Росздравнадзора);

5) СОП «Определение степени достоверности причинно-следственной связи между неже-

лательной реакцией и приемом лекарственного препарата» (отвечает на вопрос: как определить степень достоверности причинно-следственной связи «НР–ЛП»).

2. Какие обязанности выполняет специалист, ответственный за мониторинг безопасности ЛП в МО?

1) информирование врачей о порядке заполнения извещения;

2) обучение медицинского персонала методам выявления НР и факторов риска их развития, оценки степени тяжести НР, мерам профилактики и купирования НР;

3) сбор извещений;

4) получение доступа в АИС Росздравнадзора и своевременная передача извещений;

5) доведение до сведения врачей информационных писем Росздравнадзора по вопросам качества, эффективности и безопасности ЛП;

6) организация разбора сложных случаев и ошибок применения ЛП;

7) консультативное сопровождение пациентов группы риска (одновременный прием 5 и более ЛП, наличие фармакогенетических особенностей, наличие в анамнезе НР, связанных с применением ЛП, прием комбинаций ЛП, увеличивающих риск развития НР, наличие заболеваний, изменяющих фармакокинетику ЛП);

8) информирование руководителя МО о серьезных НР, связанных с применением ЛП (квартальные и годовые отчеты по НР, возникшим в МО);

9) верификация и уточнение данных о выявленных НР в МО по обращению фармацевтических компаний, Территориального управления Росздравнадзора.

3. Кто заполняет извещение в МО?

Лечащий врач, как правило, хорошо осведомлен о проявлениях НР ЛП, но не всегда своевременно заполняет извещение. Если в штате МО есть врач – клинический фармаколог, чаще всего извещение заполняет именно он либо совместно с лечащим врачом. Проявления НР, связанных с применением ЛП, лечащие врачи указывают в дневниках наблюдения, эпикризах первичной документации пациента. После заполнения извещение передается ответственному за мониторинг безопасности ЛП,

¹⁸ Приказ Росздравнадзора от 15.02.2017 № 1071 «Об утверждении Порядка осуществления фармаконадзора» (утратил силу с 01.03.2025).

Приказ Росздравнадзора от 17.06.2024 № 3518 «Об утверждении Порядка фармаконадзора лекарственных препаратов для медицинского применения» (вступил в силу с 01.03.2025).

который может корректировать и дополнять извещение, например, установить критерий серьезности или вероятность причинно-следственной связи. Далее он заполняет извещение в АИС Росздравнадзора с внесением клинически значимых дополнительных данных — результатов анализов, заключения специалистов и др.

4. Нужно ли сохранять извещение?

В Росздравнадзор поступает заполненная электронная версия извещения. Бумажные версии извещений необходимо сохранять в медицинской карте стационарного больного или амбулаторной карте пациента. Ответственному за мониторинг безопасности ЛП необходимо вести базу данных о НР, выявленных в МО, в электронном или бумажном виде.

5. Информацию о каких НР и в какие сроки необходимо направить в Росздравнадзор?

Ответственному за мониторинг безопасности ЛП необходимо сообщать в Росздравнадзор¹⁹:

- 1) в срок не более 3 рабочих дней о серьезных НР с летальным исходом или угрозой жизни;
- 2) в срок, не превышающий 15 календарных дней, о следующих НР и иной информации по безопасности и эффективности:
 - других серьезных НР, связанных с применением ЛП, за исключением серьезных НР с летальным исходом или угрозой жизни;
 - случаях передачи инфекционного заболевания через ЛП для медицинского применения;
 - случаях отсутствия заявленной эффективности ЛП при заболеваниях, представляющих угрозу для жизни человека, вакцин для профилактики инфекционных заболеваний, ЛП для предотвращения беременности, когда отсутствие клинического эффекта не вызвано индивидуальными особенностями пациента и (или) спецификой его заболевания;
 - НР, возникших вследствие злоупотребления ЛП, в случаях умышленной передозировки ЛП, при воздействии, связанном с родом занятий, или в случаях использования ЛП в целях умышленного причинения вреда жизни и здоровью человека;
- 3) в срок, не превышающий 5 рабочих дней с даты назначения ЛП по торговому наименованию, в случае индивидуальной непереносимо-

сти в рамках программ льготного лекарственного обеспечения врачебной комиссией в порядке, установленном приказом Минздрава России от 05.05.2012 № 502н «Об утверждении порядка создания и деятельности врачебной комиссии медицинской организации».

Срок для сообщения о НР и иной информации по безопасности и эффективности исчисляется с даты, когда ответственному за мониторинг безопасности ЛП стали известны следующие сведения о НР или особой ситуации:

- 1) информация, позволяющая идентифицировать юридическое или физическое лицо, вызвавшее НР или особую ситуацию;
- 2) информация, позволяющая идентифицировать физическое лицо, у которого наблюдалась НР;
- 3) информация, позволяющая идентифицировать ЛП;
- 4) информация, позволяющая идентифицировать симптомы НР.

6. Как направить извещение в Росздравнадзор?

Ответственный за мониторинг безопасности ЛП направляет извещение через обновленную АИС «Фармаконадзор» Росздравнадзора по ссылке http://www.roszdravnadzor.ru/services/npr_ais (предпочтительный способ); по электронной почте: npr@roszdravnadzor.gov.ru; на почтовый адрес: 109074, г. Москва, Славянская площадь, д. 4, стр. 1.

Кроме того, в МО, подведомственных Департаменту здравоохранения города Москвы, ответственному за мониторинг безопасности ЛП ежемесячно в срок до 1-го числа месяца, следующего за отчетным, необходимо направить копии извещений в Государственное бюджетное учреждение города Москвы «Научно-исследовательский институт организации здравоохранения и медицинского менеджмента Департамента здравоохранения города Москвы» (ГБУ «НИИОЗММ ДЗМ») по адресу электронной почты: monitoring836@zdrav.mos.ru²⁰.

Определение причинно-следственной связи «НР–ЛП» — это проведение анализа с целью получения доказательств причастности конкретного ЛП к возникшим у пациента осложнениям, связанным с фармакотерапией. Определение степени достоверности причинно-следственной связи

¹⁹ Приказ Росздравнадзора от 15.02.2017 № 1071 «Об утверждении Порядка осуществления фармаконадзора» (утратил силу с 01.03.2025).

Приказ Росздравнадзора от 17.06.2024 № 3518 «Об утверждении Порядка фармаконадзора лекарственных препаратов для медицинского применения» (вступил в силу с 01.03.2025).

²⁰ Приказ Департамента здравоохранения города Москвы от 01.12.2017 № 836 «Об организации деятельности по мониторингу эффективности и безопасности лекарственных препаратов».

«НР–ЛП» необходимо для решения вопроса о силе и качестве «сигнала» о НР и является чрезвычайно важным этапом оценки сообщений о НР²¹.

В основе методов определения степени достоверности взаимосвязи «НР–ЛП» лежит ориентация на получение информации:

1) о временной связи, включая реакции на отмену и повторное назначение ЛП;

2) о возможности объяснить появление НР с фармакологической точки зрения (концентрация в крови; предшествующие сведения о препарате и др.);

3) о присутствии характерных клинических и диагностических критериев.

Методические подходы в определении степеней достоверности причинно-следственной связи «НР–ЛП» можно подразделить на следующие группы:

1) субъективная оценка экспертом (экспертами);

2) стандартизованная оценка с применением вопросников и алгоритмов;

3) оценка, сочетающая первые два положения;

4) оценка этиологических и диагностических критериев степени достоверности.

7. Как оценить достоверность причинно-следственной связи «НР–ЛП» по общим критериям?

Критерий 1. Клинический случай и изменения лабораторных тестов возникли в достоверной временной связи с приемом ЛП. Их нельзя объяснить сопутствующими заболеваниями, другими препаратами или химическими веществами.

Критерий 2. У пациента наблюдается клинически достоверный ответ на отмену препарата. НР возобновляется при повторном назначении.

Критерий 3. У НР могут быть различные причины. Условно их можно разделить на фармакологические и феноменологические. Фармакологические осложнения могут быть связаны с качеством препарата. Сюда же относятся случаи развития резистентности, злоупотребления в случае умышленной передозировки, последствия применения фальсифицированных ЛП. Феноменологические осложнения связаны с неучтенным анамнезом, сопутствующими заболеваниями, возрастными и функциональными особенностями пациента.

8. Как оценить достоверность причинно-следственной связи «НР–ЛП» по классификации ВОЗ?

Согласно этой классификации выделяют 6 степеней достоверности связи: определенная, вероятная, возможная, сомнительная, условная, неклассифицируемая (табл. 1, опубликована на сайте журнала²²).

9. Как оценить достоверность причинно-следственной связи «НР–ЛП» по шкале Наранжо?

Специалисту нужно ответить на 10 вопросов, а затем подсчитать сумму баллов с учетом знака «+» или «–» (табл. 2, опубликована на сайте журнала²³). Категории степеней достоверности взаимосвязи «НР–ЛП» по шкале Наранжо на основании полученных ответов устанавливается как определенная (9 и более баллов), вероятная (5–8 баллов), возможная (1–4 балла), сомнительная (0 и менее баллов)²⁴.

Значимость стандартизованных критериев при оценке степени достоверности может варьировать в зависимости от различных типов НР, и поэтому возможно использование других методов определения степени достоверности, таких как шкала MONARCSI, модель-схема Benichou в формате современной шкалы CIOMS/RUCAM [19, 20]. После определения степени достоверности причинно-следственной связи «НР–ЛП» ответственному за мониторинг безопасности ЛП необходимо внести полученный результат в соответствующий раздел извещения в АИС Росздравнадзора или в бумажный вариант извещения.

Фармаконадзор в медицинских организациях города Москвы

В рамках ведомственного контроля качества и безопасности медицинской деятельности в сфере фармаконадзора была систематизирована информация, поступающая из МО государственной системы здравоохранения города Москвы в соответствии с п. 2.1 Приказа ДЗМ от 01.12.2017 № 836 (в ред. от 31.12.2019) «Об организации деятельности по мониторингу эффективности и безопасности лекарственных препаратов» в части полноты предоставления сведений в Росздравнадзор посредством

²¹ Определение степени достоверности причинно-следственной связи «Неблагоприятная побочная реакция – лекарственное средство». Методические рекомендации Росздравнадзора. М., 2008.

²² <https://doi.org/10.30895/2312-7821-2025-13-1-94-107-tabl>

²³ Там же.

