

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

БЕЗОПАСНОСТЬ И РИСК ФАРМАКОТЕРАПИИ

Safety and Risk of Pharmacotherapy

www.risksafety.ru



ГЛАВНАЯ ТЕМА

Оценка рисков и безопасность фармакотерапии
в геронтологии и особых клинических ситуациях

ТОМ
VOL. 13

№
NO. 2

2025





Дорогие читатели!

Представляемый тематический выпуск посвящен интеграции трех критически важных направлений: фармаконадзора, геронтологических исследований и трансляционной медицине, одной из самых динамично развивающихся областей современной медицинской науки.

Объединение в этом выпуске обзоров современных подходов к прогнозированию рисков медикаментозной терапии с использованием математических моделей старения организма, оценке безопасности и управлению рисками лекарственных препаратов в уязвимых популяциях, методов валидации новых терапевтических мишеней и технологий доклинического тестирования лекарственных средств позволило показать основные направления повышения безопасности фармако-терапии при возраст-ассоциированных и других социально значимых заболеваниях.

Приведен анализ данных по безопасности как находящихся на фармацевтическом рынке, так и разрабатываемых препаратов для лечения наследственных коагулопатий, COVID-19, бесплодия, а также регенеративным технологиям для коррекции повреждения тканей.

Трансляционная медицина сегодня – это не просто концепция, а скорее философия, направленная на преодоление разрыва между лабораторными исследованиями и реальной клинической помощью пациентам. Поэтому особую ценность этому выпуску придают междисциплинарные исследования, демонстрирующие, как интеграция научных знаний, инженерных решений и клинического опыта позволяет создавать принципиально новые терапевтические стратегии. Особое внимание в выпуске уделено вопросам воспроизводимости результатов и предиктивной ценности доклинических моделей для последующих клинических испытаний: представлены работы, посвященные стратегии оптимизации использования лабораторных животных (принципа 3R), инновационным подходам к повышению гуманности и информативности доклинических исследований.

Мы убеждены, что материал выпуска не только представит диапазон научных достижений, но и послужит стимулом для новых исследований на стыке дисциплин.

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 Кенсариневич, д-р мед. наук, профессор, РУДН (Москва, Россия)

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

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

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, издателя 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

20.06.2025

Дата выхода в свет

03.07.2025

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: Scopus, Chemical Abstracts (CAS), Embase, Российский индекс научного цитирования (РИНЦ), RUSMED. Архив включен в базы крупнейших агрегаторов научных ресурсов и библиотек: Российская 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/PHX18792133/>

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

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

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

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

20.06.2025

Date of publication

03.07.2025

Subscription codes

Pressa Rossii catalogue: 57940

Ural-Press agency catalogue: 57940

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

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

The journal is included in the official List of peer-reviewed scientific journals which guarantee acknowledgement of the published research by the State Commission that grants Candidate of Science and Doctor of Science degrees (Category K1).

The journal's two-year RISC impact factor is 0.930.

The journal is indexed in Russian and international abstracting and indexing databases: Scopus, 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/PHX18792133/>

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

ГЛАВНАЯ ТЕМА:
ОЦЕНКА РИСКОВ И БЕЗОПАСНОСТЬ
ФАРМАКОТЕРАПИИ В ГЕРОНТОЛОГИИ
И ОСОБЫХ КЛИНИЧЕСКИХ СИТУАЦИЯХ

Фармаконадзор в геронтологической популяции: анализ планов управления рисками лекарственных препаратов в России в 2024 году
Н.В. Терешкина, Н.Ю. Вельц, Е.О. Журавлева, Г.В. Кутехова, С.В. Глаголев, В.В. Косенко

Алгоритмы оценки риска в фармаконадзоре: обзор
Т.М. Букатина

Тромбоцитопения как побочный эффект гепаринотерапии и вакцинации против COVID-19: обзор
С.С. Постников, Н.В. Теплова, О.В. Гульбекова

Безопасность биологических лекарственных препаратов для лечения наследственных коагулопатий: анализ данных национальной российской базы фармаконадзора
Д.С. Фокина, О.В. Жукова, А.Л. Хохлов

Влияние потенциально гепатотоксичных препаратов на активность аланиновой трансаминазы у пациентов с COVID-19: исследование «случай–контроль»
В.И. Петров, А.Ю. Рязанова, Н.С. Токарева

Прогнозирование относительного риска фармакотерапии на математической модели возрастной регрессии гомеостаза у пациентов пожилого и старческого возраста
Р.Д. Сябаев, Г.Н. Енгальчева

ТРАНСЛЯЦИОННАЯ МЕДИЦИНА:
ДОКЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ,
РЕГЕНЕРАТИВНАЯ ТЕРАПИЯ И ПРИНЦИПЫ ЗР

Локальное введение плазмиды pCMV-VEGF165, кодирующей VEGF, стимулирует регенерацию тканей после холодовой травмы у крыс
О.В. Шеблыкина, Д.А. Костина, В.В. Архипов, Е.А. Патраханов, А.А. Должиков, В.В. Гуреев, Н.И. Жернакова, О.А. Осипова, М.В. Покровский

Изучение профиля безопасности оригинального препарата на основе секретома мезенхимных стромальных клеток при интратестикулярном введении кроликам
А.О. Монакова, В.Ю. Балабаньян, В.А. Вавилова, Н.А. Басалова, В.С. Попов, Ж.А. Акопян, А.Ю. Ефименко

Реализация концепции 3Rs при контроле качества биологических лекарственных препаратов: современное состояние и перспективы (обзор)
Л.А. Гайдерова, Н.А. Алпатова, О.В. Головинская, А.М. Гуськов, Э.К. Липатова, М.Н. Лаврова

MAIN TOPIC:
RISK ASSESSMENT AND SAFETY
OF PHARMACOTHERAPY IN GERONTOLOGY
AND SPECIAL CLINICAL CONDITIONS

127 Pharmacovigilance in the Geriatric Population: Analysis of Risk Management Plans for Medicinal Products in Russia in 2024
N.V. Tereshkina, N.Yu. Velts, E.O. Zhuravleva, G.V. Kutekhova, S.V. Glagolev, V.V. Kosenko

138 Risk Assessment Algorithms in Pharmacovigilance: A Review
T.M. Bukatina

149 Thrombocytopenia as a Side Effect of Heparin Therapy and COVID-19 Vaccination: A Review
S.S. Postnikov, N.V. Teplova, O.V. Gulbekova

161 Safety of Biological Medicinal Products for Hereditary Coagulopathies: An Analysis of the Russian Pharmacovigilance Database
D.S. Fokina, O.V. Zhukova, A.L. Khokhlov

172 The Effect of Potentially Hepatotoxic Medicinal Products on Alanine Transaminase Levels in COVID-19 Patients: A Case–Control Study
V.I. Petrov, A.Yu. Ryzanova, N.S. Tokareva

184 Predicting the Relative Risk of Pharmacotherapy Based on a Mathematical Model of Age-Related Decline in Homeostasis in Elderly and Senile Patients
R.D. Syubaev, G.N. Engalycheva

TRANSLATIONAL MEDICINE: PRECLINICAL
STUDIES, REGENERATIVE THERAPY, AND THE 3R
PRINCIPLES

198 Local Administration of pCMV-VEGF165 Plasmid Encoding VEGF Stimulates Tissue Regeneration after Cold Injury in Rats
O.V. Shchablykina, D.A. Kostina, V.V. Arkhipov, E.A. Patrakhanov, A.A. Dolzhikov, V.V. Gureev, N.I. Zhernakova, O.A. Osipova, M.V. Pokrovskii

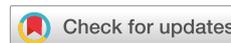
213 Safety Profile Evaluation of an Original Mesenchymal Stromal Cell Secretome-Based Medicinal Product after Intratesticular Injection in Rabbits
A.O. Monakova, V.Yu. Balabanyan, V.A. Vavilova, N.A. Basalova, V.S. Popov, Zh.A. Akopyan, A.Yu. Efimenko

229 Implementation of the 3Rs Concept in Quality Control of Biologicals: Status and Prospects (Review)
L.A. Gaiderova, N.A. Alpatova, O.V. Golovinskaya, A.M. Guskov, E.K. Lipatova, M.N. Lavrova

УДК 615.065:612.66

<https://doi.org/10.30895/2312-7821-2025-13-2-127-137>

Оригинальная статья | Original article



Фармаконадзор в геронтологической популяции: анализ планов управления рисками лекарственных препаратов в России в 2024 году

Н.В. Терешкина^{1,✉}, Н.Ю. Вельц¹, Е.О. Журавлева¹, Г.В. Кутехова¹, С.В. Глаголев², В.В. Косенко¹

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

² Министерство здравоохранения Российской Федерации,
Рахмановский пер, д. 3, Москва, 127994, Российская Федерация

✉ Терешкина Наталия Васильевна tereshkina@expmed.ru

РЕЗЮМЕ

ВВЕДЕНИЕ. Геронтологические пациенты – самая быстро растущая группа населения, применяющая более половины всех выпускаемых лекарственных препаратов (ЛП). Фармаконадзор в данной возрастной группе связан как с особенностями физиологии пожилого человека, так и с социальными факторами. Превентивную роль в управлении рисками, связанными с применением ЛП у этой возрастной категории, играет разрабатываемый держателем регистрационного удостоверения план управления рисками.

ЦЕЛЬ. Оценка полноты предоставления информации о геронтологической группе пациентов в составе целевой популяции в планах управления рисками для ЛП, выводимых на фармацевтический рынок Российской Федерации в 2024 г.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ. Проанализировано 110 планов управления рисками для ЛП, которые могут применяться в том числе в геронтологической популяции, с полным содержанием всех частей и модулей документа, поступивших в ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России в период с января по декабрь 2024 г.

РЕЗУЛЬТАТЫ. Анализ планов управления рисками выявил отсутствие ряда данных для геронтологической популяции, в том числе: эпидемиология показаний по целевым популяциям (не указана в 52% случаев), результаты изучения ЛП в клинических исследованиях (пациенты старше 60 лет не включались в клинические исследования в 47,3% случаев), популяции, не изученные в ходе клинических исследований (не указаны в 63,6% случаев), пострегистрационный опыт применения у пациентов пожилого и старческого возраста (не описан в 83,6% случаев), указание на потенциальный риск передозировки (отсутствует в 96,4% случаев). Дополнительные меры минимизации рисков, направленные на акцентирование особенностей применения ЛП в геронтологической популяции, отсутствовали во всех проанализированных документах.

ВЫВОДЫ. При составлении планов управления рисками разработчики ЛП и держатели регистрационного удостоверения не уделяют достаточно внимания геронтологической популяции и зачастую недооценивают проблемы, связанные с применением ЛП у лиц пожилого и старческого возраста. Проблемы, обусловленные применением ЛП у геронтологических пациентов, могут быть предотвращены за счет управления рисками при применении ЛП. Это следует учитывать при разработке общей характеристики ЛП, инструкции по медицинскому применению ЛП/листка-вкладыша, маркировки и размера упаковки.

Ключевые слова: фармаконадзор; управление рисками; безопасность лекарственных средств; геронтологическая популяция; лекарственное взаимодействие; коморбидность; нежелательные реакции; отсутствующая информация; план управления рисками; полипрагмазия; иммуносенесценция; ятрогения

Для цитирования: Терешкина Н.В., Вельц Н.Ю., Журавлева Е.О., Кутехова Г.В., Глаголев С.В., Косенко В.В. Фармаконадзор в геронтологической популяции: анализ планов управления рисками лекарственных препаратов в России в 2024 году. *Безопасность и риск фармакотерапии*. 2025;13(2):127–137. <https://doi.org/10.30895/2312-7821-2025-13-2-127-137>

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. Н.Ю. Вельц является ответственным секретарем редколлегии журнала «Безопасность и риск фармакотерапии». Остальные авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Pharmacovigilance in the Geriatric Population: Analysis of Risk Management Plans for Medicinal Products in Russia in 2024

Nataliya V. Tereshkina^{1,✉}, Nataliya Yu. Velts¹, Evgeniya O. Zhuravleva¹, Galina V. Kutekhova¹, Sergey V. Glagolev², Valentina V. Kosenko¹

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

² Ministry of Health of the Russian Federation, 3 Rakhmanovsky Ln., Moscow 127994, Russian Federation

✉ Nataliya V. Tereshkina tereshkina@expmed.ru

ABSTRACT

INTRODUCTION. Geriatric patients are the fastest growing demographic group, accounting for over half of all medicinal product users. Pharmacovigilance in this population is influenced by age-related physiological changes and social factors. Risk management plans (RMPs), developed by marketing authorisation holders, play a preventive role in managing the risks associated with the use of medicinal products in elderly patients.

AIM. This study aimed to evaluate the completeness of information on the geriatric group within target populations in RMPs for medicinal products launched in the Russian pharmaceutical market in 2024.

MATERIALS AND METHODS. This study analysed 110 RMPs for medicinal products potentially applicable to geriatric populations, submitted to the Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products between January and December 2024. All the documents included full modules and sections.

RESULTS. The analysis revealed critical gaps in RMPs data for geriatric populations, including the epidemiology of indication(s) and target population(s) (these data were missing in 52.0% of cases); clinical trial exposure (patients over 60 years were excluded from clinical trials in 47.3% of cases); populations not studied in clinical trials (these data were unreported in 63.6% of cases); post-authorisation experience in elderly or senile patients (these data were missing in 83.6% of cases); and potential harm from overdose (risk warnings were absent in 96.4% of cases). There were no additional risk minimisation measures for emphasising the considerations for medicinal product use in the geriatric population in the analysed documents.

CONCLUSIONS. When drafting RMPs, marketing authorisation holders and medicinal product developers do not pay sufficient attention to geriatric populations and often underestimate the risks associated with medicinal product use in elderly and senile patients. The issues associated with the use of medicinal products in geriatric patients can be mitigated through rigorous risk management practices applied during pharmacotherapy. The parties concerned should consider this when drafting the summary of medicinal product characteristics and the patient information leaflet, labelling the medicinal product, and selecting the package size.

Keywords: pharmacovigilance; risk management; drug safety; geriatric population; drug interaction; comorbidity; adverse drug reactions; missing information; risk management plan; polypharmacy; immunosenescence; iatrogenesis

For citation: Tereshkina N.V., Velts N.Yu., Zhuravleva E.O., Kutekhova G.V., Glagolev S.V., Kosenko V.V. Pharmacovigilance in the geriatric population: Analysis of risk management plans for medicinal products in Russia in 2024. *Safety and Risk of Pharmacotherapy*. 2025;13(2):127–137. <https://doi.org/10.30895/2312-7821-2025-13-2-127-137>

Funding. The study reported in this publication was carried out 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. Nataliya Yu. Velts has been an Executive Secretary of the *Safety and Risk of Pharmacotherapy* since 2022. The other authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Геронтологическая популяция, согласно классификации Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), представлена следующими возрастными категориями: пожилой возраст (60–75 лет), старческий возраст (75–90 лет) и возраст долголетия (старше 90 лет)¹ [1]. По оценке ВОЗ, в настоящее время на каждые 9 человек приходится 1 человек в возрасте 60 лет и старше². В экономически развитых странах самой быстро растущей группой населения являются лица 80 лет и старше [2, 3].

Безопасность лекарственных препаратов (ЛП), применяемых людьми пожилого возраста и старше, имеет большое значение. Это связано как с существенным ростом продолжительности жизни, так и с недостаточной осведомленностью специалистов практического здравоохранения об особенностях применения ЛП в данной целевой группе [3].

Причины увеличения количества нежелательных реакций (НР) при применении ЛП у пациентов пожилого возраста и старше можно разделить на три группы [4–7]: 1) изменения фармакодинамики и фармакокинетики ЛП, связанные как с возрастными изменениями в организме, так и с коморбидностью, характерной для данной категории пациентов; 2) ятрогенные факторы; 3) полипрагмазия и межлекарственные взаимодействия.

При изучении особенностей фармакодинамики и фармакокинетики у пожилых людей большое значение имеют возраст-ассоциированные изменения организма, ведущими факторами развития которых являются нарушения на всех уровнях его жизнедеятельности: молекулярно-генетическом (изменения в регуляторных звеньях генетического аппарата с последующим снижением синтеза белков), клеточном (изменения структуры и функции клеточных элементов), регуляторном (несинхронные изменения функций нервной и эндокринной систем, нарушение чувствительности тканей к действию гормонов и медиаторов) и органном уровнях (обусловлены преимущественно ухудшением кровотока), что приводит к развитию дистрофических изменений в тканях и органах [2, 3, 8–10].

Возраст-ассоциированные изменения в организме пациентов старших возрастных групп

могут привести к нарушению всасывания, распределения, экскреции и метаболизма лекарственных средств, а также к развитию таких гериатрических синдромов, как головокружение, высокий риск падений, когнитивные дисфункции, депрессия, анемия, недержание мочи, нарушение сна и др. Возрастные изменения фармакодинамики и фармакокинетики нередко приводят к необходимости приема пожилыми пациентами более высоких доз ЛП, что может увеличить риск возникновения и тяжесть НР и, соответственно, повлечь за собой изменение соотношения «польза–риск» [3, 11–13].

При вакцинации у людей пожилого и старческого возраста необходимо учитывать возрастные изменения иммунного ответа в данной целевой популяции: снижение функции Т-клеточного звена иммунной системы, защитной функции кожи и слизистых, а также способности к продукции антител, цитокинов и гормонов. Кроме того, в пожилом возрасте увеличивается риск развития в организме аутоиммунных процессов. По данным ряда авторов, многие люди в возрасте старше 60 лет имеют в сыворотке аутоантитела разной специфичности [14, 15].

Развитие ятрогений в группе пожилых может быть обусловлено коморбидностью, характерной для данной возрастной категории. Многие возрастные пациенты имеют несколько хронических заболеваний, приводящих к длительному, а иногда пожизненному применению ЛП, наблюдаются у разных специалистов, что в результате приводит к полипрагмазии [14–17]. Важными факторами полипрагмазии у пожилых могут быть сложные режимы фармакотерапии, психосоциальные проблемы (самолечение, доступность ЛП, особенно в случаях безрецептурного отпуска, агрессивный маркетинг производителей ЛП и средств массовой информации, привязанность к «льготным спискам», ориентация на дешевые способы лечения) [11, 18, 19]. Полипрагмазия приводит к повышению частоты госпитализации и смертности вследствие снижения эффективности и безопасности терапии и, соответственно, к ухудшению качества жизни пациента [11, 16, 17, 20, 21].

¹ Приказ Минтруда России от 12.04.2019 № 242 «Об утверждении рекомендаций по повышению эффективности мероприятий региональных программ, направленных на укрепление здоровья, увеличение периода активного долголетия и продолжительности здоровой жизни граждан старшего поколения».

Приказ Роспотребнадзора от 07.07.2020 № 379 «Об утверждении обучающих (просветительских) программ по вопросам здорового питания».

² Старение и здоровье. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/ageing-and-health>

Современные методы борьбы с полипрагмазией можно разделить на две группы. Первая представляет собой алгоритмы/опросники для анализа каждого назначенного ЛП. Вторая группа включает ограничительные перечни ЛП и другие современные информационные технологии. Большой интерес представляют критерии L.P. Fried и соавт., которые предлагают несколько методов, позволяющих делить геронтологическую популяцию на группы в зависимости от функционального возраста [3, 5, 22–24].

Создание баз данных, включающих в себя полную информацию о ЛП и потенциальных рисках их использования, имеет ключевое значение для повышения уровня безопасности лекарственной терапии [25]. Умение пользоваться данной информацией и применение ее в борьбе с полипрагмазией должно учитываться как практикующими врачами, так и разработчиками ЛП, производителями, а также сотрудниками фармаконадзора и держателями регистрационных удостоверений (ДРУ).

Большое значение в фармаконадзоре имеет план управления рисками (ПУР), играющий превентивную роль в управлении рисками, связанными с приемом ЛП, в том числе для пациентов пожилого и старческого возраста.

Цель работы – оценить полноту предоставления информации о геронтологической группе пациентов в составе целевой популяции в плане управления рисками для лекарственных препаратов, выводимых на фармацевтический рынок Российской Федерации в 2024 г.

Задачи исследования:

- 1) провести анализ представленных в регистрационных досье ПУР для ЛП, применяемых в геронтологической популяции;
- 2) оценить полноту информации в ПУР, необходимой для обеспечения безопасности применения ЛП у лиц пожилого и старческого возраста;
- 3) выработать предложения по представлению информации, связанной с геронтологической популяцией, в соответствующих разделах ПУР.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проведен экспертный анализ 110 ПУР, представленных ДРУ в ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России в составе регистрационного досье ЛП в период с января по декабрь 2024 г. Анализировали только ПУР для ЛП, которые предполагают применение в том числе в геронтологической популяции, а также содержащие все части документа.

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

Объектами анализа являлись разделы ПУР, в которых для препаратов, применяемых в исследуемой группе, должна присутствовать информация, соответствующая требованиям Правил надлежащей практики фармаконадзора Евразийского экономического союза³: Часть II «Спецификация по безопасности», модули CI «Эпидемиология показаний по целевым популяциям», CIII «Воздействие лекарственного препарата в ходе клинических исследований», CIV «Популяции, не изученные в ходе клинических исследований», CV «Пострегистрационный опыт применения», CVII «Идентифицированные и потенциальные риски», Часть III «План по фармаконадзору», Часть V «Меры минимизации рисков» и Часть VI «Резюме Плана управления рисками».

Поиск информации для сравнения с полученными результатами осуществляли в электронных базах данных Scopus, PubMed, Google Scholar и Кокрейновской базе данных систематических обзоров, используя термины: «drug safety», «gerontological population», «pharmacodynamics», «pharmacokinetics», «drug interactions», «prescribing», «comorbidity», «drug overdose», «adverse reactions», «inappropriate drug», «polypharmacy», «immunosenescence», «iatrogeny», «pharmacovigilance». В оценку включали отдельные статьи, содержащие результаты рандомизированных клинических исследований (КИ), метаанализы, систематические клинические обзоры, а также официальные документы регуляторных органов разных стран, посвященные фармаконадзору за ЛП, применяемыми в геронтологической популяции. Исключены статьи, посвященные разбору отдельных клинических случаев, а также материалов, где не подтверждена причинно-следственная связь между приемом ЛП и развитием НР в исследуемой целевой группе.

Статистическую обработку данных проводили с использованием программы Statistica 6.0. При анализе качественных показателей определяли долю (в процентах).

РЕЗУЛЬТАТЫ

Полученные данные приведены в *таблице 1*. Информация об эпидемиологии заболеваний, оценке уровня заболеваемости и смертности у пожилых в модуле CI Части II ПУР «Эпидемиология показаний по целевым популяциям» отсутствовала в 53 (52,0%) случаях, а стратификация по возрасту была указана только в 2 (1,8%) случаях из 110 проанализированных документов.

Таблица 1. Анализ полноты информации о геронтологической популяции в планах управления рисками ($n=110$)
Table 1. Analysis of the completeness of information on the gerontological population in risk management plans ($n=110$)

Часть II «Спецификация по безопасности» плана управления рисками <i>Part II Safety specification of the risk management plan</i>	Отсутствие информации <i>Lack of information</i>	
	Абсолютное значение <i>Absolute value</i>	%
Модуль CI «Эпидемиология показаний по целевым популяциям» <i>Module CI 'Epidemiology of the indication(s) and target population(s)'</i>	53	52,0
Модуль CIII «Воздействие лекарственного препарата в ходе клинических исследований» <i>Module CIII 'Clinical trial exposure'</i>	52*	47,3
Модуль CIV «Популяции, не изученные в ходе клинических исследований» <i>Module CIV 'Populations not studied in clinical trials'</i>	70	63,6
Модуль CV «Пострегистрационный опыт применения» <i>Module CV 'Post-authorisation experience'</i>	92	83,6
Модуль CVII «Идентифицированные и потенциальные риски», а именно: <i>Module SVII 'Identified and potential risks', namely:</i>		
Аспект профиля безопасности «Потенциальный риск передозировки» <i>Safety aspect 'Potential harm from overdose'</i>	106	96,4
Аспект профиля безопасности «Потенциальные риски, возникающие в результате ошибок применения лекарственных препаратов» <i>Safety aspect 'Potential risks resulting from medication errors'</i>	107	97,3
Раздел «Подробная информация о важных идентифицированных, важных потенциальных рисках и отсутствующей информации» <i>Section 'Details of important identified risks, important potential risks and missing information'</i>	103	93,6

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

* В 29 планах управления рисками информация была представлена в недостаточном объеме.

* 29 risk management plans did not provide sufficient information.

В модуле CIII Части II «Воздействие лекарственного препарата в ходе клинических исследований» пациенты старше 60 лет не были включены в КИ в 52 (47,3%) случаях. Стратификация по возрасту отсутствовала во всех документах, где были представлены КИ с участием геронтологической популяции.

В модуле CIV Части II «Популяции, не изученные в ходе клинических исследований» информация о лицах пожилого и старческого возраста отсутствовала в 70 (63,6%) из 110 ПУР.

В модуле CV Части II «Пострегистрационный опыт применения» информации о геронтологической популяции не было в 92 (83,6%) документах.

Информация модулей CIII–CV служит основой для формирования модуля CVII «Идентифицированные и потенциальные риски». В подразделе «Потенциальный риск передозировки» модуля CVII в 106 (96,4%) проанализированных документах отсутствовала информация о потенциальном риске передозировки у геронтологических пациентов. В другом важном для геронтологической популяции подразделе «Потенциальные риски, возникающие в результате ошибок применения лекарственных препаратов» модуля CVII информация о пациентах старших возрастных групп отсутствовала в 107 (97,3%) ПУР.

В качестве важного идентифицированного/потенциального риска в проанализированных документах применение в геронтологической популяции не было включено в перечень проблем по безопасности в 103 (93,6%) ПУР. В качестве отсутствующей информации применение ЛП в геронтологической популяции было представлено в модуле CVII в 4 (5%) ПУР.

При анализе 7 ПУР ЛП, применение которых в геронтологической популяции было учтено в спецификации по безопасности, в части III «План по фармаконадзору» в 2 случаях были запланированы дополнительные мероприятия по фармаконадзору, направленные на изучение данной возрастной группы пациентов. Дополнительные меры минимизации рисков, направленные на акцентирование особенностей применения ЛП в геронтологической популяции, отсутствовали во всех проанализированных документах.

ОБСУЖДЕНИЕ

Корректное составление и ведение ПУР, разработка планов по фармаконадзору и мер минимизации рисков способствует предупреждению или снижению вероятности развития НР. В основе подготовки этих документов должны быть результаты анализа информации о ЛП,

межлекарственных взаимодействиях, злоупотреблении, неправильном применении, эффективности ЛП, а также данные о развитии НР, которые были получены в ходе проведения доклинических исследований, КИ и при анализе информации о пострегистрационном применении препаратов [26].

Многие риски применения ЛП у людей пожилого и старческого возраста предотвратимы. Проблемы нередко возникают вследствие недостаточности данных, полученных в ходе КИ ЛП, особенностей лекарственных взаимодействий в связи с коморбидностью в этой категории пациентов, недостаточного мониторинга, неправильного выбора препарата, возможности передозировки, отсутствия у пациента приверженности к лечению, недостаточной коммуникативной связи и др. [4, 5, 11, 20, 21].