²⁴ Adverse drug reaction probability scale (Naranjo) in drug induced liver injury. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/nbk548069/>

мониторинга копий извещений, переданных в Росздравнадзор и направленных в ГБУ «НИИОЗММ ДЗМ». Анализу подлежали первичные спонтанные сообщения с учетом важной дополнительной информации, содержащейся в повторных извещениях [21].

По данным ГБУ «НИИОЗММ ДЗМ» в 2024 г. в МО г. Москвы, подведомственных ДЗМ, было подано в Росздравнадзор 1621 извещение, что больше среднегодового показателя репортирования за предыдущие 6 лет (1282 извещения в год). За указанный период исследования наблюдается устойчивая тенденция к увеличению данного показателя в МО ДЗМ (рис. 1).

Из 82 МО ДЗМ, подавших копии извещений в ГБУ «НИИОЗММ ДЗМ» в 2024 г., 70 (85%) МО направили извещения посредством АИС Росздравнадзора. Доля извещений через данную систему в 2024 г. достигла 91% (1469/1621), что на 4% выше показателя 2023 г. (87% – 1262 извещения). Данные о структуре подаваемых извещений МО по способу репортирования в Росздравнадзор в 2024 г. представлены на рисунке 2.

В целях повышения компетенции специалистов московского здравоохранения с 2021 г. сотрудниками организационно-методического отдела по клинической фармакологии ГБУ

«НИИОЗММ ДЗМ» регулярно проводятся программы последипломного образования, где подробно обсуждаются основные аспекты системы фармаконадзора, а также разрабатываются методические рекомендации по стандартным процедурам²⁵. С 2021 по 2024 гг. был обучен 951 сотрудник МО государственной системы здравоохранения города Москвы (рис. 3).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Для повышения эффективности функционирования системы фармаконадзора в МО наряду с передачей спонтанных сообщений необходимо внедрение методов активного надзора, в том числе метода глобальных триггеров. В МО необходимо иметь разработанную и внедренную локальную нормативную документацию (назначение ответственного за сбор, обработку и представление информации о выявляемых НР, определение порядка и сроков передачи данных в контрольно-надзорные органы, алгоритма взаимодействия сотрудников МО), а также регулярно проводить обучение медицинского персонала методикам выявления НР, факторов риска их развития, оценки степени тяжести НР, мерам профилактики и купирования НР, правилам заполнения извещений.

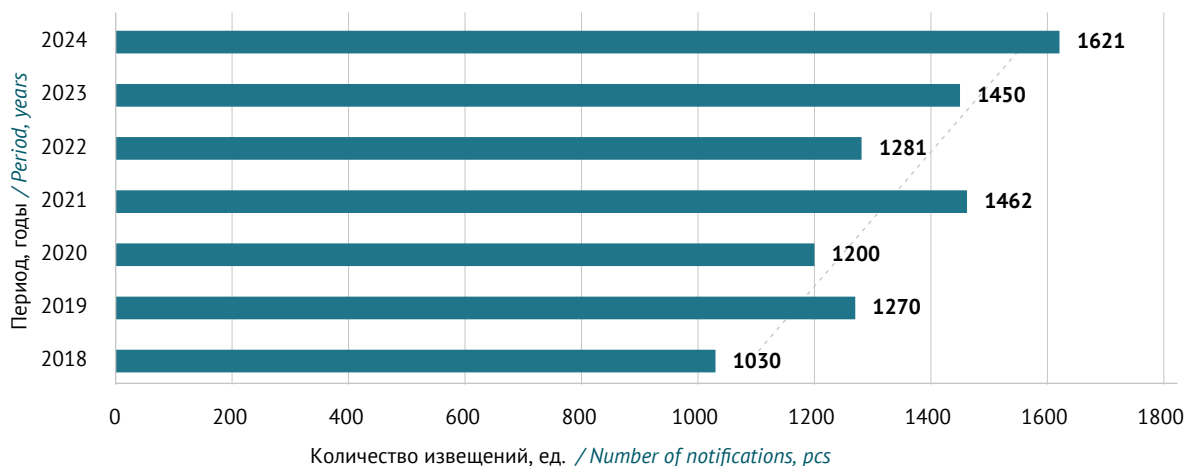


Рисунок подготовлен авторами / The figure is prepared by the authors

Рис. 1. Динамика подачи извещений о нежелательной реакции или отсутствии терапевтического эффекта лекарственного препарата медицинскими организациями Департамента здравоохранения города Москвы за период 2018–2024 гг.

Fig. 1. Number of adverse drug reaction/therapeutic ineffectiveness reports submitted by medical organisations of the Moscow Healthcare Department in 2018–2024

²⁵ Стандартные операционные процедуры по фармаконадзору в медицинских организациях государственной системы здравоохранения города Москвы в рамках внутреннего контроля качества. Методические рекомендации № 41. М.: ГБУ «НИИОЗММ ДЗМ», 2023.

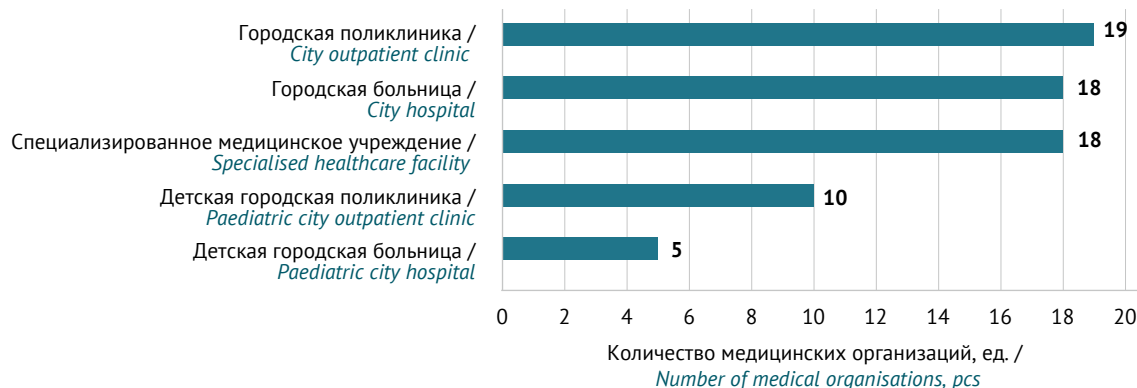


Рисунок подготовлен авторами / The figure is prepared by the authors

Рис 2. Количество медицинских организаций, репортирующих извещения о нежелательной реакции или отсутствии терапевтического эффекта лекарственного препарата, посредством подсистемы «Фармаконадзор» автоматизированной информационной системы Росздравнадзора в 2024 г.

Fig. 2. Number of medical organisations that reported adverse drug reactions via Roszdravnadzor's Automated Information System (Pharmacovigilance database) in 2024

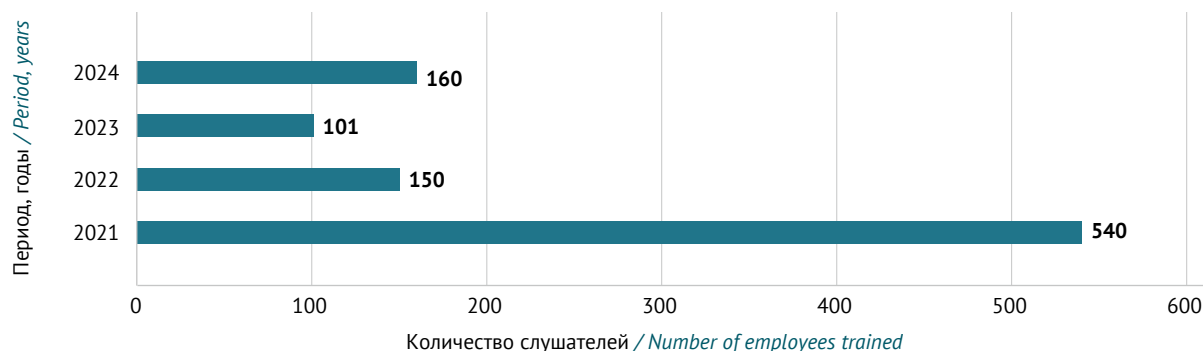


Рисунок подготовлен авторами / The figure is prepared by the authors

Рис 3. Количество сотрудников медицинских организаций Департамента здравоохранения города Москвы, прошедших обучение по фармаконадзору за период 2021–2024 гг.

Fig. 3. Number of employees of medical organisations of the Moscow Healthcare Department who underwent training in pharmacovigilance in 2021–2024

Показано, что существующая система фармаконадзора г. Москвы демонстрирует динамику устойчивого роста репортирования о случаях развития НР в Росздравнадзор. На основе опыта МО г. Москвы выделены основные направления, способствующие организации

эффективного фармаконадзора: обучение сотрудников МО в рамках программ последипломного образования по фармаконадзору и лекарственной безопасности, подготовка методических рекомендаций по стандартным процедурам.

Литература / References

- Мурашко МА, Пархоменко ДВ, Асещкая ИЛ, Косенко ВВ, Поливанов ВА, Глаголев СВ. Роль и практика фармаконадзора в российском здравоохранении. *Вестник Росздравнадзора*. 2014;(3):182–90. Murashko MA, Parhomenko DV, Asetskaya IL, Kosenko VV, Polivanov VA, Glagolev SV. The role and practice pharmacovigilance in Russian healthcare. *Vestnik Roszdravnadzora*. 2014;(3):182–90. (In Russ.). EDN: [TCWFZL](#)
- Кузнецова ЕВ, Журавлева МВ, Михайлов ИА, Курносова ТИ. Разработка методических подходов к формированию риск-ориен-

тированной модели для минимизации возникновения нежелательных реакций при применении лекарственных препаратов в медицинских организациях города Москвы. *ФАРМАКОЭКОНОМИКА. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология*. 2023;16(2):248–57. Kuznetsova EV, Zhuravleva MV, Mikhailov IA, Kurnosova TI. Development of methodological approaches to the formation of a risk-based model to minimize the prevalence of adverse reactions in drug application in medical organizations