Как показали результаты проведенного исследования, при составлении ПУР вопросы применения ЛП в геронтологической популяции прорабатываются недостаточно, несмотря на необходимость предоставления информации о данной популяции в определенных разделах документа. Если в целевую популяцию входят пациенты пожилого и старческого возраста, то в Модуле С1 «Эпидемиология показаний по целевым популяциям» ПУР следует всегда представлять эпидемиологические данные по этой категории пациентов с учетом их коморбидности и особенностей лечения, так как указанные аспекты характеристики популяции являются существенными для оценки безопасности и управления рисками⁴. В некоторых случаях имеет значение также стратификация внутри геронтологической популяции не только по возрасту, но и по состоянию здоровья, степени коморбидности и, соответственно, риску возникновения межлекарственного взаимодействия, так как эффективность, безопасность и соотношение «польза–риск» ЛП у пациентов одной возрастной категории, но с разным состоянием здоровья могут различаться [26].

При анализе модуля СIII Части II ПУР «Воздействие лекарственного препарата в ходе клинических исследований» ПУР нами было установлено, что представители исследуемой популяции редко принимали участие в КИ. Кроме того, даже при включении пациентов пожилого и старческого возраста в исследование их количество было ограниченным, что согласуется с данными литературы [20, 21, 27]. Исключение

данной категории пациентов из КИ может быть связано с наличием сопутствующих патологий, способных исказить результаты исследования, высокого риска возникновения НР, недостаточной коммуникативной связи. Геронтологическую группу характеризует также высокий уровень выбывания, что требует большей выборки и значительного увеличения финансирования. Поэтому проведение КИ с участием возрастных пациентов для фармацевтических компаний часто становится экономически невыгодным [28–31].

Для увеличения степени вовлечения геронтологических пациентов ЛП в КИ ряд авторов рекомендует минимизировать критерии исключения таких пациентов, с указанием, что анализ эффективности и безопасности ЛП у них должен проводиться отдельно от остальной части изучаемой популяции. Некоторые исследователи предлагают обязательное обучение персонала, проводящего клинические испытания, основам гериатрической медицины и фармакотерапии, а также особенностям общения с пожилыми пациентами и специфике анализа данных, полученных в данной группе [29–32].

Особое внимание следует уделять клиническим испытаниям вакцин, которые предполагается применять в геронтологической группе. Необходимо учитывать иммуносенescенцию у данной категории пациентов, наличие сопутствующих возрасту заболеваний и состояний, вызывающих иммунологическую недостаточность, частую полипрагмазию, которая также может приводить к нарушению иммунного ответа после вакцинации. Снижение способности к формированию достаточного количества вируснейтрализующих антител, а также их авидности может приводить к неэффективности вакцинации в данной популяции. Особое внимание следует обратить на протективную активность вакцины у пожилых, которая может значительно отличаться от таковой в других возрастных категориях. Эта разница может влиять на соотношение «польза–риск» для геронтологической популяции при применении вакцин. В связи с этим некоторые исследователи даже указывают, что недостаточное включение людей старшего возраста в КИ приводит к ущемлению прав людей старшего возраста на получение лечения, базирующегося на принципах доказательной медицины [15, 33–35].

Особое внимание необходимо уделять подготовке Модуля CIV «Популяции, не изученные в ходе клинических исследований». Для ЛП,

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

применяемых в геронтологической популяции, должно быть представлено обоснование о возможности прогнозирования безопасности их применения в данной подгруппе без проведения соответствующих КИ и включения в ПУР в качестве потенциального риска или отсутствующей информации.

Из-за недостатка информации, полученной в ходе КИ, важную роль приобретает эффективный мониторинг за НР, в том числе возможной неэффективностью ЛП в пострегистрационном периоде. В модуле CV Части II ПУР «Пострегистрационный опыт применения» должна проводиться оценка количества возрастных пациентов, подвергавшихся воздействию ЛП, профиль безопасности ЛП в данной группе по сравнению с остальной частью целевой аудитории. Необходимо учитывать любую информацию о возможном изменении профиля пользы в геронтологической популяции и выявлении отличий от общей популяции, которые были зарегистрированы. Если данная группа оказалась в зоне повышенного риска в отношении определенного фактора в профиле безопасности, риски должны быть рассмотрены в рамках оценки специфического риска в модуле CVII.

Учитывая данные литературы, указывающие на высокий риск развития НР в геронтологической популяции [5, 36, 37], и недостаточность информации о безопасности применения ЛП, приводимой в модулях CI–CV большей части изученных ПУР, применение ЛП в данной группе пациентов желательно отражать в разделах «Важные потенциальные риски» или «Отсутствующая информация». При этом должен учитываться любой риск, который может быть включен в разделы «Противопоказания» или «Особые указания и меры предосторожности при применении» в общей характеристике ЛП (инструкция по медицинскому применению ЛП / листок-вкладыш), а также идентифицированные или потенциальные клинически важные взаимодействия, особенно для ЛП, наиболее часто применяемых в исследуемой популяции⁵.

Освещение вопроса применения ЛП в геронтологической популяции должно осуществляться в модуле CVII, по крайней мере при особой оценке определенных аспектов профиля безопасности, в соответствии с п. 275 Правил надлежащей практики фармаконадзора Евразийского экономического союза⁶, так как многие из них

можно отнести к предотвратимым НР, например, передозировку.

Абсолютная передозировка в этой группе чаще всего связана с сознательным приемом пациентом большей дозы для «повышения эффективности» либо может быть следствием нарушения памяти и повторного приема ЛП в результате ишемических и дегенеративных процессов в головном мозге. У пожилых пациентов происходят существенные изменения фармакодинамики и фармакокинетики, поэтому нельзя исключить возможность относительной передозировки ЛП, способной привести к возникновению НР даже при приеме терапевтической дозы, которая для пожилого человека может стать токсичной [8, 29, 38]. Помимо контроля уровня ЛП в крови необходимо обращать внимание на рекомендации лечащего врача, основанные на полноценном сборе анамнеза с учетом конституции пациента, особенностей питания, питьевого режима и др. Для предотвращения передозировки следует указывать на возможность ее возникновения у пожилых пациентов как в ПУР, так и в обучающих материалах, предназначенных для медицинских работников и пациентов.

Для учета аспекта профиля безопасности «Потенциальные риски, возникающие в результате ошибок применения лекарственных препаратов» необходимо (особенно до поступления ЛП на рынок) оценить возможные источники и причины ошибок при назначении или приеме ЛП для геронтологической популяции. Для решения проблем по безопасности должны рассматриваться такие параметры, как наименование препарата, характеристики формы выпуска (размер, форма и цвет лекарственной формы и упаковки), информация в общей характеристике ЛП о разведении, способах применения, расчете дозы, связи с приемом пищи и др. Большое значение имеют также обеспечение читаемости маркировки и информации для пожилого пациента, достаточность визуальной (или физической) дифференциации между различными дозировками одного ЛП, а также с препаратами, принимаемыми одновременно [39–42].

По мнению авторов, наличие раздела «Особые аспекты применения в геронтологической популяции» было бы обосновано для включения в спецификацию по безопасности.

В части III «План по фармаконадзору» в ряде случаев в рамках рутинных мероприятий

⁵ Решение Совета Евразийской экономической комиссии от 03.11.2016 № 87 «Об утверждении Правил надлежащей практики фармаконадзора Евразийского экономического союза».

⁶ Там же.

целесообразно составить специальные опросники для получения информации о выявленных подозреваемых НР, в том числе о недостаточной эффективности ЛП (особенно воспроизведенных) у данной категории пациентов. Также, особенно для новых препаратов, на этапе вывода препарата на фармацевтический рынок первоначально возможно проведение усиленного пассивного мониторинга для быстрого получения данных по безопасности и эффективности препаратов в геронтологической популяции.

Учитывая недостаточное количество КИ, ограниченный объем данных по пострегистрационному мониторингу применения ЛП у пациентов пожилого и старческого возраста, при описании рисков применения ЛП в данной группе в планах по фармаконадзору для некоторых препаратов можно предусмотреть дополнительные мероприятия по фармаконадзору, в частности пострегистрационные КИ эффективности и безопасности. Особую ценность в данном случае имеет длительное наблюдение за геронтологическими пациентами для получения дополнительной информации о безопасности ЛП в отдаленном периоде. Данные, полученные в пострегистрационных КИ и фармакоэпидемиологических исследованиях, а также периодические отчеты по безопасности способствуют улучшению профиля безопасности ЛП у пациентов старших возрастных групп.

В Части V ПУР «Меры минимизации рисков» для большинства проблем по безопасности достаточно использования рутинных мер, которые направлены на снижение вероятности развития, тяжести или последствий НР, риска медицинских ошибок, ненадлежащего применения ЛП, сохранения и улучшения соотношения «польза-риск» [39, 40].

Большинство рутинных мер минимизации рисков крайне важны для предотвращения НР в результате приема ЛП в геронтологической популяции. К ним можно отнести стандартное уведомление о рисках в общей характеристике ЛП, инструкции по медицинскому применению ЛП и листке-вкладыше, которые являются контролируемым и стандартизированным форматом информирования медицинских и фармакологических работников, а также пациентов и лиц, осуществляющих за ними уход (родственников, социальных работников). Для пожилых пациентов в вышеуказанных документах важно понятное изложение информации по применению ЛП и возможных НР в разделе «Особые указания и меры предосторожности при применении».

Еще одной важной рутинной мерой минимизации рисков является правильная маркировка, которая, наряду с использованием значков или графических схем с временными рамками приема ЛП, минимизирует риски неправильного применения препаратов пожилыми пациентами [43]. Не менее важным для геронтологической группы является размер упаковки, позволяющий ограничивать количество единиц ЛП, что способствует более частому посещению врача и, соответственно, осуществлению адекватного мониторинга за лечением. Большое значение имеет разработка автоматических систем, дозирующих количество таблеток (с изученной стабильностью препаратов в данных системах), а также содержание оптимальной дозы действующего вещества в одной таблетке, что исключает необходимость ее деления или измельчения при приеме [44, 45].

Не менее важен регуляторный статус ЛП, применяемых в данной возрастной популяции, который определяет контроль условий отпуска препаратов. В случаях безрецептурного отпуска доступность препаратов, склонность возрастных пациентов к самолечению и безусловное доверие к рекламе, распространяемой средствами массовой информации, могут привести к чрезмерному потреблению ЛП и повысить риск развития НР.

Учитывая особенности последствий приема ЛП в геронтологической группе пациентов, большое значение приобретают дополнительные меры минимизации рисков. Обучающие материалы и образовательные программы должны разрабатываться квалифицированными специалистами, быть научно обоснованными и доступными для восприятия целевой аудитории: медицинский персонал, пациенты и их опекуны.

Все вышесказанное должно учитываться при разработке рутинных и дополнительных мероприятий по фармаконадзору, а также мер по минимизации рисков. В перспективе возможно продолжение исследований в направлении подготовки рекомендаций по разработке ПУР для отдельных групп ЛП, применяемых в том числе в геронтологической популяции.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Совершенствование мониторинга за ЛП, применяемыми в пожилом и старческом возрасте, остается важной задачей фармаконадзора. Большое внимание должно уделяться составлению и постоянной актуализации ПУР. Проведенный анализ ПУР, поступивших в ФГБУ «НЦЭСМП»

Минздрава России в 2024 г., показал, что проблемы, связанные с применением ЛП у пожилых пациентов, зачастую недооцениваются. В ПУР для ЛП, применение которых планируется в том числе в геронтологической популяции, выявлено отсутствие следующих данных: эпидемиология показаний по целевым популяциям (52,0% случаев), результаты изучения ЛП у пациентов старше 60 лет в КИ (47,3%), указание популяций, не изученных в ходе клинических исследований (63,6%), данные о пострегистрационном применении у пациентов пожилого и старческого возраста (83,6%), указание на возможность передозировки (96,4%). Дополнительные меры минимизации рисков, направленные на акцентирование особенностей применения ЛП в геронтологической популяции, отсутствовали во всех проанализированных документах.

Отсутствие в большинстве рассмотренных ПУР данных об изучении у пациентов пожилого и старческого возраста эффективности и безопасности ЛП в КИ свидетельствует о необходимости пересмотра критериев невключения и особого подхода к анализу данных для изучаемой популяции. В случае отсутствия или недостаточности информации, полученной при проведении КИ, особое внимание должно уделяться фармаконадзору в пострегистрационном периоде.

Выявленная в ПУР недостаточность информации, подтверждающей безопасность применения ЛП в геронтологической популяции, указывает на необходимость более частого включения данной информации в перечень проблем по безопасности, с проведением мероприятий по фармаконадзору и разработкой мер минимизации рисков, способствующих снижению частоты развития НР.