- of Moscow. *FARMAKOEKONOMIKA. Modern Pharmacoeconomics and Pharmacoepidemiology*. 2023;16(2):248–57 (In Russ.).
<https://doi.org/10.17749/2070-4909/farmakoeconomika.2023.184>
3. Wettermark B, Elseviers M, Almarsdottir AB, Andersen M, Benko R, Bennie M, et al. Introduction to drug utilization research. In: *Drug utilization research: Methods and applications*. 2016;1–12.
<https://doi.org/10.1002/9781118949740.ch1>
 4. Jyndiang A, Shabaraya AR, Chandur VK. A comprehensive review on pharmacovigilance: Enhancing drug safety and surveillance. *Int J in Pharm Sci*. 2023;1(12):158–65.
<https://doi.org/10.5281/zenodo.10302560>
 5. Загородникова КА. Организация мониторинга безопасности лекарственных средств в мире — методологические подходы. *Тихоокеанский медицинский журнал*. 2015;(1):11–5.
Zagorodnikova KA. Organization of pharmacovigilance in the world — methodological approaches. *Pacific Medical Journal*. 2015;(1):11–5 (In Russ.). EDN: [ULFLFH](https://doi.org/10.1002/9781118949740.ch1)
 6. Казаков АС, Дармостукова МА, Букатина ТМ, Вельц НЮ, Аляутдин РН. Сравнительный анализ международных баз данных о нежелательных реакциях лекарственных средств. *Безопасность и риск фармакотерапии*. 2020;8(3):134–40.
Kazakov AS, Darmostukova MA, Bukatina TM, Velts NYu, Alyautdin RN. Comparative analysis of international databases of adverse drug reactions. *Safety and Risk of Pharmacotherapy*. 2020;8(3):134–40 (In Russ.).
<https://doi.org/10.30895/2312-7821-2020-8-3-134-140>
 7. Watson S, Chandle RE, Taavola H, Härmark L, Grundmark B, Zekarias A, et al. Safety concerns reported by patients identified in a collaborative signal detection workshop using VigiBase: Results and reflections from Lareb and Uppsala Monitoring Centre. *Drug Saf*. 2018;41(2):203–12.
<https://doi.org/10.1007/s40264-017-0594-2>
 8. Шубникова ЕВ Пострегистрационный фармаконадзор: обзор открытых источников получения данных по безопасности лекарственных препаратов. *Безопасность и риск фармакотерапии*. 2024;12(3):309–30.
Shubnikova EV Postmarketing surveillance: Review of open sources of drug safety data. *Safety and Risk of Pharmacotherapy*. 2024;12(3):309–30 (In Russ.).
<https://doi.org/10.30895/2312-7821-2024-12-3-309-330>
 9. Bihan K, Lebrun-Vignes B, Funck-Brentano C, Salem JE. Uses of pharmacovigilance databases: An overview. *Therapie*. 2020;75(6):591–98.
<https://doi.org/10.1016/j.therap.2020.02.022>
 10. Слюсар ОИ, Качалов АБ, Рыжкова МВ, Слюсар ИБ. Методический подход к оценке лекарственной безопасности, эффективности и неблагоприятных побочных реакций лекарственных средств. *Здоровье и образование в 21 веке*. 2018;20(3):112–7.
Slusar OI, Kachalov AB, Ryzhkova MV, Slusar IB. Methodologies for assessing drug safety, effectiveness and adverse drug reactions. *Health & Education Millennium*. 2018;20(3):112–7.
<https://dx.doi.org/10.26787/nydha-2226-7425-2018-20-3-112-117>
 11. Гильдеева ГН, Белостоцкий АВ. Актуальные изменения в системе фармаконадзора в России и ЕАЭС. *ФАРМАКОЭКОНОМИКА. Современная Фармакоэкономика и Фармакоэпидемиология*. 2019;12(2):86–90.
Gildeeva GN, Belostotsky AV. Recent changes in the pharmacovigilance system in the Russian Federation and the EAEU. *FARMAKOEKONOMIKA. Modern Pharmacoeconomic and Pharmacoepidemiology*. 2019;12(2):86–90.
<https://doi.org/10.17749/2070-4909.2019.12.2.86-90>
 12. Глаголев СВ, Горелов КВ, Чижова ДА. Российский фармаконадзор в условиях нового регулирования — итоги двух лет и перспективы. *Ремедиум*. 2019;3:8–14.
Glagolev SV, Gorelov KV, Chizhova DA. Russian pharmacovigilance in a newly regulated environment: Two-year results and prospects. *Remedium*. 2019;3:8–14.
<https://doi.org/10.21518/1561-5936-2019-3-8-14>
 13. Mouchantaf R, Auth D, Moride Y, Raine J, Han SY, Smith MY. Risk management for the 21st century: Current status and future needs. *Drug Saf*. 2021;44(4):409–19.
<https://doi.org/10.1007/s40264-020-01033-z>
 14. Асеева ИЛ, Поливанов ВА, Зырянов СК. Изучение нежелательных реакций с летальными исходами при применении лекарственных препаратов: методологические подходы. *Безопасность и риск фармакотерапии*. 2022;10(4):381–95.
Asetskaya IL, Polivanov VA, Zyryanov SK. Methodological approaches to studying fatal adverse drug reactions. *Safety and Risk of Pharmacotherapy*. 2022;10(4):381–95 (In Russ.).
<https://doi.org/10.30895/2312-7821-2022-10-4-381-395>
 15. Афанасьева ТГ, Стародубцева ЮО. Оценка информированности фармацевтических работников о их компетенции в вопросах фармаконадзора. *Евразийский союз ученых*. 2019;(2–2):37–9.
Afanasyeva TG, Starodubtseva IO. Assessment of pharmaceutical workers' awareness of their competence in pharmacovigilance issues. *Eurasian Union of Scientists*. 2019;(2–2):37–9. (In Russ.).
<https://doi.org/10.31618/ESU.2413-9335.2019.2.59.37-39>
 16. 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>
 17. Hibbert PD, Molloy CJ, Hooper TD, Wiles LK, Runciman WB, Lachman P, et al. The application of the Global Trigger Tool: A systematic review. *International Journal for Quality in Health Care*. 2016;28(6):640–49.
<https://doi.org/10.1093/intqhc/mzw115>
 18. 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://dx.doi.org/10.18565/pharmateca.2023.1-2.18-31>
 19. Comfort S, Dorrell D, Meireis S, Fine J. Modified NARAnjo Causality Scale for ICSRs (MONARCS): A decision support tool for safety scientists. *Drug Saf*. 2018;41:1073–85.
<https://doi.org/10.1007/s40264-018-0690-y>
 20. Danan G, Teschke R. RUCAM in drug and herb induced liver injury: The update. *Int J Mol Sci*. 2015;17(1):14.
<https://doi.org/10.3390/ijms17010014>
 21. Кузнецова ЕВ, Журавлева МВ. Оценка функционирования системы контроля эффективности и безопасности фармакотерапии в медицинских организациях государственной системы здравоохранения города Москвы. *Труды аспирантов Научно-исследовательского института организации здравоохранения и медицинского менеджмента: сборник научных трудов аспирантов*. М.; 2023. С. 124–34.
Kuznetsova EV, Zhuravleva MV. Assessment of the functioning of the system for monitoring the effectiveness and safety of pharmacotherapy in medical organisations of the state healthcare system of the city of Moscow. In: *Works of graduate students of the Research Institute of Healthcare Organization and Medical Management: Collection of scientific works of graduate students*. Moscow; 2023. P. 124–34 (In Russ.). EDN: [LUHENM](https://doi.org/10.30895/2312-7821-2025-13-1-94-107-tabl)

Дополнительная информация. Таблицы 1 и 2 размещены на сайте журнала «Безопасность и риск фармакотерапии».

<https://doi.org/10.30895/2312-7821-2025-13-1-94-107-tabl>

Additional information. Tables 1 and 2 are published on the website of *Safety and Risk of Pharmacotherapy*.

<https://doi.org/10.30895/2312-7821-2025-13-1-94-107-tabl>

Вклад авторов. Все авторы подтверждают соответствие своего авторства критериям ICMJE. Наибольший вклад распределен следующим образом: *М.В. Журавлева* – формирование основной концепции работы, утверждение окончательной версии рукописи для публикации; *С.Ю. Сереброва* – участие в разработке концепции работы, анализ результатов; *Е.В. Кузнецова* – концепция работы, написание текста рукописи, формулировка выводов; *А.В. Власова* – сбор и анализ данных литературы, написание текста рукописи; *Т.Р. Каменева* – сбор и анализ данных литературы, редактирование итогового варианта рукописи; *А.Б. Прокофьев* – критический пересмотр содержания рукописи, утверждение окончательной версии рукописи для публикации; *Е.Ю. Демченкова* – сбор и анализ данных литературы, формулировка выводов.

Authors' contributions. All authors confirm that their authorship meets the ICMJE criteria. The most significant contributions were as follows. *Marina V. Zhuravleva* developed the main concept of the work and approved the final version of the manuscript for publication. *Svetlana Yu. Serebrova* participated in the development of the concept and analysed the results of the work. *Elena V. Kuznetsova* developed the concept of the work, drafted the manuscript, and formulated the conclusions. *Anna V. Vlasova* collected and analysed literature data and drafted the manuscript. *Tatiana R. Kameneva* collected and analysed literature data and edited the final version of the manuscript. *Alexey B. Prokofiev* critically revised the manuscript. *Elena Yu. Demchenkova* collected and analysed literature data and formulated the conclusions.

ОБ АВТОРАХ / AUTHORS

Журавлева Марина Владимировна, д-р мед. наук, профессор

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9198-8661>

Сереброва Светлана Юрьевна, д-р мед. наук, профессор

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7163-7119>

Кузнецова Елена Викторовна

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1262-4430>

Каменева Татьяна Рудольфовна, канд. мед. наук, доцент

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3957-5015>

Власова Анна Викторовна, канд. мед. наук, доцент

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5272-2070>

Прокофьев Алексей Борисович, д-р мед. наук, профессор.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7024-5546>

Демченкова Елена Юрьевна, канд. фарм. наук.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1972-4386>

Marina V. Zhuravleva, Dr. Sci. (Med.), Professor
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9198-8661>

Svetlana Yu. Serebrova, Dr. Sci. (Med.), Professor
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7163-7119>

Elena V. Kuznetsova

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1262-4430>

Tatiana R. Kameneva, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3957-5015>

Anna V. Vlasova, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5272-2070>

Alexey B. Prokofiev, Dr. Sci. (Med.), Professor.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7024-5546>

Elena Yu. Demchenkova, Cand. Sci. (Pharm.).