Литература / References

1. Козлова ОА, Секички-Павленко ОО. Теоретические основания определения возрастных границ и возрастной структуры населения в контексте демографического старения. *AlterEconomics*, 2022;19(3):442–63. Kozlova OA, Sekitsky-Pavlenko OO. Theoretical foundations for determining age limits and age structure of the population in the context of demographic aging. *AlterEconomics*, 2022;19(3):442–63 (In Russ.). <https://doi.org/10.31063/AlterEconomics/2022.19-3-3>
2. Канев АФ, Кобякова ОС, Куракова НГ, Шибалков ИП. Старение населения и устойчивость национальных систем здравоохранения. Обзор мировых практик. *Национальное здравоохранение*. 2023;4(4):5–13. Kanev AF, Kobayakova OS, Kurakova NG, Shibalkov IP. Population ageing and national healthcare systems sustainability. A review of world practices. *National Health Care (Russia)*. 2023; 4(4):5–13 (In Russ.). <https://doi.org/10.47093/2713-069X.2023.4.4.5-13>
3. Шараева АТ, Зурдинова АА. Проблемы полипрагмазии в гериатрической практике Кыргызской Республики. *Качественная клиническая практика*. 2022;(3):52–61. Sharaeva AT, Zurdinova AA. Polypharmacy problems in geriatric practice of Kyrgyz Republic. *Good Clinical Practice*. 2022;(3):52–61 (In Russ.). <https://doi.org/10.37489/2588-0519-2022-3-52-61>
4. Сафроненко АВ, Ганцгорн ЕВ, Сафроненко ВА, Кузнецов ИИ, Сухорукова НВ, Криштопа АВ, Осипова АВ. Особенности фармакотерапии пациентов пожилого и старческого возраста. *Южно-Российский журнал терапевтической практики*. 2021;2(4):6–15. Safronenko AV, Gantsgorn EV, Safronenko VA, Kuznetsov II, Sukhorukova NV, Krishtopa AV, Osipova AV. Features of pharmacotherapy of elderly and senile patients. *South-Russian Journal of Therapeutic Practice*. 2021;2(4):6–15 (In Russ.). <https://doi.org/10.21886/2712-8156-2021-2-4-6-15>
5. Сычев ДА, Остроумова ОД, Переверзев АП, Кочетков АИ, Остроумова ТМ, Клепикова МВ, Эбзеева ЕЮ. Пожилой и старческий возраст пациентов как фактор риска развития лекарственных-индуцированных заболеваний. *Безопасность и риск фармакотерапии*. 2021;9(1):15–24. Sychev DA, Ostroumova OD, Pereverzev AP, Kochetkov AI, Ostroumova TM, Klepikova MV, Ebzeeva EYu. Elderly and senile age of patients as a risk factor for the development of drug-induced diseases. *Safety and Risk of Pharmacotherapy*. 2021;9(1):15–24 (In Russ.). <https://doi.org/10.30895/2312-7821-2021-9-1-15-24>
6. Павленко ЕВ, Торелик СГ, Багдасарян КС, Некрасевич ЯА, Бабешко АВ, Шамратов РЗ, Носкова ИС. Полипрагмазия и нежелательные побочные реакции у пожилых пациентов в практике врача первичного звена. *Современные проблемы здравоохранения и медицинской статистики*. 2023;(2):262–73. Pavlenko EV, Gorelik SG, Bagdasaryan KS, Nekrashevich YaA, Babeshko AV, Shamratov RZ, Noskova IS. Polypragmiasis and undesirable side-reactions in older patients in the practice of primary care physician. *Modern Problems of Healthcare and Medical Statistics*. 2023;(2):262–73 (In Russ.). <https://doi.org/10.24412/2312-2935-2023-2-262-273>
7. Yang J, Zhou S, Feng X, Chen Y, Hu Y, Xu M. Perspectives: Understanding the effects of iatrogenic management on population health: Medical innovation perspective. *China CDC Weekly*. 2023;5(27):614–18. <https://doi.org/10.46234/ccdcw2023.118>
8. Наумова ЭМ, Валентинов БГ, Хадарцева КА. Некоторые аспекты лекарственной терапии в пожилом возрасте. *Вестник новых медицинских технологий*. 2019;(2):1–13. Naumova EM, Valentinov BG, Khadartseva KA. Some aspects of drug therapy in old age. *Bulletin of New Medical Technologies*. 2019;(2):1–13 (In Russ.). <https://doi.org/10.24411/2075-4094-2019-16401>
9. Ших ЕВ, Исмагилов АД, Сизова ЖМ, Демидова ОА. Безопасность комбинированной фармакотерапии у пациентов пожилого возраста. *Ведомости Научного центра экспертизы средств медицинского применения*. 2017;7(1):47–54. Shikh EV, Ismagilov AD, Sizova ZhM, Demidova OA. Safety of combination pharmacotherapy in elderly patients. *Bulletin of the Scientific Center for Expertise of Medical Products*. 2017;7(1):47–54 (In Russ.). EDN: [YPHIH](https://yphihh.ru)
10. Ciapponi A, Fernandez Nieves SE, Seijo M, Rodriguez MB, Viotto V, Garcia-Perdomo HA, et al. Reducing medication errors for adults in hospital settings. *Cochrane Database Syst Rev*. 2021;11(11):CD009985. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD009985.pub2>
11. Зурдинова АА, Кубанычбек КА, Зурдинов АЗ. Использование лекарственных средств у пожилых людей: проблемы фармацевтической помощи. *Наука, новые технологии и инновации Кыргызстана*. 2019;(11):33–41. Zurdinova AA, Kubanychbek KA, Zurdinov AZ. Use of medicines in the elderly: problems of pharmaceutical care. *Science, new technologies and innovations of Kyrgyzstan*. 2019;(11):33–41 (In Russ.). <https://doi.org/10.26104/NNTIK.2019.45.557>
12. Ткачева ОН, Воробьева НМ, Котовская ЮВ, Остроумова ОД, Черняева МС, Силютина МВ и др. Распространенность гериатрических синдромов у лиц в возрасте старше 65 лет: первые результаты российского эпидемиологического исследования

- Эвкалипт. *Российский кардиологический журнал*. 2020;25(10):3985. Tkacheva ON, Vorobyova NM, Kotovskaya YuV, Ostroumova OD, Chernyaeva MS, Silyutina MV, et al. Prevalence of geriatric syndromes in individuals over 65 years of age: first results of the Russian epidemiological study Eucalyptus. *Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(10):3985 (In Russ.). <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2020-3985>
13. Ушакова НА, Шербакова ЕС, Ершов НС. Гериатрические синдромы в амбулаторной практике их встречаемость и клинико-демографические особенности. *Смоленский медицинский альманах*. 2018;(2):143–6. Ushakova NA, Shcherbakova ES, Ershov NS. Geriatric syndromes in outpatient practice, their incidence and clinical and demographic features. *Smolensk Medical Almanac*. 2018;(2):143–6 (In Russ.). EDN: [XTFNZB](https://doi.org/10.1111/bcpt.13536)
 14. Сергеева ЕВ, Леванюк АИ. Иммунологическая реактивность людей пожилого и старческого возраста на Севере. *Экология человека*. 2017;(1):34–40. Sergeeva EV, Levanuk AI. Immunological responsiveness of the aged in the North. *Human Ecology*. 2017;(1):34–40 (In Russ.). <https://doi.org/10.33396/1728-0869-2017-1-34-40>
 15. Ширинский ВС, Ширинский ИВ. Полиморбидность, старение иммунной системы и системное вялотекущее воспаление – вызов современной медицине. *Медицинская иммунология*. 2020;22(4):609–24. Shirinsky VS, Shirinsky IV. Polymorbidity, aging of the immune system and systemic sluggish inflammation – a challenge to modern medicine. *Medical Immunology*. 2020;22(4):609–24 (In Russ.). <https://doi.org/10.15789/1563-0625-PAO-2042>
 16. Антипов ВВ, Антипова СИ. Иатрогенез как неизбежное явление в медицине XXI века. Часть I. От врачебных ошибок к ятрогении. *Медицинские новости*. 2017;(4):25–32. Antipov VV, Antipova SI. Iatrogenesis as an inevitable phenomenon in the medicine of the 21st century. Part I. From medical errors to iatrogenesis. *Medical News*. 2017;(4):25–32 (In Russ.). EDN: [YMHPIR](https://doi.org/10.1016/j.jacc.2019.03.4679)
 17. Nagaraju K, Manasa S, Manjunath R. Pharmacovigilance study in geriatric population. *Asian J Pharm Clin Res*. 2015;8(2):395–9.
 18. Johansson-Pajalaa R, Blomgren K, Bastholm-Rahmnerb P, Fastbom J, Martina L. Nurses in municipal care of the elderly act as pharmacovigilant intermediaries: A qualitative study of medication management. *Scand J Prim Health Care*. 2016;34(1):37–45. <https://doi.org/10.3109/02813432.2015.1132891>
 19. Krishnaswami A, Steinman M, Goyal P, Zullo A, Anderson T, Birtcher K, et al. Deprescribing in older adults with cardiovascular disease. *J Am Coll Cardiol*. 2019;73(20):2584–95. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2019.03.4679>
 20. Ghodkhande K, Choudhari S, Gaidhane A. Self-medication practices among the geriatric population: A systematic literature review. *Cureus*. 2023;15(7):e42282. <https://doi.org/10.7759/cureus.42282>
 21. Florisson S, Aagesen EK, Bertelsen AS, Nielsen LP, Rosholm JU. Are older adults insufficiently included in clinical trials? – An umbrella review. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*. 2021;128(2):213–23. <https://doi.org/10.1111/bcpt.13536>
 22. Тарловская ЕИ, Омарова ЮВ. Клинико-биохимическая характеристика пациентов с хронической сердечной недостаточностью в зависимости от варианта полипрагмазии. *Южно-Российский журнал терапевтической практики*. 2022;3(4):54–60. Tarlovskaya EI, Omarova YV. Clinical and biochemical characteristics of patients with chronic heart failure depending on the variant of polypharmacy. *South Russian Journal of Therapeutic Practice*. 2022;3(4):54–60 (In Russ.). <https://doi.org/10.21886/2712-8156-2022-3-4-54-60>
 23. Fick DM, Cooper JW, Wade WE, Waller JL, Maclean JR, Beers MH. Updating the Beers criteria for potentially inappropriate medication use in older adults: results of a U.S. consensus panel of experts. *Arch Intern Med*. 2003;163(22):2716–24. <https://doi.org/10.1001/archinte.163.22.2716>
 24. Makizako H, Shimada H, Doi T, Tsutsumimoto K, Suzuki T. Impact of physical frailty on disability in community-dwelling older adults: a prospective cohort study. *BMJ Open*. 2015;5(9):e008462. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2015-008462>
 25. Букатина ТМ, Шубникова ЕВ. План управления рисками: экспертный анализ изменений требований Правил надлежащей практики фармаконадзора ЕАЭС к содержанию и порядку представления документа. *Безопасность и риск фармакотерапии*. 2023;11(1):30–7. Bukatina TM, Shubnikova EV. Risk management plan: expert analysis of changes in the requirements of the Rules of good pharmacovigilance practice of the EAEU to the content and procedure for submitting the document. *Safety and Risk of Pharmacotherapy*. 2023;11(1):30–7 (In Russ.). <https://doi.org/10.30895/2312-7821-2023-11-1-30-37>
 26. Esslinger S, Quinn L, Sampat S, Otero-Lobato M, Noël W, Geldhof A, et al. Risk Management Plans: reassessment of safety concerns based on Good Pharmacovigilance Practices Module V (Revision 2) – a company experience. *J Pharm Health Care Sci*. 2022;8(1):14. <https://doi.org/10.1186/s40780-022-00244-z>
 27. Mc Carthy CE, Murphy R, McAteer C, Okon M, O'Donnell M. 279 Inclusion of older patients in clinical trials: A review of a single, high impact, medical journal over a 2-year period. *Age Ageing*. 2022;51(Suppl 3):afac218.246. <https://doi.org/10.1093/ageing/afac218.246>
 28. Pitkala KH, Strandberg TE. Clinical trials in older people. *Age Ageing*. 2022;51(5):afab282. <https://doi.org/10.1093/ageing/afab282>
 29. Kuchel GA. Inclusion of older adults in research: Ensuring relevance, feasibility, and rigor. *J Am Geriatr Soc*. 2019;67(2):203–4. <https://doi.org/10.1111/jgs.15802>
 30. Paeck T, Ferreira ML, Sun C, Lin C-W, Tiedemann A, Maher CG. Are older adults missing from low back pain clinical trials? A systematic review and meta-analysis. *Maher Arthritis Care & Research*. 2014;66(8):1220–26. <https://doi.org/10.1002/acr.22261>
 31. Veronese N, Petrovic M, Benetos A, Denking M, Gudmundsson A, Knol W, et al. Underrepresentation of older adults in clinical trials on COVID-19 vaccines: A systematic review. *Ageing Res Rev*. 2021;71:101455. <https://doi.org/10.1016/j.arr.2021.101455>
 32. Леонова МВ. Эволюция полипрагмазии: соответствующая и проблемная полипрагмазия, выбор правильной стратегии и тактики. *Медицинский совет*. 2021;(14):150–7. Leonova MV. The evolution of polypharmacy: appropriate and problematic polypharmacy, choosing the right strategy and tactics. *Medical Council*. 2021;(14):150–7 (In Russ.). <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-14-150-157>
 33. Ciarambino T, Crispino P, Buono P, Giordano V, Trama U, Iodice V, et al. Efficacy and safety of vaccinations in geriatric patients: A literature review. *Vaccines*. 2023;11(9):1412. <https://doi.org/10.3390/vaccines11091412>
 34. Aiello A, Ligotti ME, Garnica M, Accardi G, Calabrò A, Pojero P, et al. How can we improve vaccination response in old people? Part I: Targeting immunosenescence of innate immunity cells. *Int J Mol Sci*. 2022;23(17):9880. <https://doi.org/10.3390/ijms23179880>
 35. Wrona MV, Ghosh R, Coll K, Chun C, Yousefzadeh MJ. The 3 I's of immunity and aging: Immunosenescence, inflammaging, and immune resilience. *Front Aging*. 2024;5:1490302. <https://doi.org/10.3389/fragi.2024.1490302>
 36. Якушин СС, Никулина НН, Филиппов ЕВ, Селезнев СВ, Лыгина ЕВ, Чернышева МБ. Результаты пилотной части госпитально-регистры передозировок кардиологических лекарственных препаратов (гроза): фокус на медикаментозно обусловленную брадикардию. *Российский медико-биологический вестник имени академика И.П. Павлова*. 2020;28(2):153–63. Yakushin SS, Nikulina NN, Filippov EV, Seleznev SV, Lygina EV, Chernysheva MB. Results of the pilot part of the cardiac drug overdoses hospital registry (storm): Focus on drug-induced bradycardia. *I.P. Pavlov Russian Medical Biological Herald*. 2020;28(2):153–63 (In Russ.). <https://doi.org/10.23888/PAVLOVJ2020282153-163>
 37. Lee E-H, Park J-O, Cho J-P, Lee C-A. Prioritising risk factors for prescription drug overdose among older adults in South Korea: A multi-method study. *Int J Environ Res Public Health*. 2021;18(11):5948. <https://doi.org/10.3390/ijerph18115948>
 38. Mason M, Pandya K, Lundberg A. Older adult drug overdose: an application of latent class analysis to identify prevention opportunities. *Harm Reduct J*. 2024;21(1):61. <https://doi.org/10.1186/s12954-024-00973-4>
 39. 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. *Kachestven-*

- naya klinicheskaya praktika. 2019;(3):33–43 (In Russ.).
<https://doi.org/10.24411/2588-0519-2019-10081>
40. Марченков НВ, Хуткина НА, Дьячкова ЛВ. Анализ рутинных мер минимизации рисков применения лекарственных препаратов производства РУП «Белмедпрепараты» на территории Республики Беларусь. *Вестник Витебского государственного медицинского университета*. 2022;21(1):110–20.
Marchenkov NV, Khutkina NA, Diyachkova LV. The analysis of routine risk minimization measures of the use of medicinal products produced by RUE «Belmedpreparaty» on the territory of the Republic of Belarus. *Vitebsk Medical Journal*. 2022;21(1):110–20 (In Russ.).
<https://doi.org/10.22263/2312-4156.2022.1.110>
41. Переверзев АП, Сорокина МВ, Яворский АН. Маркировка лекарственных средств как причина развития и способ профилактики нежелательных реакций, вызванных ошибками применения лекарственных препаратов. *Ремедиум*. 2015;(7):66–9.
Pereverzev AP, Sorokina MV, Yavorsky AN. Labeling of medicinal products as a cause of development and a method of prevention of adverse reactions caused by errors in the use of medicinal products. *Remedium*. 2015;(7):66–9 (In Russ.). EDN: [UHUTGH](https://doi.org/10.22263/2312-4156.2022.1.110)
42. Furlan G, Cadaff-Janosa P, Sottosanti L, Cappello E, Valdiserra G, Tuccori M. Drug safety in geriatric patients: current status and proposed future actions. *Drug Safety*. 2020;43(9):853–66.
<https://doi.org/10.1007/s40264-020-00949-w>
43. Blessy M, Patel RD, Prajapati PN, Agrawal YK. Development of forced degradation and stability indicating studies of drugs – A review. *J Pharm Anal*. 2014;(4):159–65.
<https://doi.org/10.1016/j.jpha.2013.09.003>
44. Hummler H, Stillhart C, Meilicke L, Grimm M, Krause E, Mannaa M, et al. Impact of tablet size and shape on the swallowability in older adults. *Pharmaceutics*. 2023;15(4):1042.
<https://doi.org/10.3390/pharmaceutics15041042>
45. Vallet T, Michelon H, Orlu M, Jani Y, Leglise P, Laribe-Caget S, et al. Acceptability in the older population: The importance of an appropriate tablet size. *Pharmaceutics*. 2020;12(8):746.
<https://doi.org/10.3390/pharmaceutics12080746>
46. Заверячев СА, Лотник ЕЕ, Гиляван МА, Юсуповская ЕА, Кошечкин КА. Цифровое сопровождение фармакотерапии для соблюдения режима приема лекарственных препаратов. *Безопасность и риск фармакотерапии*. 2023;11(4):409–22.
Zaveryachev SA, Lotnik EE, Gilavyan MA, Yusupovskaya EA, Koshechkin KA. Digital pharmacotherapy support for medication adherence. *Safety and Risk of Pharmacotherapy*. 2023;11(4):409–22 (In Russ.).
<https://doi.org/10.30895/2312-7821-2023-11-4-409-422>

Вклад авторов. Все авторы подтверждают соответствие своего авторства критериям ICMJE. Наибольший вклад распределен следующим образом: *Н.В. Терешкина* – идея, планирование, написание и редактирование текста рукописи, утверждение окончательной версии рукописи для публикации; *Н.Ю. Вельц, Е.О. Журавлева и Г.В. Кутехова* – написание отдельных разделов, редактирование текста рукописи, формулировка выводов; *С.В. Глаголев и В.В. Косенко* – обобщение результатов, формулировка выводов.

Authors' contributions. All the authors confirm that they meet the ICMJE criteria for authorship. The most significant contributions were as follows. *Nataliya V. Tereshkina*, conceived the idea, planned the study, drafted and edited the manuscript, and approved the final version for publication. *Nataliya Yu. Velts, Evgeniya O. Zhuravleva and Galina V. Kutekhova*, wrote individual sections of the manuscript, edited the manuscript, and formulated the conclusions. *Sergey V. Glagolev and Valentina V. Kosenko*, summarised the results and formulated the conclusions.

ОБ АВТОРАХ / AUTHORS

Терешкина Наталия Васильевна, канд. мед. наук
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6932-4965>

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

Журавлева Евгения Олеговна
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5165-3808>

Кутехова Галина Викторовна
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0522-0307>

Глаголев Сергей Владимирович, канд. мед. наук
ORCID: <https://orcid.org/0009-0008-9053-6779>

Косенко Валентина Владимировна, канд. фарм. наук
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8353-7863>

Поступила 26.02.2025

После доработки 24.04.2025

Принята к публикации 04.06.2025

Nataliya V. Tereshkina, Cand. Sci. (Med.)

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6932-4965>

Nataliya Yu. Velts, Cand. Sci. (Biol.), Associate Professor

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9514-6322>

Evgeniya O. Zhuravleva

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5165-3808>

Galina V. Kutekhova

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0522-0307>

Sergey V. Glagolev, Cand. Sci. (Med.)

ORCID: <https://orcid.org/0009-0008-9053-6779>

Valentina V. Kosenko, Cand. Sci. (Pharm.)

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8353-7863>

Received 26 February 2025

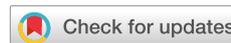
Revised 24 April 2025

Accepted 4 June 2025

УДК 615.065

<https://doi.org/10.30895/2312-7821-2025-13-2-138-148>

Научно-методическая статья | Scientific methodology article



Алгоритмы оценки риска в фармаконадзоре: обзор

Т.М. Букатина✉

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

✉ Букатина Татьяна Михайловна bukatina@expmed.ru

РЕЗЮМЕ

ВВЕДЕНИЕ. В Российской Федерации риск-ориентированные подходы/методы к оценке безопасности лекарственных препаратов (ЛП) применяются с 2016 г., но существующие модели на их основе немногочисленны и применимы в основном для медицинских организаций. Поэтому актуальной является систематизация процедуры оценки рисков ЛП специалистами фармаконадзора с применением риск-ориентированного подхода в системе управления рисками.

ЦЕЛЬ. Анализ основных инструментов риск-ориентированного подхода и оптимизация его применения в системе управления рисками ЛП.

ОБСУЖДЕНИЕ. Представлены четыре основных этапа управления рисками ЛП с применением риск-ориентированного подхода к их оценке: выявление рисков, связанных с применением ЛП, установление факторов риска для каждого выявленного риска, характерных для конкретного ЛП, сопоставление и оценка соответствующих данных для каждого выявленного фактора риска с каждым из выявленных рисков и заключение о соотношении «польза–риск» применения ЛП. Основными инструментами риск-ориентированного подхода в системе управления рисками ЛП являются: 1) организация работы с информацией о нежелательных реакциях (НР); 2) проведение активного мониторинга безопасности ЛП; 3) разработка и введение мер минимизации рисков, оценка эффективности данных мер; 4) информирование о проблемах по безопасности целевой аудитории (специалисты системы здравоохранения, пациенты и лица, осуществляющие уход за ними). В качестве источников информации для выявления рисков развития НР на пострегистрационном этапе обращения ЛП используются спонтанные сообщения, сообщения о НР, полученные по запросу от держателя регистрационного удостоверения, данные фармакоэпидемиологических исследований, сведения, опубликованные в научной медицинской литературе, а также ресурсы сети Интернет. Факторами риска развития НР при применении ЛП являются физиологические изменения в организме пациента, пол, возраст, наличие сопутствующих заболеваний, генетическая предрасположенность, различия в фармакокинетике и фармакодинамике ЛП в зависимости от возраста пациента, применение ЛП off-label. Предложен алгоритм оценки рисков ЛП, включающий пять этапов: параметры и цели оценки риска(ов), источники данных, потенциальные риски, серьезность и вероятность риска(ов) и соотношение «польза–риск». Обобщены сведения о дополнительных мерах минимизации рисков.

ВЫВОДЫ. Предложенный вариант риск-ориентированного подхода с использованием доступных инструментов может быть использован специалистами фармаконадзора при управлении рисками ЛП.

Ключевые слова: фармаконадзор; риск-ориентированный подход; оценка рисков; управление рисками; меры минимизации рисков; безопасность лекарственных препаратов

Для цитирования: Букатина Т.М. Алгоритмы оценки риска в фармаконадзоре: обзор. *Безопасность и риск фармакотерапии*. 2025;13(2):138–148. <https://doi.org/10.30895/2312-7821-2025-13-2-138-148>

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.

© Т.М. Букатина, 2025

Risk Assessment Algorithms in Pharmacovigilance: A Review

Tatyana M. Bukatina✉

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

✉ Tatyana M. Bukatina bukatina@expmed.ru

ABSTRACT

INTRODUCTION. In the Russian Federation, risk-based approaches/methods to assess the safety of medicinal products have been used since 2016, but existing models based on them are few and applicable mainly to health-care organizations. This underscores the need to systematise the procedures for medicinal product risk assessment by pharmacovigilance specialists using a risk-based approach in the risk management system.

AIM. This study aimed to analyse the key tools of the risk-based approach and optimise their application in medicinal product risk management systems.

DISCUSSION. The authors developed a four-stage risk management framework for medicinal products using a risk-based methodology: identification of risks associated with medicinal product use, determination of risk factors specific to individual medicinal products, correlation and evaluation of data for each risk factor with each of the identified risks, and a conclusion on the benefit–risk ratio of medicinal product use. The key tools for implementing this approach include: 1) organisation of work with information about adverse drug reactions; 2) active monitoring of drug safety; 3) development, implementation, and evaluation of risk mitigation measures; 4) targeted communication of safety issues to healthcare professionals, patients, and caregivers. Information to identify the risks of adverse drug reactions at the post-authorisation stage of the product lifecycle is sourced from spontaneous reports, solicited reports from marketing authorisation holders, data from pharmacoepidemiological studies, scientific medical publications, and Internet resources. Risk factors for the development of adverse drug reactions in the use of medicinal products include physiological changes in the patient's body; the patient's sex, age, comorbidities, and genetic predisposition; age-related differences in the pharmacokinetics and pharmacodynamics of medicinal products; and off-label use of medicinal products. A five-step algorithm for medicinal product risk assessment was developed: parameters and objectives of risk evaluation, data sources, potential risks, severity and probability of risks, and benefit–risk ratio assessment. The article summarises additional risk minimisation measures.

CONCLUSIONS. The proposed variant of the risk-based approach using available tools can be used by pharmacovigilance specialists in drug risk management.

Keywords: pharmacovigilance; risk-based approach; risk assessment; risk management; risk minimisation measures; drug safety

For citation: Bukatina T.M. Risk assessment algorithms in pharmacovigilance: A review. *Safety and Risk of Pharmacotherapy*. 2025;13(2):138–148. <https://doi.org/10.30895/2312-7821-2025-13-2-138-148>

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

В рамках федерального государственного контроля в сфере обращения лекарственных средств¹ реализуются мероприятия по управлению рисками при обращении лекарственных препаратов (ЛП). В законодательстве Евразийского

экономического союза определены принципы системы фармаконадзора², согласно которым как регуляторные органы [1], так и держатели регистрационных удостоверений (ДРУ) имеют ряд правовых обязательств и решают задачи мониторинга безопасности ЛП и выявления

¹ Постановление Правительства Российской Федерации от 29.06.2021 № 1049 (ред. от 06.11.2024) «О федеральном государственном контроле (надзоре) в сфере обращения лекарственных средств».

² Решение Совета Евразийской экономической комиссии от 03.11.2016 № 87 «Об утверждении Правил надлежащей практики фармаконадзора Евразийского экономического союза».

любых изменений в соотношении пользы и риска при применении зарегистрированных ЛП [2] для обеспечения их безопасного и эффективного использования [1, 3].

Риск-ориентированные подходы и риск-ориентированные методы выявления рисков ЛП и их минимизации с целью обеспечения и контроля безопасности ЛП в фармаконадзоре — это стратегия применения предупреждающих мер [4, 5]. План управления рисками (ПУР)³ является формой для представления описания системы управления рисками ЛП и документальным подтверждением принятых мер по предотвращению или минимизации рисков, связанных с применением ЛП [6].

В Российской Федерации переход к риск-ориентированному подходу оценки безопасности ЛП связан с утверждением и вступлением в силу в 2016 г. Правил надлежащей практики фармаконадзора Евразийского экономического союза⁴ [4, 7]. Многие авторы указывают на необходимость разработки и внедрения специалистами в области фармаконадзора риск-ориентированных подходов/методов для повышения и обеспечения безопасности ЛП. Однако управление рисками и риск-ориентированные подходы/методы в системе фармаконадзора на данный момент развиты недостаточно, предлагаемые модели немногочисленны и в основном используются для обеспечения безопасности применения ЛП в медицинских организациях [5, 7–9]. Поэтому актуальна систематизация процедуры оценки рисков ЛП специалистами фармаконадзора с применением риск-ориентированного подхода в системе управления рисками.

Цель работы — анализ основных инструментов риск-ориентированного подхода и оптимизация его применения в системе управления рисками лекарственных препаратов.

ОСНОВНАЯ ЧАСТЬ

Общая характеристика риск-ориентированного подхода в фармаконадзоре

Риск-ориентированный подход в фармаконадзоре основан на выявлении и минимизации рисков с целью обеспечения безопасного при-

менения ЛП. Профилирование риска является методологическим подходом к систематизации всей доступной информации о рисках и факторах риска для получения профиля каждого отдельного риска, связанного с конкретным ЛП. На *рисунке 1* представлена схема одной из методологий данного подхода в фармаконадзоре, включающая четыре последовательных этапа⁵, которая может использоваться также в системе управления рисками ЛП.