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1972-4386>

Поступила 05.02.2024

После доработки 21.02.2025

Принята к публикации 21.03.2025

Received 05 February 2024

Revised 21 February 2025

Accepted 21 March 2025

УДК 615.322

<https://doi.org/10.30895/2312-7821-2025-13-1-108-120>

Обзор | Review



Эффективность и безопасность лекарственных растительных препаратов: требования при регистрации в ЕАЭС и других регионах мира (обзор)

Н.Г. Оленина

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

Оленина Надежда Геннадьевна olenina@expmed.ru

РЕЗЮМЕ

ВВЕДЕНИЕ. Лекарственные растительные препараты (ЛРП) широко применяются в современной медицинской практике. Требования к объему исследований по эффективности и безопасности ЛРП в различных странах имеют особенности, что отражено в документах, регулирующих процедуру регистрации. В Евразийском экономическом союзе (ЕАЭС) в настоящее время отсутствует руководство, регламентирующее объем доклинических и клинических исследований для ЛРП.

ЦЕЛЬ. Оценка возможности использования международных методических подходов для подготовки руководства ЕАЭС по доклиническому и клиническому изучению эффективности и безопасности ЛРП.

ОБСУЖДЕНИЕ. Особенности регистрации ЛРП связаны с содержанием в их составе сложных комплексов биологически активных веществ. Результаты анализа действующих в Европейском союзе, США и ЕАЭС подходов к оценке эффективности и безопасности препаратов растительного происхождения показали, что требования в определенной степени гармонизированы. Термины «лекарственное растительное сырье» и «лекарственный растительный препарат» во всех рассмотренных документах практически идентичны. Имеются различия в классификации типов ЛРП в документах Европейского союза и США, но принципы определения объемов предоставляемых библиографических и собственных исследований по эффективности и безопасности ЛРП сходны и определяются в первую очередь наличием/отсутствием предшествующего опыта применения препарата у человека, наличием/отсутствием проведенных доклинических и клинических исследований, типом препарата (оригинальный/воспроизведенный), планируемым способом применения (традиционным или с использованием нового пути введения) и показаниями (известные/новые). В регуляторных документах ЕАЭС некоторые из указанных подходов присутствуют лишь частично.

ВЫВОДЫ. Рассмотренные подходы могут быть учтены при создании руководства ЕАЭС по доклиническому и клиническому изучению эффективности и безопасности ЛРП, что позволит обеспечить население препаратами широкого спектра действия, отвечающими современному уровню требований.

Ключевые слова: лекарственное растительное сырье; лекарственный растительный препарат; эффективность; безопасность; регистрация лекарственных препаратов; гармонизация требований; Российская Федерация; Евразийский экономический союз

Для цитирования: Оленина Н.Г. Эффективность и безопасность лекарственных растительных препаратов: требования при регистрации в ЕАЭС и других регионах мира (обзор). *Безопасность и риск фармакотерапии*. 2025;13(1):108–120. <https://doi.org/10.30895/2312-7821-2025-13-1-108-120>

© Н.Г. Оленина, 2025

Финансирование. Работа выполнена в рамках государственного задания ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России № 056-00001-25-00 на проведение прикладных научных исследований (номер государственного учета НИР 124022300127-0).

Потенциальный конфликт интересов. Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Efficacy and Safety of Herbal Medicinal Products: Registration Requirements in the EAEU and Other Regions of the World (Review)

Nadezhda G. Olenina ✉

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

✉ Nadezhda G. Olenina olenina@expmed.ru

ABSTRACT

INTRODUCTION. Herbal medicinal products are widely used in medical practice. Special considerations apply to the extent of safety and efficacy studies required for herbal medicinal products in different countries, as documented in their marketing authorisation frameworks. Currently, the Eurasian Economic Union (EAEU) lacks guidelines on the extent of preclinical and clinical studies required for herbal medicinal products.

AIM. This study aimed to analyse the possibility of using international standards and approaches in the development of the EAEU guidelines for preclinical and clinical studies of the safety and efficacy of herbal medicinal products.

DISCUSSION. First of all, marketing authorisation of herbal medicinal products involves special considerations because these medicinal products contain complex mixtures of bioactive substances. According to the analysis of the regulatory approaches of the European Union (EU), the United States of America (USA), and the EAEU, the safety and efficacy testing requirements for herbal medicinal products are harmonised to a certain degree. The terms used for herbal substances and herbal medicinal products have almost identical definitions in all the studied documents. Despite the differences in their typological classifications of herbal medicinal products, the EU and USA documents provide similar principles for determining the required extent of published data and original studies on the safety and efficacy of herbal medicinal products. Mainly, the extent depends on the herbal medicinal product's history of previous human use and completed preclinical and clinical studies (if any), type (original/generic), intended administration route (traditional/new), and indications (established/new). Some of the approaches presented in the article are only partially included in the current EAEU regulatory documents.

CONCLUSIONS. The discussed approaches can be considered in the development of the EAEU guidelines for preclinical and clinical studies of the safety and efficacy of herbal medicinal products. Such guidelines will contribute to providing the population with broad-spectrum herbal medicinal products that meet current safety and efficacy standards.

Keywords: herbal substance; botanical raw material; herbal medicinal product; botanical product; efficacy; safety; marketing authorisation; harmonisation of requirements; Russian Federation; Eurasian Economic Union

For citation: Olenina N.G. Efficacy and safety of herbal medicinal products: Registration requirements in the EAEU and other regions of the world (review). *Safety and Risk of Pharmacotherapy*. 2025;13(1):108–120. <https://doi.org/10.30895/2312-7821-2025-13-1-108-120>

Funding. This study was conducted by the Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products as part of the applied research funded under State Assignment No. 056-00001-25-00 (R&D Registry No. 124022300127-0).

Disclosure. The author declares no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Применение лекарственных растительных препаратов (ЛРП) в современной медици-

не сохраняет свою актуальность: по данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) около 70% мирового населения использует

лекарственные растения и препараты на их основе в качестве дополнительной и/или альтернативной терапии различных заболеваний [1]. Сохранение роли фитотерапии связано в том числе с ростом количества нежелательных реакций (НР) при применении синтетических лекарственных препаратов. По данным анализа зарубежной литературы за период 2015–2023 гг. госпитализации, связанные с развитием серьезных побочных эффектов от назначенных синтетических лекарственных средств различных фармакотерапевтических групп, составили от 2,4 до 16,2% всех госпитализаций [2]. Частота развития НР на фоне проводимой лекарственной терапии у пациентов с COVID-19 составила от 37,8 до 74,2% [3]. НР отмечаются у 5–10% амбулаторных пациентов и 10–20% – в стационаре. В ряде случаев НР могут стать причиной летального исхода [4, 5].

По сравнению с синтетическими препаратами ЛРП обладают рядом преимуществ, в том числе¹ [6–8]:

- относительно низкая токсичность;
- широкий спектр фармакологического действия и комплексное воздействие на организм вследствие содержания сложной смеси биологически активных веществ (БАВ);
- возможность длительного применения большинства ЛРП без возникновения серьезных НР;
- эффективность применения для профилактики и лечения различных заболеваний, в том числе хронических и в период ремиссии, а также у пациентов старших возрастных групп и в педиатрической практике;
- возможность применения при некоторых вирусных заболеваниях (включая инфекцию, вызванную вирусом SARS-CoV-2) на разных стадиях их развития;
- возможность применения в комбинации с синтетическими препаратами для повышения эффективности и безопасности проводимой терапии, в том числе за счет возможности назначения минимальных дозировок синтетических препаратов;
- широкий ассортимент лекарственных форм (для перорального, местного и наружного применения).

Однако, несмотря на высокую эффективность и относительную безопасность применения большинства ЛРП, они также могут стать причиной возникновения НР [8]. Развитие НР обусловлено преимущественно повышенной чувствительностью организма к БАВ лекарственных растений (аллергические реакции), но может быть связано и с содержанием в ЛРП отдельных групп БАВ (например, алкалоиды) [9]. Так, нефротоксическое действие оказывают препараты багульника болотного, нейротоксическое действие описано для препаратов полыни горькой, петрушки кудрявой [1]. Некоторые ЛРП могут вызывать гормональные изменения в организме. Так, ЛРП с преимущественно кортикостероидной активностью (препараты солодки голой) повышают артериальное давление и вызывают дисбаланс электролитов; ЛРП с преимущественно эстрогенной активностью (анис обыкновенный, хмель обыкновенный, цимицифуга кистевидная) могут способствовать возникновению нарушений микроциркуляции и тромбоэмболическим осложнениям [1]. БАВ некоторых лекарственных растений являются индукторами (зверобой продырявленный, эхинаcea пурпурная, розмарин лекарственный) или ингибиторами (расторопша пятнистая, лимонник китайский, дудник даурский) микросомальной системы цитохрома P450, что может иметь клиническое значение при совместном применении ЛРП с лекарственными препаратами-субстратами различных изоформ цитохрома P450 [1, 9, 10].

К развитию НР при применении ЛРП могут привести нарушения режима дозирования, длительности приема, загрязненность лекарственного растительного сырья (ЛРС) и ЛРП потенциально токсичными веществами (пестициды, радионуклиды, тяжелые металлы) [8, 9]. ЛРП в основном отпускаются без рецепта, в связи с чем используются населением бесконтрольно, в целях самолечения.

В последние десятилетия проводится работа по гармонизации и взаимному признанию нормативных документов и законодательных актов, направленных на обеспечение качества, безопасности и эффективности лекарственных средств [11]. Регистрация ЛРС и ЛРП

¹ Инструкция по проведению клинических исследований лекарственных средств природного происхождения. В кн.: Хабриев Р.У., ред. Руководство по проведению клинических исследований новых лекарственных средств. М.: Русский врач; 2005. С. 298–319.

Методические рекомендации по доклиническому изучению лекарственных средств, разрабатываемых на основе природного сырья. В кн.: Миронов А.Н., ред. Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств. Ч. 1. М.: Гриф и К; 2012. С. 829–33.

Планирование доклинических и клинических исследований лекарственных средств растительного происхождения. В кн.: Миронов А.Н., ред. Руководство по экспертизе лекарственных средств. Т. III. М.: Полиграф-Плюс; 2014. С. 179–216.

в различных странах имеет ряд особенностей, что отражено в документах, регулирующих эту процедуру. В настоящее время в Евразийском экономическом союзе (ЕАЭС) отсутствует руководство, регламентирующее требования к объему исследований эффективности и безопасности ЛРП. Подобные руководства разработаны в Европейском союзе (ЕС)² и США³. Анализ требований, предъявляемых к ЛРП в Российской Федерации и в других странах, необходим для уточнения актуальной ситуации, обеспечения максимальной эффективности и безопасности этих препаратов, гармонизации требований и поддержания конкурентоспособности ЛРП на мировом фармацевтическом рынке.

Цель работы — оценка возможности использования международных методических подходов для подготовки руководства Евразийского экономического союза по доклиническому и клиническому изучению эффективности и безопасности лекарственных растительных препаратов.

Поиск информации проводили в библиографических базах данных eLIBRARY.RU, PubMed и поисковой системе Google Scholar. В анализ включали полнотекстовые статьи на английском и русском языках. Проанализированы статьи, опубликованные с 01.01.2010 по 30.09.2024. Повторяющиеся статьи были исключены из данного обзора. Для поиска зарубежных руководств по проведению исследований для оценки безопасности и эффективности ЛРП использовали официальные сайты регуляторных органов ЕС и Управления по контролю за качеством продуктов питания и лекарственных средств (Food and Drug Administration, FDA). Также проведен обзор подходов к регистрации ЛРП, принятых нормативными актами ЕАЭС.

ОСНОВНАЯ ЧАСТЬ

Терминология

Основные термины и определения, которые используются в ЕАЭС для ЛРС и ЛРП, при-

ведены в «Правилах регистрации и экспертизы лекарственных средств для медицинского применения» (далее — Правила ЕАЭС)⁴; в государствах — членах ЕС — в Директиве Совета ЕС 2001/83/ЕС и дополняющей ее Директиве Совета ЕС 2004/24/ЕС⁵, в США — в руководстве «Разработка растительных лекарств. Указания для отрасли» (далее — Руководство FDA)⁶ (табл. 1, опубликована на сайте журнала⁷).

В Руководстве FDA, в отличие от документов ЕАЭС и ЕС, дополнительно отмечено, что термин ЛРП не включает:

- препараты, содержащие животных или части животных (например, насекомых) и/или минералы, за исключением таковых, являющихся второстепенными компонентами традиционного растительного препарата (например, препараты традиционной китайской медицины, аюрведической медицины);
- материалы из растений, генетически модифицированных с целью получения одной молекулярной структуры (например, с помощью технологии рекомбинантной ДНК или клонирования);
- препараты, получаемые ферментацией дрожжевых, бактериальных, растительных клеток или других микроскопических организмов, включая растения, используемые в качестве субстратов, если целью процесса ферментации является получение одной молекулярной структуры (например, антибиотиков, аминокислот и витаминов);
- высокоочищенные вещества, полученные либо из природного источника (например, паклитаксел), либо химически модифицированные (например, эстрогены, синтезируемые из стероидных сапонинов некоторых видов диоскореи).

Гармонизация системы стандартных терминов и определений является неотъемлемой частью упрощения международного взаимодействия в области обращения лекарственных препаратов [12], в том числе ЛРП.

² Directive 2001/83/EC of the European Parliament and of the Council of 6 November 2001 on the Community code relating to medicinal products for human use.

Directive 2004/24/EC of the European Parliament and of the Council of 31 March 2004 amending, as regards traditional herbal medicinal products, Directive 2001/83/EC on the Community code relating to medicinal products for human use.

³ FDA-2000-D-0103. Botanical drug development: Guidance for industry. FDA; 2016.

⁴ Решение Совета Евразийской экономической комиссии от 03.11.2016 № 78 «О Правилах регистрации и экспертизы лекарственных средств для медицинского применения».

⁵ Directive 2001/83/EC of the European Parliament and of the Council of 6 November 2001 on the Community code relating to medicinal products for human use.

Directive 2004/24/EC of the European Parliament and of the Council of 31 March 2004 amending, as regards traditional herbal medicinal products, Directive 2001/83/EC on the Community code relating to medicinal products for human use.

⁶ FDA-2000-D-0103. Botanical drug products: Guidance for industry. FDA; 2004.

⁷ <https://doi.org/10.30895/2312-7821-2025-13-1-108-120-tabl>

Анализ представленных данных свидетельствует о практически полном соответствии определений ЛРС и ЛРП в документах ЕАЭС и ЕС; определения в документах США имеют некоторые отличия, в основном уточняющего характера (например, в отношении макроскопических грибов).

Особенности лекарственных растительных препаратов

ЛРП обладают рядом особенностей по сравнению с синтетическими препаратами⁸ [13, 14]:

- содержат комплекс БАВ, определяющих фармакологическую активность и терапевтическую эффективность препарата;
- БАВ некоторых видов ЛРС недостаточно изучены и/или не установлены;
- содержание действующих веществ в ЛРС может существенно варьировать в зависимости от места произрастания производящего растения, фазы вегетации, времени сбора и др.;
- качество, воспроизводимость заявленных фармакологических эффектов и уровень безопасности ЛРП во многом зависят от технологии получения препаратов и методов их стандартизации;
- современные методы стандартизации ЛРП должны быть одними и теми же в ряду ЛРС → фармацевтическая субстанция растительного происхождения → ЛРП (сквозная стандартизация);
- большинство ЛРП отпускается без рецепта и широко используется населением для самолечения, в связи с чем качество ЛРП, безопасность и эффективность их применения должны контролироваться с особой тщательностью.

В связи с вышеизложенным требования к оценке эффективности и безопасности при доклинических (ДКИ) и клинических исследованиях (КИ) ЛРС и препаратов на его основе имеют ряд отличий от таковых для синтетических лекарственных средств.

Требования к лекарственным растительным препаратам в Европейском союзе

Для нормативного правового регулирования обращения лекарственных препаратов в государ-

ствах — членах ЕС основополагающими являются Директива Совета ЕС 2001/83/ЕС⁹, дополняющая ее (в том числе в отношении традиционных лекарственных препаратов) Директива Совета ЕС 2004/24/ЕС¹⁰ и соответствующие руководства.

Для регистрации ЛРП с новой активной фармацевтической субстанцией растительного происхождения и ЛРП с новым растительным компонентом в соответствии со ст. 8(3) Директивы Совета ЕС 2001/83/ЕС необходимо представление доклинической и клинической документации в полном объеме.

Представляемое регистрационное досье не всегда должно содержать результаты ДКИ и КИ в полном объеме. ЛРП может быть зарегистрирован в соответствии со ст. 10 Директивы Совета ЕС 2001/83/ЕС в качестве воспроизведенного препарата. В этом случае представление результатов ДКИ и КИ не обязательно, если имеются доказательства того, что препарат является воспроизведенным препаратом зарегистрированного в ЕС в течение не менее 8 лет референтного препарата; воспроизведенный препарат не допускается на рынок раньше, чем по истечении 10 лет от первой регистрации референтного препарата. Однако для ЛРП в большинстве случаев необходимо дополнить досье результатами собственных дополнительных исследований эффективности и безопасности.

ЛРП с хорошо изученным медицинским применением

В соответствии со ст. 10а Директивы Совета ЕС 2001/83/ЕС проводится регистрация препаратов с хорошо изученным медицинским применением (well established medicinal use, WEU). Для регистрации ЛРП данная процедура используется наиболее часто. В этом случае заявитель не обязан представлять результаты ДКИ и КИ, если он может доказать, что активная фармацевтическая субстанция в составе препарата на протяжении не меньше 10 лет в ЕС имеет WEU с признанной эффективностью и приемлемым уровнем безопасности (должно быть подтверждено подробной библиографией). При этом данные библиографических источни-

⁸ Методические рекомендации по доклиническому изучению лекарственных средств, разрабатываемых на основе природного сырья. В кн.: Миронов АН, ред. Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств. Ч. 1. М.: Гриф и К; 2012. С. 829–33.

Планирование доклинических и клинических исследований лекарственных средств растительного происхождения. В кн.: Миронов АН, ред. Руководство по экспертизе лекарственных средств. Т. III. М.: Полиграф-Плюс; 2014. С. 179–216.

⁹ Directive 2001/83/EC of the European Parliament and of the Council of 6 November 2001 on the Community code relating to medicinal products for human use.

¹⁰ Directive 2004/24/EC of the European Parliament and of the Council of 31 March 2004 amending, as regards traditional herbal medicinal products, Directive 2001/83/EC on the Community code relating to medicinal products for human use.

ков могут служить доказательством эффективности и безопасности ЛРП только при условии, что в регистрационном досье надлежащим образом объяснено и обосновано использование этих источников информации.

В регистрационном досье ЛРП с WEU должны быть представлены следующие основные документы и данные:

1) подтверждение того, что прошло не менее 10 лет с момента первого систематического и задокументированного применения данного вещества/препарата как лекарственного в ЕС, а также подтверждение того, что в этот 10-летний период вещество/препарат применялось часто;

2) подробная научная библиография, содержащая подробные сведения о результатах ДКИ (фармакологических, токсикологических, фармакокинетических (если применимо)) и КИ (контролируемых, когортных, наблюдательных, эпидемиологических и др.);

3) результаты анализа качества и согласованности представленных библиографических данных, позволяющие подтвердить достаточный уровень безопасности и эффективности WEU;

4) анализ всех аспектов исследований как с положительными, так и с отрицательными результатами;

5) особое внимание уделяют любой отсутствующей информации, при этом должно быть дано обоснование того, почему приемлемый уровень безопасности и/или эффективности может быть подтвержден, несмотря на отсутствие некоторых исследований;

6) материалы доклинических и/или клинических обзоров должны объяснять актуальность любых представленных данных в отношении препаратов, отличающихся от представляемого к регистрации препарата;

7) поскольку условием отнесения препарата к WEU является срок применения в ЕС не менее 10 лет, для оценки безопасности учитываются данные фармаконадзора.

Ограничения по показаниям к применению для препаратов с WEU отсутствуют. При этом результаты КИ должны соответствовать характеру показаний и рискам, связанным с ЛРП. Следует учитывать риски несвоевременного или недостаточного лечения. Препараты могут применяться под наблюдением врача или для самолечения.

Следует подчеркнуть, что WEU относится только к использованию препарата по определенному терапевтическому назначению. Если ЛРП

с WEU представлен для применения по совершенно новому показанию, то регистрационное досье необходимо дополнить соответствующей информацией с достоверными данными по всем аспектам доклинической и клинической оценки безопасности и эффективности. Документация должна содержать обзор релевантной литературы, причем принимаются во внимание результаты исследований до и после выведения ЛРП на рынок, а также публикации в специальной литературе, в том числе данные эпидемиологических исследований (главным образом компаративных). Следует предоставить всю информацию – как с положительными, так и с отрицательными результатами.