В качестве основных инструментов риск-ориентированного подхода в управлении рисками ЛП, таким образом, применимы: 1) организация работы с информацией о нежелательных реакциях (НР); 2) проведение активного мониторинга безопасности ЛП; 3) разработка и введение мер минимизации рисков, оценка эффективности данных мер; 4) информирование о проблемах по безопасности целевой аудитории (специалисты системы здравоохранения, пациенты и лица, осуществляющие уход, которые используют ЛП)⁶.

Выявление рисков

Основные источники сбора информации для выявления рисков развития НР на пострегистрационном этапе обращения ЛП — спонтанные сообщения, сообщения о НР, а также сведения, опубликованные в научной медицинской литературе, полученные из сети Интернет и других средств информации, сообщения, полученные по запросу ДРУ⁷, данные фармакоэпидемиологических исследований [11].

В процессе пострегистрационного мониторинга безопасности ЛП специалисты фармаконадзора в значительной мере опираются на спонтанное репортирование (спонтанные сообщения) врачами, пациентами, производителями, дистрибьюторами, сотрудниками аптекных организаций о НР ЛП. Эти сообщения агрегируются в специализированных базах данных и являются наиболее эффективным инструментом для сбора информации о неидентифицированных в клинических исследованиях НР ЛП, поскольку охватывают широкую аудиторию и не требуют больших финансовых затрат. Анализ полученной информации позволяет выявлять потенциальные риски, связанные с при-

³ Там же.

⁴ Там же.

⁵ Guideline on the risk-based approach according to annex I, part IV of Directive 2001/83/EC applied to advanced therapy medicinal products. EMA/CAT/CPWP/686637/2011. EMA; 2013.

⁶ Решение Совета Евразийской экономической комиссии от 03.11.2016 № 87 «Об утверждении Правил надлежащей практики фармаконадзора Евразийского экономического союза».

⁷ Там же.

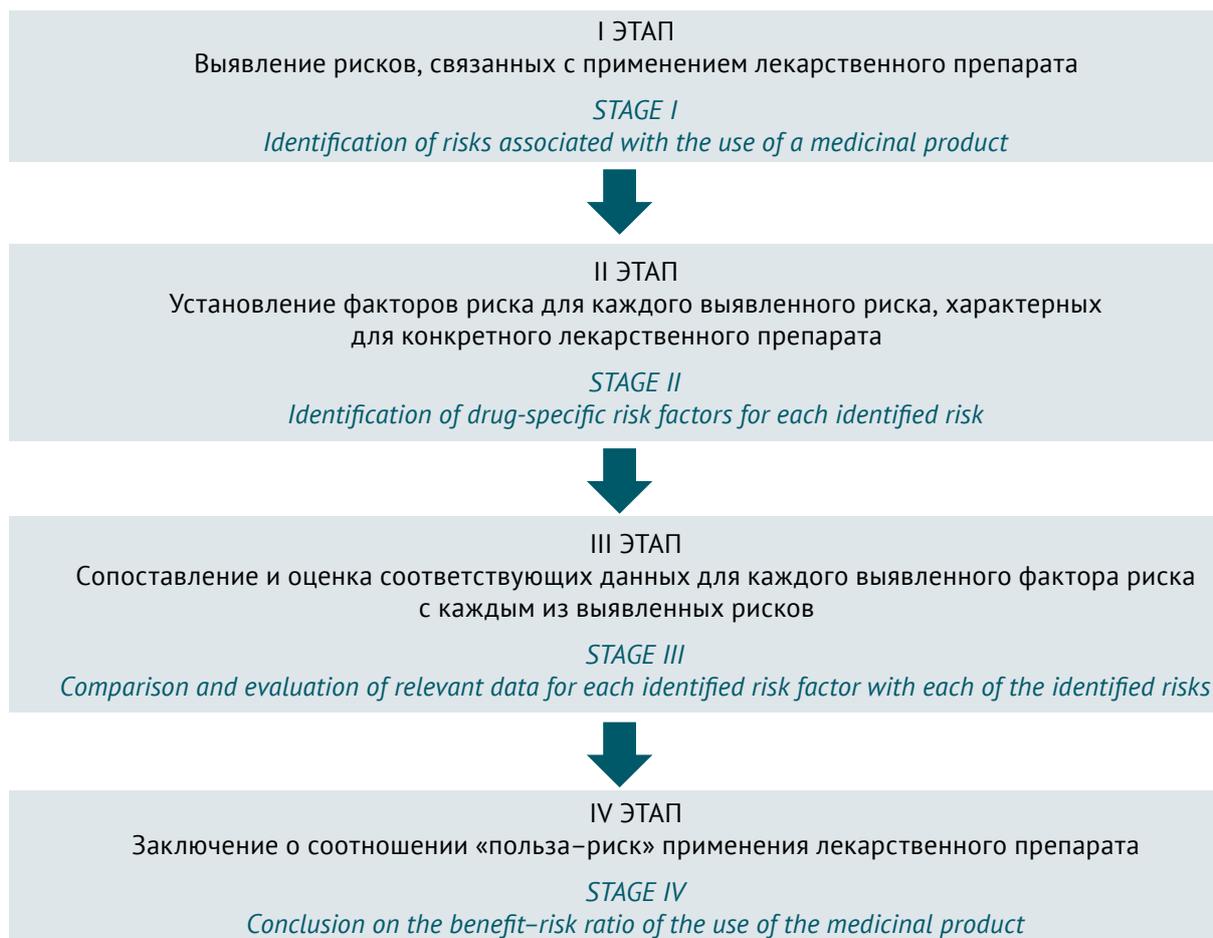


Рисунок подготовлен автором на основе нормативного документа EMA/CAT/CPWP/686637/2011 / The figure is prepared by the author using the regulatory document EMA/CAT/CPWP/686637/2011

Рис. 1. Основные этапы риск-ориентированного подхода оценки безопасности применения лекарственных препаратов

Fig. 1. Key stages in a risk-based approach to assessing the safety of medicinal product use

менением ЛП, в том числе отсроченные, и разрабатывать меры по их минимизации [3, 12].

Также важными источниками информации для мониторинга профиля безопасности и соотношения «польза–риск» являются научные публикации в отечественных и зарубежных рецензируемых медицинских журналах (результаты клинических исследований, систематические обзоры и метаанализы, публикации отдельных клинических случаев) и рекомендации, размещенные на интернет-сайтах регуляторных органов по фармаконадзору. Регуляторные органы обязаны информировать субъекты обращения ЛП о рисках фармакотерапии с помощью распространения актуальных сведений по безопасности ЛП [3].

Сообщения о подозреваемых НР, полученные по запросу, поступают из систем организованного сбора данных, которые включают в себя клинические исследования, неинтервенционные исследования, регистры, персонализированные программы использования незарегистрированных ЛП, другие программы применения незарегистрированных ЛП, назначенных в связи с исключительными обстоятельствами из сообщений сострадания (применение ЛП при неизлечимых или не поддающихся лечению заболеваниях и др.), и мониторинга заболеваний, опросы пациентов и медицинских работников, сбор данных об эффективности ЛП или приверженности пациентов⁸.

⁸ Там же.

Результаты фармакоэпидемиологических исследований также могут быть использованы для сбора и анализа информации о безопасности ЛП, выявления новых или редких НР. Анализ данных фармакоэпидемиологических исследований позволяет сравнивать эффекты ЛП в популяционных группах, которые ранее не оценивались (дети, пожилые люди, беременные женщины и др.); выявлять закономерности использования ЛП при определенных заболеваниях или группах населения; изучать, как эффекты ЛП изменяются под воздействием других ЛП (взаимодействие ЛП) или заболеваний (сопутствующие заболевания); количественно определять долю серьезных НР, обнаруживать редкие и очень редкие НР, непредвиденные НР, эффекты передозировки, отсроченные НР (тератогенные, мутагенные, канцерогенные эффекты); сравнивать затраты и результаты применения ЛП, используемых для терапии одного и того же заболевания [11]. Выбор типа исследования (описательный или аналитический), а также его дизайна (перекрестное исследование, когортное исследование, исследование «случай–контроль» и др.) зависят от поставленной задачи исследования и имеющихся данных. Это позволяет минимизировать риск искажения результатов [11, 13].

Факторы риска

Для различных популяций населения характерны как общие, так и специфичные факторы риска развития НР при применении ЛП. Факторы на уровне пациента увеличивают риск развития НР в значительной степени за счет влияния на фармакокинетику и/или фармакодинамику ЛП. Изменения физиологических процессов, вызванные снижением функции почек или печени, беременностью или увеличением/уменьшением массы тела, могут оказывать влияние на абсорбцию, распределение, метаболизм и выведение ЛП, в то время как генетические полиморфизмы или гормональный контроль над генетической экспрессией могут влиять как на метаболические ферменты, участвующие в процессах всасывания, распределения, метаболизма и экскреции, так и на рецепторы/мишени. Факторы риска возникновения НР с иммунологическим патогенезом, таких как НР, связанные с человеческим лейкоцитарным антигеном (human leukocyte antigens, HLA), также могут быть генетически детерминированы. Выявление и характеристика

факторов риска возникновения НР ЛП позволяет принять меры по минимизации вреда от применения ЛП [14].

Факторами риска развития НР могут быть возраст, пол, наличие сопутствующих заболеваний и др. Так, например, в результате исследования [14], в котором была проведена оценка 354 приоритетных статистических сигналов базы данных НР Всемирной организации здравоохранения (VigiBase), для уже известных НР ЛП были установлены новые потенциальные популяционные группы риска, связанные с возрастом (пожилые), полом (мужчины и женщины), индексом массы тела (недостаточный вес и ожирение) и географическим регионом (Азия), а также описаны предполагаемые факторы риска возникновения НР в каждой группе (*табл. 1*, опубликована на сайте журнала⁹).

Результаты исследований показали, что у людей пожилого и старческого возраста риск развития НР выше по сравнению с более молодыми, и увеличение возраста может представлять собой один из факторов риска их возникновения [15]. У пожилых пациентов НР при приеме одного ЛП возникают приблизительно в 10% случаев, а при приеме свыше 10 ЛП, то есть в условиях полипрагмазии, – практически в 100% случаев. При этом наблюдается увеличение летальности до 10%. У пожилых людей происходят изменения структуры и функции органов и систем, вызванные естественными процессами старения организма, которые могут потенциально влиять на фармакокинетику и фармакодинамику ЛП, повышая риск развития НР, в том числе лекарственно-индуцированных заболеваний [16]. Также факторами риска увеличения развития НР на ЛП у пациентов пожилого возраста являются: физиологические возрастные изменения, мультиморбидность, функциональные нарушения (например, нарушение зрения или слуха, трудности при ходьбе), гериатрические синдромы (делирий, падения, ортостатическая гипотензия), когнитивные и сенсорные нарушения и др. [15]. Если планируется применение ЛП у пациентов данной популяционной группы, то эти факторы риска следует учитывать.

В детской популяции эффективность и безопасность ЛП могут отличаться от таковых не только во взрослой, но и в разных возрастных группах (например, новорожденные и подростки). Риск возникновения НР ЛП у детей могут повысить такие специфичные для этой популяции

⁹ <https://doi.org/10.30895/2312-7821-2025-13-2-138-148-tabl>

факторы, как ограниченные данные по фармакокинетике и фармакодинамике, полученные в доклинических и клинических исследованиях, их изменения в процессе роста и развития ребенка, возрастные гормональные изменения. Так, у новорожденных и детей раннего возраста в течение первых месяцев жизни происходит активное изменение фармакокинетических и/или фармакодинамических процессов. Это обусловлено развитием органов, изменениями в распределении жира в жировой ткани и в активности ферментов, участвующих в метаболизме ЛП. Например, младенцы и дети младшего возраста могут быть более подвержены риску повреждения печени при приеме вальпроатов из-за возрастных различий путей метаболизма вальпроевой кислоты [17]. В подростковом возрасте активные гормональные изменения могут также оказывать влияние на процессы метаболизма некоторых ЛП, например антигипергликемических препаратов при сахарном диабете II типа, тем самым повышая риск развития НР [18, 19].

Изменения дозы и частоты приема ЛП у детей повышают вероятность ошибок, увеличивающих риск развития НР. Риск некорректного дозирования ЛП в этой популяции выше, чем у взрослых, также в связи с недостаточным количеством удобных для детей лекарственных форм, недостаточной подготовкой медицинских и фармацевтических работников [20].

Применение ЛП off-label (не в соответствии с общей характеристикой лекарственного препарата (ОХЛП) или инструкцией по медицинскому применению (ИМП)) является еще одним фактором, увеличивающим риск развития НР [21]. К случаям off-label применения ЛП относят: назначение противопоказанного при данной патологии ЛП; назначение по незарегистрированным показаниям; назначение не указанным в инструкции популяциям (беременные) или возрастным группам (дети, пожилые); одновременное назначение ЛП в неблагоприятных комбинациях; использование ЛП с нарушением способов применения (кратности, дозирования, пути введения, продолжительности лечения) [21–23]. Основными группами пациентов, среди которых применение ЛП off-label наиболее распространено, являются дети, беременные женщины, лица пожилого и старческого возраста, пациенты с онкологическими и орфанными заболеваниями, лица, получающие паллиативную медицинскую помощь, пациенты с психическими заболеваниями и расстройствами [21]. Законодательные требования к критериям

включения пациентов данных популяционных групп в клинические исследования более жесткие, поэтому частота проведенных исследований гораздо реже. Применение ЛП off-label у таких пациентов наиболее распространено, поскольку не всегда возможно найти ЛП, зарегистрированный для использования в данной популяции в конкретной клинической ситуации [21].

Оценка рисков

Оценка рисков в фармаконадзоре представляет собой систематический подход к выявлению, оценке и управлению потенциальными рисками ЛП. Основные этапы оценки рисков применения ЛП представлены на *рисунке 2*.