Если в досье представлены данные, относящиеся к ЛРП, отличающемуся от представленного к регистрации, в доклиническом и клиническом обзоре следует разъяснить их релевантность для ЛРП, который является предметом заявки (т.е. обосновать их эквивалентность, несмотря на существующие различия). Для подтверждения WEU можно использовать только публикации в специальной литературе. Наряду с обзором литературы в регистрационном досье также должны быть представлены полные оригинальные документы (статьи, отчеты и др.), в том числе в переводе (если язык документа отличается от официального в данном государстве – члене ЕС) или на английском языке.

В качестве основных или дополнительных материалов при составлении регистрационного досье можно использовать (вместе с полными текстами публикаций, на которые приводится ссылка) научные монографии, издаваемые Комитетом по лекарственным средствам из растительного сырья (Committee on Herbal Medicinal Products, HMPC), ВОЗ, Европейским научным объединением по фитотерапии (European Scientific Cooperative on Phytotherapy, ESCOP). Такие научные монографии содержат стандартизированную информацию о качестве, составе и терапевтическом применении биологически активных (действующих) веществ ЛРС или ЛРП, научно обоснованную информацию о терапевтической эффективности растительных субстанций или лекарственных средств растительного происхождения. В них включены также данные о безопасности и информация о потенциальных рисках, связанных с использованием растительных субстанций или лекарственных средств растительного происхождения, об известных видах НР, противопоказаниях, взаимодействии с другими лекарственными средствами и мерах

предосторожности для определенных групп пациентов, а также перечень опубликованной специальной литературы¹¹ [15, 16].

Традиционные лекарственные растительные препараты

В соответствии со ст. 16а–16і Директивы Совета ЕС 2001/83/ЕС регистрация традиционных ЛРП (используемых только перорально, наружно и ингаляционно) проводится по упрощенной процедуре. Традиционными ЛРП считаются препараты, которые имеют продолжительную традицию медицинского применения (часто намного более длительную, чем необходимые 30 лет), но заявители не могут подтвердить с помощью ссылок на специальную литературу тот факт, что активные компоненты этих ЛРП характеризуются хорошо изученным медицинским применением с признанной эффективностью и приемлемым уровнем безопасности. Упрощенная регистрация традиционных ЛРП допускает, что ЛРП может быть зарегистрирован без подробного представления результатов оценки безопасности и эффективности, если его медицинское применение достаточно подтверждено. Тем не менее следует представить библиографические данные, подтверждающие, что при данных условиях применение традиционного ЛРП не приносит вреда здоровью. Традиционный ЛРП наряду с растительными компонентами может содержать витамины и минералы, если действие последних при применении по данному показанию дополняет эффект растительных компонентов и если подтверждена их безопасность.

Для традиционного ЛРП основным требованием является отсутствие токсичности при стандартных условиях использования, соответствие фармакопейным требованиям, а доказательством эффективности служит его длительное применение. В регистрационном досье традиционного ЛРП представляют следующие библиографические и/или экспертные данные¹²:

1) библиографические материалы или отчеты экспертов, подтверждающие, что данный или подобный ему ЛРП (содержащий одинаковые активные фармацевтические субстанции независимо от задействованных вспомога-

тельных веществ, с одинаковым или подобным назначением, эквивалентной активностью и одинаковым или подобным путем введения) на момент подачи заявки применялся для медицинских целей не меньше чем 30 лет, в том числе не меньше 15 лет в ЕС;

2) копии разрешений на продажу или свидетельств о регистрации, полученных в других государствах — членах ЕС или в третьих странах (с указанием деталей по возможному отказу в регистрации);

3) результаты всестороннего поиска данных литературы, особенно в медицинских и токсикологических базах данных, с акцентом на аспекты безопасности;

4) информация из справочников по медицине, фармации, фармакологии, фармакогнозии, фитотерапии и др.;

5) официальные отчеты комитета экспертов или монографии научных обществ, таких как HMPC, ВОЗ, ESCOP, а также информация из национальных формуляров/сборников и др.;

6) монографии в Европейской или национальной фармакопеех;

7) документация, связанная с продуктом: данные постмаркетинговых исследований, брошюры с информацией о продукте, статистика продаж и др.

Препарат должен применяться только перорально, наружно или ингаляционно. Показания к применению возможны только такие, применение по которым в целях профилактики и лечения безопасно для пациента без назначения и наблюдения врача. Предпочтительно, чтобы показания к применению четко определяли целевое заболевание или состояние.

Таким образом, в ЕС разработана система требований к объему ДКИ и КИ для разных типов ЛРП. Для регистрации оригинальных ЛРП необходимо предоставление результатов собственных ДКИ и КИ в полном объеме. При регистрации воспроизведенных ЛРП предоставляются обзоры по результатам ДКИ и КИ референтного препарата, при необходимости (что связано с особенностями ЛРП) — результаты собственных дополнительных исследований. Если препарат относится к категории WEU или является традиционным ЛРП, то в регистрационном досье

¹¹ Directive 2001/83/EC of the European Parliament and of the Council of 6 November 2001 on the Community code relating to medicinal products for human use.

Directive 2004/24/EC of the European Parliament and of the Council of 31 March 2004 amending, as regards traditional herbal medicinal products, Directive 2001/83/EC on the Community code relating to medicinal products for human use.

Guideline on the assessment of clinical safety and efficacy in the preparation of EU herbal monographs for well-established and traditional herbal medicinal products. EMA/HMPC/104613/2005 Rev. 1. EMA; 2017.

¹² Там же.

представляются подробные обзоры по его эффективности и безопасности; результаты собственных ДКИ и КИ не требуются.

Требования к лекарственным растительным препаратам в США

В США основным документом, регламентирующим объем ДКИ и КИ для ЛРП, является изданное FDA в 2016 г. (взамен предыдущей версии 2004 г.) руководство «Разработка растительных лекарств. Указания для отрасли»¹³. Для регулирования обращения ЛРП принципиальную роль играет отнесение препарата либо к средствам безрецептурного отпуска (over the counter, OTC) с имеющейся научной монографией, либо к новым лекарственным средствам (new drug application, NDA), либо к новым лекарственным средствам, исследуемым в КИ (investigational new drug application, IND). Правила отнесения препаратов к категориям IND, NDA и OTC подробно объяснены, приведены требования к документации и объему исследований. Особое внимание обращается на необходимость обеспечения воспроизводимости фармакотерапевтического эффекта ЛРП, для чего необходимы:

- контроль ЛРС (включая агротехнику и заготовку);
- контроль качества растительной субстанции/препарата с помощью разработанных показателей качества в нормативном документе и производственный контроль;
- проведение ДКИ и КИ растительной субстанции/препарата.

Объем необходимых исследований ЛРП определяется рядом факторов, основными из которых являются наличие предшествующего опыта применения у человека, наличие проведенных КИ, наличие известных и подозреваемых рисков, фаза разработки препарата.

В частности, объем ДКИ для обоснования возможности проведения КИ I и II фаз ЛРП зависит от широты его предыдущего применения у человека:

1) если ЛРП ранее продавался на территории США в качестве биологически активной добавки к пище, допускается проведение КИ без проведения дополнительных ДКИ при условии, что предлагаемые показания к применению аналогичны предыдущему опыту его применения. Необходимо представление данных литературы и других доступных сведений, касающихся безопасности ЛРП;

2) если имеется опыт применения ЛРП у человека только за рубежом, при этом ЛРП предлагается применять местно или перорально по показаниям, соответствующим предыдущему опыту применения, объем доступных сведений может быть достаточен для обоснования проведения КИ без дополнительных ДКИ. Необходимо представление данных литературы и других доступных сведений, касающихся безопасности ЛРП;

3) если путь введения ЛРП отличается от традиционного, может потребоваться проведение дополнительных ДКИ, подтверждающих фармакологическую эффективность и безопасность применения при новом пути введения;

4) в случае нового ЛРП, для которого отсутствует предшествующий опыт длительного применения у человека, требуется более глубокая доклиническая фармакологическая/токсикологическая оценка (аналогично таковой для синтетических лекарственных средств).

Для получения разрешения на проведение КИ III фазы, учитывая большое количество пациентов в исследовании, требуются дополнительные токсикологические данные для обоснования безопасного применения у человека. Такие дополнительные сведения представляются независимо от объема предыдущего опыта применения ЛРП у человека.

Структура Руководства FDA отличается от таковой в аналогичных документах ЕС. В этом документе отсутствуют термины «традиционный ЛРП» и «препарат с WEU», тогда как в документах ЕС нет отнесения лекарственных препаратов к категориям IND, NDA и OTC. В Руководстве FDA, в отличие от документов ЕС, приведен перечень веществ/препаратов, которые не относятся к ЛРП. С другой стороны, и в ЕС, и в США разрабатываются научные монографии для ЛРС и препаратов на его основе. В США необходимым условием для перевода лекарственных препаратов в категорию OTC является наличие монографий, устанавливающих условия, при которых безрецептурные препараты признаются безопасными и эффективными. Эффективность и безопасность должны быть подтверждены прежде всего опубликованными результатами исследований.

Объем предоставляемых данных литературы и собственных исследований по эффективности и безопасности ЛРП в ЕС и США определяется наличием/отсутствием предшествующего опыта применения препарата у человека, результатами проведенных ДКИ и КИ, а также особенностями

¹³ FDA-2000-D-0103. Botanical drug development: Guidance for industry. FDA; 2016.

применения препарата: традиционным способом или с использованием нового пути введения, по известным или новым показаниям, и др.

Анализ представленных материалов подтверждает тенденцию к гармонизации международных требований к оценке эффективности и безопасности ЛРП.

Требования к лекарственным растительным препаратам в ЕАЭС

В настоящее время регистрация ЛРП в Российской Федерации и других государствах — членах ЕАЭС проводится в соответствии с Правилами регистрации и экспертизы лекарственных средств для медицинского применения¹⁴ (раздел 15 «Лекарственный растительный препарат» Приложения № 1). В регистрационном досье должны быть представлены результаты ДКИ (токсикологических и фармакологических) и КИ. Для комбинированных ЛРП (в том числе комбинации с витаминами и/или минералами) при недостаточной изученности отдельных компонентов представляются данные по каждому отдельному компоненту комбинации.