Таким образом, оценка рисков играет важную роль в обеспечении безопасности ЛП и соблюдении нормативных требований. Систематический сбор достоверных и актуальных данных из разных источников, в том числе мониторинг научной литературы, имеет решающее значение для проведения комплексной оценки риска. Объективный подход к оценке рисков способствует принятию обоснованных решений специалистами по фармаконадзору, минимизации потенциальных рисков, связанных с применением ЛП, и повышает их безопасность для целевой популяции.

Управление рисками

Проактивное управление рисками ЛП является отличительной чертой современного фармаконадзора. Управление рисками заключается в проведении оценки соотношения «польза–риск» применения ЛП на протяжении всего пострегистрационного этапа его применения, практическом внедрении, выполнении и оценке влияния разработанных мер по минимизации риска(ов), а также, при необходимости, внесении в них изменений, разработанных для обеспечения максимальной эффективности и безопасности ЛП [24]. Для снижения риска возникновения установленной проблемы по безопасности ЛП разрабатывается ПУР, в который включают информацию о рутинных и дополнительных мерах минимизации рисков ЛП [25].

Введение рутинных мер минимизации рисков является обязательным для всех ЛП. К рутинным мерам минимизации рисков относятся: ОХЛП/ИМП, листок-вкладыш (ЛВ), маркировка ЛП, размер упаковки, категория отпуска ЛП [26]. В ОХЛП/ИМП, ЛВ рутинное информирование о риске основано на информации разделов «Особые группы пациентов»,

I ЭТАП. Параметры и цели оценки риска(ов) STAGE I. Parameters and objectives of the risk assessment(s)

Определение параметров оценки рисков в контексте специфики рассматриваемого лекарственного препарата или их группы, учитывая следующие ключевые аспекты: показания к применению, способ применения, дозировка, целевая группа пациентов, длительность курса терапии. Четкая формулировка и измеримость целей оценки с акцентом на выявление потенциальных рисков, оценку их серьезности и вероятности, а также разработку соответствующих мер управления рисками.

Данные условия обеспечивают упорядоченность, целенаправленность и всеобъемлемость изучения всех соответствующих источников данных и потенциальных факторов рисков, повышают эффективность процесса оценки рисков.

Defining risk assessment parameters in the context of the specifics of the medicinal product or group of medicinal products under consideration, taking into account the following key aspects: indications for use, route of administration, dosage, target patient group, duration of therapy. Clearly articulate and measurable objectives of the assessment, with a focus on identifying potential risks, assessing their severity and likelihood, and developing appropriate risk management measures.

These conditions ensure that the examination of all relevant data sources and potential risk factors is organised, focused, and comprehensive, increasing the efficiency of the risk assessment process.

II ЭТАП. Источники данных II STAGE. Data sources

Определение источников данных, которые будут использоваться для оценки рисков (результаты клинических исследований, данные пострегистрационных исследований по безопасности, спонтанные сообщения, научные статьи с опубликованными результатами исследований и др.). Подтверждение надежности, достоверности выбранных источников данных и их применимости к рассматриваемому лекарственному препарату или их группе.

Мониторинг научной литературы представляет собой непрерывный процесс, включающий в себя постоянное отслеживание новых публикаций с целью выявления потенциальных проблем, связанных с безопасностью лекарственных препаратов. Применение автоматизированных инструментов и алгоритмов значительно упрощают этот процесс, позволяя быстро идентифицировать и анализировать новые публикации, а также сигнализировать о необходимости проведения дополнительного исследования.

Identification of data sources to be used for risk assessment (results of clinical trials, data from post-registration safety studies, spontaneous reports, scientific articles with published research results, etc.). Confirm the reliability, validity of the selected data sources and their applicability to the medicinal product or group of medicinal products under consideration.

Monitoring of the scientific literature is an ongoing process involving the continuous tracking of new publications to identify potential drug safety issues. The use of automated tools and algorithms greatly simplifies this process, allowing new publications to be quickly identified and analysed, and signalling the need for additional research to be conducted.

III ЭТАП. Потенциальные риски III STAGE. Potential risks

Выявление потенциальных рисков, связанных с применением лекарственного препарата в результате тщательного изучения, анализа и оценки доступных источников данных и консультаций с экспертами в данной области.

Важным является учет всех потенциальных рисков, включая те, которые могут возникать нечасто, или неизвестные, впервые выявленные риски.

Identification of potential risks associated with the use of a medicinal product through careful review, analysis and evaluation of available data sources and consultation with experts in the field.

It is important to consider all potential risks, including those that may occur infrequently or unknown, newly identified risks.

IV ЭТАП. Серьезность и вероятность риска(ов) IV STAGE. Severity and likelihood of the risk(s)

Проведение оценки серьезности и вероятности выявленных потенциальных рисков. Серьезность рисков определяется на основе потенциального вреда, вероятность возникновения — возможность возникновения рисков. Методы оценки этих двух факторов: статистический анализ, экспертные заключения и матрицы рисков.

Данные методы определяют точность оценки потенциальных рисков.

An assessment of the severity and likelihood of identified potential risks. The severity of risks is determined on the basis of potential harm, the probability of occurrence — is the possibility of occurrence of risks. The methods for assessing these two factors are statistical analysis, expert judgement and risk matrices.

These methods determine the accuracy of the assessment of potential risks.

V ЭТАП. Соотношение «польза–риск» V STAGE. Benefit–risk ratio

Сравнение потенциальной пользы от применения лекарственного препарата с выявленными рисками.

Оценка должна основываться на тщательном и объективном анализе всех имеющихся данных.

Comparison of the potential benefits of the medicinal product with the identified risks.

The assessment should be based on a thorough and objective analysis of all available data.

Рисунок подготовлен автором по данным источника¹⁰ / The figure is adapted from¹⁰

Рис. 2. Основные этапы оценки рисков при применении лекарственных препаратов
Fig. 2. Main stages of risk assessment in the use of medicinal products

¹⁰ <https://drug-card.io/blog/how-to-conduct-a-pharmacovigilance-risk-assessment/>

«Режим дозирования и способ применения», «Особые указания и меры предосторожности при применении», «Показания к применению», «Противопоказания», «Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия», «Влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами», «Передозировка»¹¹. Рутинными также являются такие меры минимизации рисков, выходящие за рамки стандартной медицинской помощи, как: проведение лабораторных исследований перед назначением ЛП, мониторинг лабораторных показателей в период лечения, корректировка дозы или прекращение лечения при обнаружении НР (в том числе при изменении лабораторных показателей), предоставление рекомендаций по контрацепции, запрет на применение других ЛП во время приема назначенного ЛП, лечение или профилактика заболеваний, которые могут быть факторами риска и привести к НР ЛП, рекомендация долгосрочного клинического наблюдения для выявления отсроченных НР на ранних стадиях [25].

Если риски недостаточно контролируются с помощью рутинных мер, могут быть введены дополнительные меры их минимизации для обеспечения благоприятного соотношения «польза–риск» [27]. Такие меры могут потребоваться на момент выдачи регистрационного удостоверения ЛП, а также могут быть введены или прекращены в течение жизненного цикла ЛП по мере появления новой информации о безопасности [28]. Они включают в себя образовательные материалы для медицинских работников, пациентов, лиц, осуществляющих уход за больным, в дополнение к ОХЛП/ИМП/ЛВ; программы контролируемого доступа; программы контролируемого распределения ЛП, при которых отслеживаются все этапы его распространения; программы по предотвращению беременности; непосредственное обращение к специалистам системы здравоохранения [28–30] (табл. 2).

ПУР, основанные на хорошо проверенных моделях изменения поведения (например, Теория обоснованных действий, модель, основанная на комплексном подходе к оценке потребностей в области здоровья, разработке, реализации и оценке программ общественного здоровья (модель PRECEDE-PROCEED) и теория распространения инноваций), более эффективны в достижении желаемых поведенческих изменений в целевой популяции(-ях) и в поддержании их

воздействия с течением времени. Модель изменения поведения представляет собой теоретически обоснованную структуру, которую можно использовать для понимания и прогнозирования воздействия конкретного вмешательства (например, сообщения о рисках) на отношение, поведение и степень принятия вмешательства целевыми получателями [24].

Для того чтобы меры минимизации рисков развития НР и соответствующая информация достигли целевой аудитории, необходимо заранее определить каналы их распространения (например, врачи, информационные стенды в поликлиниках, социальные сети и др.). Кроме того, необходимо тщательно учитывать время и частоту распространения любого вмешательства, поскольку разового распространения образовательных материалов может быть недостаточно для обеспечения охвата всей целевой популяции, которым назначается ЛП, включая новые популяционные группы, которым потенциально может быть назначен препарат. Чем дольше связь какого-либо риска с ЛП остается не выявленной, тем дольше пациенты подвергаются воздействию, которое может нанести вред, поэтому эффективные процессы управления рисками имеют важное значение.

В исследованиях по оценке минимизации рисков оцениваются различные аспекты эффективности мер минимизации рисков с использованием комбинации показателей процесса: достижение целевой популяции, оценка клинических знаний (проведение аналитических вопросов), клинические действия (анализ листов назначения ЛП, данные медицинских карт пациентов [4]) и достигнутые результаты. Индикаторы процесса могут включать оценку влияния на информированность и изменения в поведении пациентов и медицинских работников. Итоговым показателем успеха мер минимизации рисков являются положительные клинические результаты, такие как снижение частоты развития и/или тяжести НР [24].

ВЫВОДЫ

1. Основными инструментами риск-ориентированного подхода в фармаконадзоре являются: организация работы с информацией о НР, включая активный мониторинг безопасности ЛП; разработка и введение мер минимизации рисков и оценка их эффективности; информирование о проблемах по безопасности целевой

¹¹ Решение Совета Евразийской экономической комиссии от 03.11.2016 № 87 «Об утверждении Правил надлежащей практики фармаконадзора Евразийского экономического союза».

Таблица 2. Дополнительные меры минимизации рисков при применении лекарственных препаратов (по данным [28])
Table 2. Additional risk minimisation measures in the use of medicinal products (according to [28])

Вид Type	Описание Description	Комментарий Comment
Образовательные материалы <i>Educational programmes</i>	Содержат дополнительную информацию о нежелательной реакции (факторы риска, симптомы нежелательной реакции и др.) к информации, представленной в общей характеристике лекарственного препарата, инструкции по медицинскому применению и листке-вкладыше, о действиях пациента при появлении симптомов данной нежелательной реакции, рекомендации по предотвращению и минимизации рисков ее возникновения <i>Contain additional information about the adverse reaction (risk factors, symptoms of adverse reaction, etc.) to that provided in the general description of the medicinal product, summaries of medicinal product characteristics and patient information leaflets, about the patient's actions in case of symptoms of this adverse reaction, recommendations for prevention and minimisation of risks of its occurrence</i>	Могут быть предназначены для медицинских работников и/или пациентов и лиц, осуществляющих уход за ними <i>May be intended for healthcare professionals and/or patients and caregivers</i>
Программы контролируемого доступа <i>Controlled access programmes</i>	Меры, направленные на контроль доступа к лекарственному препарату за пределами его правового статуса. Назначение или отпуск лекарственного препарата обусловлены выполнением определенных критериев <i>Consist of measures aimed at controlling access to medicinal products outside their legal status. The prescription or dispensing of a medicinal product is conditioned upon the fulfillment of certain criteria</i>	Критериями доступа могут быть, например, прохождение программы обучения, выполнение определенных диагностических тестов <i>Access criteria may include, for example, completing a training programme or passing certain diagnostic tests</i>
Программы контролируемого распределения лекарственного препарата <i>Controlled distribution systems</i>	Включают комплекс мер, позволяющих обеспечить отслеживание лекарственного препарата на всех этапах цепочки его распространения (вплоть до рецепта и/или аптеки, осуществляющей отпуск) <i>Include a set of measures to ensure that a medicinal product can be traced along the distribution chain (down to the prescription and/or dispensing pharmacy)</i>	Нет <i>No</i>
Программы по предотвращению беременности <i>Pregnancy prevention programmes</i>	Включают комплекс мероприятий, направленных на минимизацию риска беременности во время терапии лекарственным препаратом с известным или потенциальным тератогенным действием <i>Include a set of measures aimed at minimising the risk of pregnancy during therapy with a medicinal product with known or potential teratogenic effects</i>	Нет <i>No</i>
Непосредственное обращение к специалистам системы здравоохранения <i>Direct healthcare professional communications</i>	Информирование непосредственно отдельных медицинских работников держателем регистрационного удостоверения или компетентным органом о необходимости предпринять определенные действия или адаптировать свою практику в отношении лекарственного препарата <i>Informing of individual healthcare professionals about the need to take certain actions or adapt their practice in relation to a medicinal product (conducted directly by the marketing authorisation holder or the competent authority)</i>	Информирование может быть направлено, например, на адаптацию поведения при назначении лекарственного препарата для минимизации определенных рисков и/или снижения риска развития нежелательных реакций <i>For example, this may be aimed at adapting behaviour when prescribing a medicinal product to minimise certain risks and/or reduce the risk of adverse reactions</i>

Таблица адаптирована автором из научной публикации / The table is adapted by the author from the scientific publication

аудитории (специалисты системы здравоохранения, пациенты и лица, осуществляющие уход).

2. Предложен возможный вариант риск-ориентированного подхода с использованием доступных инструментов, который может быть применен специалистами фармаконадзора при управлении рисками ЛП.

3. Описаны основные этапы данного подхода и инструменты для их выполнения.

4. Систематизирован в формате алгоритма процесс проведения оценки рисков ЛП.

5. Описаны основные меры по минимизации рисков ЛП.

Внедрение риск-ориентированного подхода способствует повышению эффективности системы управления рисками в обеспечении лекарственной безопасности.