Возможно предоставление упрощенного регистрационного досье при регистрации ЛРП в лекарственных формах настойки, экстракты и др., а также для измельченных или порошкообразных, резано-прессованных частей растения и других ЛРП при соблюдении всех условий и требований, указанных в п. 15.2 «Упрощенное регистрационное досье лекарственных растительных препаратов» раздела 15 Приложения № 1 к Правилам ЕАЭС, а именно:

1) показания к применению соответствуют общеизвестным свойствам и составу лекарственного растения, ЛРП предназначен для профилактики или лечения без необходимости врачебного контроля;

2) способы применения и дозы определены общей характеристикой лекарственного препарата;

3) ЛРП предназначены для приема внутрь, наружного, местного и/или ингаляционного применения;

4) безопасность ЛРП подтверждается длительным опытом его применения (не менее 10 лет с даты первого систематического и документированного применения не менее чем в 3 государствах — членах ЕАЭС);

5) маркировка и инструкция по медицинскому применению (листок-вкладыш) ЛРП должны содержать указания о том, что:

- препарат представляет собой ЛРП для применения по указанному назначению, основывающемуся на опыте продолжительного применения;
- потребитель должен проконсультироваться с врачом или квалифицированным медицинским специалистом, если при применении лекарственного средства сохраняются симптомы заболевания или развиваются НР, не указанные в инструкции по медицинскому применению (листке-вкладыше).

При наличии в составе ЛРП витаминов или минералов упрощенная процедура регистрации проводится при условии представления обоснованных данных, подтверждающих, что действие витаминов и минералов является вспомогательным к действию активных растительных ингредиентов при применении по заявленным показаниям.

В части II «Определения» Правил ЕАЭС дано определение для лекарственного препарата с хорошо изученным медицинским применением (ХИМП): «лекарственный препарат, действующее вещество которого хорошо изучено в ходе медицинского применения, при этом признаны его эффективность и приемлемая степень безопасности, подтвержденные подробными библиографическими ссылками на опубликованные данные о пострегистрационных и (или) эпидемиологических исследованиях, и прошло не менее 10 лет с даты первого систематического и документированного применения действующего вещества (действующих веществ) данного лекарственного препарата не менее чем в 3 государствах-членах». Требования к регистрации ХИМП приведены в разделе 8 «Требования к документам регистрационного досье лекарственных препаратов с хорошо изученным медицинским применением» Приложения № 1 к Правилам ЕАЭС.

ЛРП может быть представлен к регистрации в качестве ХИМП (то есть как препарат с подтвержденной эффективностью и приемлемым уровнем безопасности) при условии соблюдения всех условий и требований, указанных в разделе 8 Приложения № 1 к Правилам ЕАЭС. Следует отметить, что определение понятия ХИМП и предъявляемые требования к регистрации данного типа препаратов в ЕАЭС практически не отличаются от таковых для WEU в Директиве Совета ЕС 2001/83/ЕС.

¹⁴ Решение Совета Евразийской экономической комиссии от 03.11.2016 № 78 «О Правилах регистрации и экспертизы лекарственных средств для медицинского применения».

В разделе 15 Приложения № 1 к Правилам ЕАЭС отсутствуют сведения об объеме необходимых ДКИ и КИ для оригинальных и воспроизведенных ЛРП. При характеристике документов и данных, необходимых для предоставления упрощенного регистрационного досье для ЛРП (п. 15.2 раздела 15 Приложения № 1), не приведен подробный перечень необходимых библиографических данных. Отсутствие указанных сведений создает определенные трудности для заявителя при формировании регистрационного досье (а для эксперта – при проведении экспертизы предоставляемых материалов) на указанные типы ЛРП.

Таким образом, анализ представленных материалов свидетельствует о целесообразности разработки руководства ЕАЭС, регламентирующего требования к объему исследований эффективности и безопасности ЛРП.

Направления гармонизации требований

Анализ регуляторных требований ЕАЭС, ЕС и США в сфере регистрации ЛРП выявил как определенное сходство, так и отличия нормативной правовой базы в отношении регистрации ЛРП (табл. 2).

Проведенный анализ показал, что определения «лекарственное растительное сырье» и «лекарственный растительный препарат» во всех рассмотренных документах практически идентичны, имеются различия уточняющего характера. Отличительной особенностью руководства

FDA является наличие перечня веществ/препаратов, которые не включают термин ЛРП. Данное указание имеет важное значение, поскольку способствует правильности определения типа препарата как «лекарственный растительный препарат».

Несмотря на то что классификация типов ЛРП в документах ЕС и США различна, общие принципы определения объемов предоставляемых библиографических и собственных исследований по эффективности и безопасности ЛРП близки и определяются в первую очередь наличием/отсутствием предшествующего опыта применения препарата у человека, проведенными ДКИ и КИ, применением препарата традиционным способом или с использованием нового пути введения, по известным или новым показаниям, и др.

В ЕС и США регуляторными органами разработаны научные монографии на ЛРП, содержащие стандартизированную информацию о его качестве, фармакологических свойствах, эффективности и безопасности при применении. В ЕАЭС подобные научные монографии отсутствуют.

Определение понятия ХИМП и предъявляемые требования к регистрации данного типа препаратов практически не отличаются в документах ЕАЭС и ЕС.

В документах ЕАЭС в настоящее время отсутствуют сведения об объеме необходимых ДКИ и КИ для оригинальных и воспроизведенных ЛРП; отсутствует подробный перечень

Таблица 2. Требования к оценке эффективности и безопасности лекарственных растительных препаратов в документах Евразийского экономического союза (ЕАЭС), Европейского союза (ЕС) и США

Table 2. Requirements for efficacy and safety evaluation of herbal medicinal products in regulatory documents of the Eurasian Economic Union (EAEU), the European Union (EU), and the United States of America (USA)

Параметр / <i>Parameter</i>	ЕАЭС / <i>EAEU*</i>	ЕС / <i>EU**</i>	США / <i>USA***</i>
Формулировка термина «ЛРС» <i>Definitions for HS</i>	Имеются отличия уточняющего характера <i>With some clarifying differences</i>		
Формулировка термина «ЛРП» <i>Definitions for HMP</i>	Имеются отличия уточняющего характера <i>With some clarifying differences</i>		
Перечень веществ/препаратов, которые не включает термин «ЛРП» <i>Substances/preparations not included in HMPs</i>	Отсутствует <i>Not listed</i>	Отсутствует <i>Not listed</i>	Имеется <i>Listed</i>
Научные монографии на ЛРС/ЛРП**** <i>Monographs on HSs/HMPs****</i>	Отсутствуют <i>No monographs</i>	Разработаны ЕМА <i>EMA monographs</i>	Разработаны FDA <i>FDA monographs</i>
Объем исследований для оригинальных ЛРП <i>Extent of studies required for original products</i>	Сведения отсутствуют <i>Not specified</i>	В полном объеме <i>Full extent</i>	В полном объеме <i>Full extent</i>

Продолжение таблицы 2
Table 2 (continued)

Параметр / <i>Parameter</i>	ЕАЭС / <i>EAEU*</i>	ЕС / <i>EU**</i>	США / <i>USA***</i>
Объем исследований для воспроизведенных ЛРП <i>Extent of studies required for generic products</i>	Сведения отсутствуют <i>Not specified</i>	Обзор литературы по результатам доклинических и клинических исследований референтного ЛРП; при необходимости — дополнительно собственные исследования <i>A review of published pre-clinical and clinical studies on the reference HMP; if needed, additional original studies</i>	Термин отсутствует <i>No term</i>
Объем исследований для лекарственных препаратов с хорошо изученным медицинским применением <i>Extent of studies required for HMPs with well-established medicinal use</i>	Вместо собственных исследований представляются библиографические данные. Перечень уточняющего характера <i>Published data instead of original studies (with some clarifying differences in the required extent of published data)</i>		Термин отсутствует <i>No term</i>
Объем исследований для упрощенного регистрационного досье традиционного ЛРП <i>Extent of studies required for traditional HMPs</i>	Вместо собственных исследований представляются библиографические данные <i>Published data instead of original studies</i>	Перечень библиографических данных не представлен <i>Required published data not listed</i>	Термин отсутствует <i>No term</i>
		Имеется подробный перечень библиографических данных <i>Required published data listed</i>	
Объем исследований для ЛРП безрецептурного отпуска <i>Extent of studies required for over-the-counter HMPs</i>	Термин отсутствует <i>No term</i>	Термин отсутствует <i>No term</i>	Необходимо наличие научной монографии на ЛРС/ЛРП. Собственные исследования не требуются <i>HS/HMP monographs required, original studies not required</i>
Объем исследований для новых лекарственных средств / лекарственных средств, изучаемых в клинических исследованиях <i>Extent of studies for new medicinal products / investigational new medicinal products</i>	Термин отсутствует <i>No term</i>	Термин отсутствует <i>No term</i>	Определяется наличием/отсутствием предшествующего опыта применения ЛРП у человека, проведенных доклинических и клинических исследований. Зависит от пути введения, показаний к применению и других факторов <i>Depends on the extent of previous human use, completed preclinical and clinical studies, administration route, indications, and other factors</i>

Таблица составлена автором по данным нормативных документов / The table is prepared by the author using the regulatory documents

Примечание. ЛРС — лекарственное растительное сырье; ЛРП — лекарственный растительный препарат; ЕМА — Европейское медицинское агентство; FDA — Управление по контролю за качеством продуктов питания и лекарственных средств.

Note. HS, herbal substance; HMP, herbal medicinal product; EMA, European Medicines Agency; FDA, Food and Drug Administration.

* Решение Совета Евразийской экономической комиссии от 03.11.2016 № 78 «О Правилах регистрации и экспертизы лекарственных средств для медицинского применения» (Eurasian Economic Commission Council Resolution No. 78 of November 03, 2016 on the Rules of marketing authorisation and assessment of medicinal products for human use).

** Directive 2001/83/EC of the European Parliament and of the Council of 6 November 2001 on the Community code relating to medicinal products for human use; Directive 2004/24/EC of the European Parliament and of the Council of 31 March 2004 amending, as regards traditional herbal medicinal products, Directive 2001/83/EC on the Community code relating to medicinal products for human use.

*** Botanical drug development: Guidance for industry. FDA-2000-D-0103. FDA; 2016.

**** Научные монографии, издаваемые Комитетом по лекарственным средствам из растительного сырья (Committee on Herbal Medicinal Products, HMPC), Всемирной организацией здравоохранения, Европейским научным объединением по фитотерапии (European Scientific Cooperative on Phytotherapy, ESCOP) и др. (Monographs published by the Committee on Herbal Medicinal Products (HMPC), the World Health Organisation (WHO), the European Scientific Cooperative on Phytotherapy (ESCOP), etc.).

библиографических данных для ЛРП, представляемых к регистрации по упрощенной процедуре. Это свидетельствует о целесообразности разработки руководства ЕАЭС, регламентирующего требования к объему исследований эффективности и безопасности ЛРП с учетом международного опыта в этой области.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Результаты проведенного анализа свидетельствуют о том, что имеется тенденция к гармонизации требований ЕАЭС, ЕС, США к оценке эффективности и безопасности ЛРП. При подготовке руководства ЕАЭС целесообразно учесть международный опыт по определению объема ДКИ и КИ для оригинальных и воспроизведенных ЛРП, по формированию перечня библиографических данных для ЛРП, представляемых

к регистрации по упрощенной процедуре, внести уточнения в перечень необходимых сведений для регистрационного досье ХИМП. Важное значение будет иметь указание в руководстве ЕАЭС перечня веществ/препаратов, которые не включает термин ЛРП, что облегчило бы процесс определения типа препарата как «лекарственный растительный препарат». При составлении библиографических обзоров на ЛРП целесообразно включать в них информацию из научных монографий на ЛРП, разработанных регуляторными органами ЕС и США.

Гармонизация требований к исследованиям ЛРП в ЕАЭС и ведущих зарубежных странах позволит обеспечить население препаратами, отвечающими современному уровню требований к эффективности и безопасности, для терапии широкого спектра заболеваний.

Литература / References

1. Коротаева МС, Сидоров АВ, Тихонова ИГ. Этические аспекты фитотерапии. *Медицинская этика*. 2022;10(4):38–42. Korotaeva MS, Sidorov AV, Tikhonova IG. Ethical aspects of phytotherapy. *Medical Ethics*. 2022;10(4):38–42 (In Russ.). <https://doi.org/10.24075/medet.2022.064>
2. Махонько МН. Осложнения при лечении и побочные действия лекарственных препаратов в клинической фармакологии. *Современные проблемы науки и образования*. 2023;(5):101. Makhonko MN. Complications in the treatment and side effects of drugs in clinical pharmacology. *Modern Problems of Science and Education*. 2023;(5):101 (In Russ.). <https://doi.org/10.17513/spno.32979>
3. Крюков АВ, Жирякова АС, Шевчук ЮВ, Матвеев АВ, Вечорко ВИ, Аверков ОВ и др. Безопасность фармакотерапии у пациентов с COVID-19: обзор литературы. *Безопасность и риск фармакотерапии*. 2022;10(4):326–44. Kryukov AV, Zhiryakova AS, Shevchuk YuV, Matveev AV, Vechorko VI, Averkov OV, et al. Safety of pharmacotherapy in COVID-19 patients: A literature review. *Safety and Risk of Pharmacotherapy*. 2022;10(4):326–44 (In Russ.). <https://doi.org/10.30895/2312-7821-2022-10-4-326-344>
4. Асещкая ИЛ, Поливанов ВА, Зырянов СК. Изучение нежелательных реакций с летальными исходами при применении лекарственных препаратов: методологические подходы. *Безопасность и риск фармакотерапии*. 2022;10(4):381–95. Asetskaya IL, Polivanov VA, Zyryanov SK. Methodological approaches to studying fatal adverse drug reactions. *Safety and Risk of Pharmacotherapy*. 2022;10(4):381–95 (In Russ.). <https://doi.org/10.30895/2312-7821-2022-10-4-381-395>
5. Сычев ДА, Остроумова ОД, Переверзев АП, Кочетков АИ, Остроумова ТМ, Клепикова МВ и др. Лекарственно-индуцированные заболевания: подходы к диагностике, коррекции и профилактике. *Фармаконадзор*. 2020;(6):113–26. Sychev DA, Ostroumova OD, Pereverzev AP, Kochetkov AI, Ostroumova TM, Klepikova MV, et al. Drug-induced diseases: Approaches to diagnosis, correction and prevention. *Pharmacovigilance. Farmateka*. 2020;(6):113–26 (In Russ.). <https://doi.org/10.18565/pharmateka.2020.6.113-126>
6. Оленина НГ, Михеева НС, Крутикова НМ. Особенности экспертизы «польза/риск» лекарственных растительных препаратов: анализ регистрационных досье. *Ведомости Научного центра экспертизы средств медицинского применения*. 2018;8(2):84–91. Olenina NG, Mikhееva NS, Krutikova NM. Specific aspects of benefit-risk evaluation of herbal medicinal products: Analysis of registration dossiers. *Bulletin of the Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products*. 2018;8(2):84–91 (In Russ.). <https://doi.org/10.30895/1991-2919-2018-8-2-84-91>
7. Таубэ АА. Аспекты безопасного применения лекарственных препаратов на основе лекарственного растительного сырья при COVID-19. *Реальная клиническая практика: данные и доказательства*. 2022;2(1):28–35. Taube AA. Aspects of the safe use of medicinal products based on medicinal plant materials in COVID-19. *Real-World Data & Evidence*. 2022;2(1):28–35 (In Russ.). <https://doi.org/10.37489/2782-3784-myrdw-9>
8. Демидова ОА, Архипов ВВ, Журавлева МВ, Александрова ТВ, Александров АА. Безопасность лекарственных растительных препаратов: клинико-фармакологические аспекты. *Безопасность и риск фармакотерапии*. 2020;8(4):165–77. Demidova OA, Arkhipov VV, Zhuravleva MV, Alexandrova TA, Alexandrov AA. Safety of herbal medicines: Clinical and pharmacological aspects. *Safety and Risk of Pharmacotherapy*. 2020;8(4):165–77 (In Russ.). <https://doi.org/10.30895/2312-7821-2020-8-4-165-177>
9. Ekor M. The growing use of herbal medicines: Issues relating to adverse reactions and challenges in monitoring safety. *Front Pharmacol*. 2014;4:177. <https://doi.org/10.3389/fphar.2013.00177>
10. Ших ЕВ, Булаев ВМ, Демидова ОА, Сокова ЕА. Взаимодействие биологически активных веществ лекарственных растительных препаратов с другими фармакотерапевтическими лекарственными средствами. *Ведомости Научного центра экспертизы средств медицинского применения*. 2016;(4):48–52. Shikh EV, Bulaev VM, Demidova OA, Sokova EA. Interactions of bioactive substances in herbal medicinal products with other pharmacotherapeutics. *Bulletin of the Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products*. 2016;(4):48–52 (In Russ.). EDN: XDRUKB
11. Спасов АА. Переход к принципам и правилам Евразийского экономического союза по неклинической разработке лекарственных средств — изменения, проблемы и перспективы. *Безопасность и риск фармакотерапии*. 2023;11(3):246–51. Spasov AA. Transition to the non-clinical drug development principles and rules of the Eurasian Economic Union: Changes, challenges, and prospects. *Safety and Risk of Pharmacotherapy*. 2023;11(3):246–51 (In Russ.). <https://doi.org/10.30895/2312-7821-2023-11-3-246-251>
12. Шпрах ЗС. Гармонизация стандартных терминов, используемых в отечественной и зарубежной фармакопейной практике. *Ведомости Научного центра экспертизы средств медицинского применения*. 2020;10(3):184–91.

- Shprakh ZS. Harmonisation of Russian and foreign pharmacopoeial standard terms. *Bulletin of the Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products*. 2020;10(3):184–91 (In Russ.). <https://doi.org/10.30895/1991-2919-2020-10-3-184-191>
13. Куркин ВА. Актуальные аспекты стандартизации сырья и препаратов, содержащих фенольные соединения. *Ведомости Научного центра экспертизы средств медицинского применения. Регуляторные исследования и экспертиза лекарственных средств*. 2022;12(2):127–41.
Kurkin VA. Relevant aspects of standardisation of plant raw materials and herbal medicinal products containing phenolic compounds. *Bulletin of the Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products. Regulatory Research and Medicine Evaluation*. 2022;12(2):127–41 (In Russ.). <https://doi.org/10.30895/1991-2919-2022-12-2-127-141>
14. Косман ВМ, Облучинская ЕД, Пожарицкая ОН, Макарова МН, Шиков АН. Сквозная стандартизация субстанции фукоидана и препаратов на ее основе. *Фармация*. 2017;66(6):20–4. Kosman VM, Obluchinskaya ED, Pozharitskaya ON, Makarova MN, Shikov AN. Through standardization of the substance fucoidan and its based preparations. *Pharmacy*. 2017;66(6):20–4 (In Russ.). EDN: ZGZTGN
15. Gatt AR, Bonanno P, Zammit R. Ethical considerations in the regulation and use of herbal medicines in the European Union. *Front Med Technol*. 2024;6:1358956. <https://doi.org/10.3389/fmedt.2024.1358956>
16. Knöss W, Chinou I. Regulation of medicinal plants for public health – European community monographs on herbal substances. *Planta Med*. 2012;78(12):1311–6. <https://doi.org/10.1055/s-0031-1298578>

Дополнительная информация. Таблица 1 размещена на сайте журнала «Безопасность и риск фармакотерапии».

<https://doi.org/10.30895/2312-7821-2025-13-1-108-120-tabl>

Additional information. Table 1 is published on the website of *Safety and Risk of Pharmacotherapy*.

<https://doi.org/10.30895/2312-7821-2025-13-1-108-120-tabl>

Вклад авторов. Автор подтверждает соответствие своего авторства критериям ICMJE.

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

ОБ АВТОРАХ / AUTHORS

Оленина Надежда Геннадьевна

ORCID: <https://orcid.org/0009-0000-2976-4256>

Поступила 31.10.2024

После доработки 13.02.2025

Принята к публикации 21.03.2025

Nadezhda G. Olenina

ORCID: <https://orcid.org/0009-0000-2976-4256>

Received 31 October 2024

Revised 13 February 2025

Accepted 21 March 2025



Услуги ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России

ФГБУ «Научный центр экспертизы средств медицинского применения» Минздрава России осуществляет следующие услуги:

Экспертиза

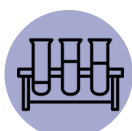


Экспертная помощь

E-mail:
expert_help@expmed.ru



Ввод в ГО



Ввод в гражданский оборот

E-mail:
osmibp@expmed.ru



Штаммы



Государственная коллекция патогенных микроорганизмов

E-mail:
general@expmed.ru



ФСО



Служба фармакопейных стандартных образцов и фармакопейных исследований

E-mail:
fso@expmed.ru



Трансфер



Центр трансфера медицинских технологий

E-mail:
ctmt@expmed.ru



Обучение



Центр образовательных программ

E-mail:
expert_help@expmed.ru



Приглашаем к сотрудничеству всех заинтересованных представителей фармацевтического сообщества



БЕЗОПАСНОСТЬ И РИСК **ФАРМАКОТЕРАПИИ**

ISSN 2312-7821



9 772312 782004