Литература / References

- Kuzmina AV, Asetskaia IL, Zyryanov SK, Polivanov VA. Detecting medication errors associated with the use of beta-lactams in the Russian Pharmacovigilance database. *BMC Pharmacol Toxicol*. 2021;22(1):5. <https://doi.org/10.1186/s40360-020-00470-x>
- Sienkiewicz K, Burzyńska M, Rydlewska-Liszkowska I, Sienkiewicz J, Gaszyńska E. The importance of direct patient reporting of adverse drug reactions in the safety monitoring process. *Int J Environ Res Public Health*. 2021;19(1):413. <https://doi.org/10.3390/ijerph19010413>
- 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>
- 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>
- Кузнецова ЕВ, Журавлева МВ, Михайлов ИА, Хабриев РУ. Разработка организационной технологии по управлению лекарственной безопасностью в медицинских организациях на основе риск-ориентированного подхода. *Бюллетень Национального научно-исследовательского института общественного здоровья имени Н.А. Семашко*. 2024;(2):71–80. Kuznetsova EV, Zhuravleva MV, Mikhailov IA, Khabriev RU. Development of organizational technology for drug safety management in medical organizations based on a risk-based approach. *Bulletin of Semashko National Research Institute of Public Health*. 2024;(2):71–80 (In Russ.). <https://doi.org/10.69541/NRIIPH.2024.02.012>
- Ezaki A, Hirakawa A, Hanaoka H, Uyama Y. Factors influencing classifications of safety specifications in a risk management plan for antineoplastic agents approved in Japan: a review and descriptive analysis. *Ther Innov Regul Sci*. 2021;55(5):1075–81. <https://doi.org/10.1007/s43441-021-00309-5>
- Журавлева МВ, Романов БК, Городецкая ГИ, Муслимова ОВ, Крысанова ВС, Демченкова ЕЮ. Актуальные вопросы безопасности лекарственных средств, возможности совершенствования системы фармаконадзора. *Безопасность и риск фармакотерапии*. 2019;7(3):109–19. Zhuravleva MV, Romanov BK, Gorodetskaya GI, Muslimova OV, Krysanova VS, Demchenkova EYu. Topical issues of drug safety, possibilities of improving of pharmacovigilance. *Safety and Risk of Pharmacotherapy*. 2019;7(3):109–19 (In Russ.). <https://doi.org/10.30895/2312-7821-2019-7-3-109-119>
- Кузнецова ЕВ, Журавлева МВ, Михайлов ИА, Курносова ТИ. Разработка методических подходов к формированию риск-ориентированной 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. *FARMAKO-EKONOMIKA. Modern Pharmacoeconomics and Pharmacoepidemiology*. 2023;16(2):248–57 (In Russ.). <https://doi.org/10.17749/2070-4909/farmakoekonomika.2023.184>
- Мельникова ОА, Смирнов АВ, Марченко СД, Мельников МЮ. Модель риск-ориентированного подхода при осуществлении фармацевтической деятельности. *Фармация*. 2022;71(2):41–8. Melnikova OA, Smirnov AV, Marchenko SD, Melnikov MYu. Model of a risk-based approach in the implementation of pharmaceutical activities. *Farmatsiya*. 2022;71(2):41–8 (In Russ.). <https://doi.org/10/29296/25419218-2022-02-07>
- Маевская ВА, Горелов КВ, Корзина НС, Стримова АС. Фармаконадзор в Ярославской области на примере антибактериальных лекарственных препаратов. *Вестник Волгоградского государственного медицинского университета*. 2021;(2):169–76. Maevskaya VA, Gorelov KV, Korozina NS, Stromova AS. Pharmacovigilance in Yaroslavl region on the example of antibacterial drugs. *Journal of Volgograd State Medical University*. 2021;(2):169–76 (In Russ.). [https://doi.org/10.19163/1994-9480-2021-2\(78\)-169-176](https://doi.org/10.19163/1994-9480-2021-2(78)-169-176)
- Sabaté M, Montané E. Pharmacoevidence: An overview. *J Clin Med*. 2023;12(22):7033. <https://doi.org/10.3390/jcm12227033>
- Alomar M, Tawfiq AM, Hassan N, Palaian S. Post marketing surveillance of suspected adverse drug reactions through spontaneous reporting: current status, challenges and the future. *Ther Adv Drug Saf*. 2020;11:2042098620938595. <https://doi.org/10.1177/2042098620938595>
- Etmnan M, Gill S, Fitzgerald M, Samii A. Challenges and opportunities for pharmacoepidemiology in drug-therapy decision making. *J Clin Pharmacol*. 2006;46(1):6–9. <https://doi.org/10.1177/0091270005283285>
- Sandberg L, Taavola H, Aoki Y, Chandler R, Norén GN. Risk factor considerations in statistical signal detection: Using subgroup disproportionality to uncover risk groups for adverse drug reactions in VigiBase. *Drug Saf*. 2020;43(10):999–1009. <https://doi.org/10.1007/s40264-020-00957-w>
- Zazzara MB, Palmer K, Vetrano DL, Carfi A, Onder G. Adverse drug reactions in older adults: a narrative review of the literature. *Eur Geriatr Med*. 2021;12(3):463–73. <https://doi.org/10.1007/s41999-021-00481-9>
- Сычев ДА, Остроумова ОД, Переверзев АП, Кочетков АИ, Остроумова ТМ, Клепикова МВ, Эбзеева ЕЮ. Пожилой и старческий возраст пациентов как фактор риска развития лекарственных-индуцированных заболеваний. *Безопасность и риск фармакотерапии*. 2021;9(1):15–24. Sychev DA, Ostroumova OD, Pereverzev AP, Kochetkov AI, Ostroumova TM, Klepikova MV, Ebzeeva E.Yu. Advanced age as a risk factor of drug-induced diseases. *Safety and Risk of Pharmacotherapy*. 2021;9(1):15–24 (In Russ.). <https://doi.org/10.30895/2312-7821-2021-9-1-15-24>
- Büdi T, Tóth K, Nagy A, Szever Z, Kiss Á, Temesvari M, et al. Clinical significance of CYP2C9-status guided valproic acid therapy in children. *Epilepsia*. 2015;56(6):849–55. <https://doi.org/10.1111/epi.13011>
- Aurich B, Apele-Freimane D, Banaschewski T, Chouchana L, Day S, Kaguelidou F, et al. c4c: Paediatric pharmacovigilance: Methodological considerations in research and development of medicines for children – A c4c expert group white paper. *Br J Clin Pharmacol*. 2022;88(12):4997–5016. <https://doi.org/10.1111/bcp.15119>
- Akhlaghi F, Matson KL, Mohammadpour AH, Kelly M, Karimani A. Clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics of antihyperglycemic medications in children and adolescents with type 2 diabetes mellitus. *Clin Pharmacokinet*. 2017;56(6):561–71. <https://doi.org/10.1007/s40262-016-0472-6>
- Sutherland A, Ashcroft DM, Phipps DL. Exploring the human factors of prescribing errors in paediatric intensive care units. *Arch Dis Child*. 2019;104(6):588–95. <https://doi.org/10.1136/archdischild-2018-315981>
- Марцевич СЮ, Навасардян АР, Комкова НА. Назначение лекарственных средств не в соответствии с официальной инструкцией по медицинскому применению (off-label): возможные причины, виды и последствия. Правовое регулирование в Российской Федерации. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии*. 2017;13(5):667–74. Martsevich SYu, Navasardjan AR, Komkova NA. Off-label prescribing possible causes, types and consequences. Legal regulation in the Russian Federation. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2017;13(5):667–74 (In Russ.). <https://doi.org/10.20996/1819-6446-2017-13-5-667-674>
- Русских СВ, Тарасенко ЕА, Москвичева ЛИ, Орлов СА, Трякин АА, Воробьева АВ и др. Лекарственные препараты «off-label»: правовые проблемы и социально-экономические аспекты практики применения. *Фармация и фармакология*. 2023;11(2):149–60. Russkikh SV, Tarasenko EA, Moskvicheva LI, Orlov SA, Tryakin AA, Vorobeva AV, et al. "Off-label" drugs: legal problems and socio-economic aspects of application practice. *Pharmacy & Pharmacology*.

- 2023;11(2):149–60 (In Russ.).
<https://doi.org/10.19163/2307-9266-2023-11-2-149-160>
23. Belayneh A, Tadese E, Molla F. Safety and biopharmaceutical challenges of excipients in off-label pediatric formulations. *Int J Gen Med.* 2020;13:1051–66.
<https://doi.org/10.2147/IJGM.S280330>
24. 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>
25. Esslinger S, Quinn L, Sampat S, Otero-Lobato M, Noël W, Geldhof A, et al. Risk management plans: Reassessment of safety concerns based on Good Pharmacovigilance Practices Module V (Revision 2)-a company experience. *J Pharm Health Care Sci.* 2022;8(1):14.
<https://doi.org/10.1186/s40780-022-00244-z>
26. Renske JG, Thomas G, Helga G. Limitations reported in evaluating effectiveness of risk minimization measures in the EU during 2018–2021: A qualitative analysis of industry-sponsored post-authorization safety studies. *Clinical Pharmacology & Therapeutics.* 2024;116(5):1252–8.
<https://doi.org/10.1002/cpt.3369>
27. Essink SCM, Zomerdiijk IM, Goedecke T, Straus SMJM, Gardarsdottir H, De Bruin ML. Duration of time intervals for risk minimization measure effectiveness studies. *Clin Pharmacol Ther.* 2025;117(4):1106–14.
<https://doi.org/10.1002/cpt.3569>
28. Francisca RDC, Baba E, Hoeve CE, Zomerdiijk IM, Sturkenboom MCJM, Straus SMJM. Introduction or discontinuation of additional risk minimisation measures during the life cycle of medicines in Europe. *Drug Saf.* 2021;44(1):63–72.
<https://doi.org/10.1007/s40264-020-00993-6>
29. Букатина ТМ, Шубникова ЕВ. План управления рисками: экспертная оценка представления в зависимости от типа лекарственного препарата при регистрации в ЕАЭС (обзор). *Безопасность и риск фармакотерапии.* 2024;12(2):201–13.
Bukatina TM, Shubnikova EV. Risk management plan: expert review of applications for marketing authorisation in the EAEU depending on the type of medicinal product (review). *Safety and Risk of Pharmacotherapy.* 2024;12(2):201–13 (In Russ.).
<https://doi.org/10.30895/2312-7821-2024-12-2-201-213>
30. Essink SCM, Zomerdiijk IM, Straus SMJM, Gardarsdottir H, De Bruin ML. Duration of effectiveness evaluation of additional risk minimisation measures for centrally authorised medicinal products in the EU Between 2012 and 2021. *Drug Saf.* 2023;46(10):1007–20.
<https://doi.org/10.1007/s40264-023-01341-0>

Дополнительная информация. Таблица 1 размещена на сайте журнала «Безопасность и риск фармакотерапии».

<https://doi.org/10.30895/2312-7821-2025-13-2-138-148-tabl>

Вклад авторов. Автор подтверждает соответствие своего авторства критериям ICMJE.

Additional information. Table 1 is published on the website of *Safety and Risk of Pharmacotherapy*.

<https://doi.org/10.30895/2312-7821-2025-13-2-138-148-tabl>

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

ОБ АВТОРАХ / AUTHORS

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

Поступила 22.04.2025

После доработки 14.05.2025

Принята к публикации 04.06.2025

Tatyana M. Bukatina, Cand. Sci. (Med.)

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7597-2926>

Received 22 April 2025

Revised 14 May 2025

Accepted 4 June 2025

УДК 615.065:615.371:616.36-005.6:578.834.1
<https://doi.org/10.30895/2312-7821-2025-13-2-149-160>



Обзор | Review

Тромбоцитопения как побочный эффект гепаринотерапии и вакцинации против COVID-19: обзор

С.С. Постников, Н.В. Теплова, О.В. Гульбекова✉

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

✉ Гульбекова Олеся Владимировна gulbekova1990@mail.ru; gulbekova_ov@rsmu.ru

РЕЗЮМЕ

ВВЕДЕНИЕ. Частое использование гепарина, как низкомолекулярного, так и нефракционированного, для профилактики и лечения тромбозов, вызванных COVID-19, увеличивает риск возникновения такой нежелательной реакции, как гепарин-индуцированная тромбоцитопения (ГИТ). Вакцинация играет ключевую роль в борьбе с пандемией COVID-19, однако необходимо учитывать возможные побочные эффекты, в частности, развитие после введения аденовирусных вакцин вакцино-индуцированной иммунной тромбоцитопенией (ВИТТ).

ЦЕЛЬ. Провести сравнительный анализ распространенности, патогенетических механизмов развития, особенностей проявления и лечения ГИТ и ВИТТ с целью выявления общих черт и различий данных нежелательных реакций, а также для оптимизации и выбора наиболее эффективной терапевтической стратегии для каждой из них в клинической практике.

ОБСУЖДЕНИЕ. В анализ были включены полнотекстовые статьи на русском и английском языках следующих типов: систематические обзоры, метаанализы, клинические исследования, обзорные статьи, клинические случаи, опубликованные с 1992 по март 2024 г. и размещенные в библиографических базах данных PubMed, Lens.org, eLIBRARY.RU. Показано, что ГИТ чаще встречается у женщин, подвергшихся хирургическим вмешательствам на сердечно-сосудистой системе, ортопедическим операциям, находящимся на экстракорпоральной мембранной оксигенации; у пациентов с COVID-19 в критическом состоянии. ВИТТ более распространена среди женщин в возрасте до 55 лет, принимающих оральные контрацептивы, вакцинированных аденовирусной вакциной. ГИТ начинает проявляться приблизительно через 5–10 суток после начала применения гепарина, время начала ВИТТ варьирует от 4-х суток до 1 месяца. Для ВИТТ характерна атипичная локализация тромбозов в отличие от ГИТ. При ГИТ активирующие тромбоциты антитела IgG к PF4-гепарину связываются с рецепторами FcγRIIA, что приводит к активации и агрегации тромбоцитов. При ВИТТ полианионом, запускающим иммунную систему, является ДНК векторного аденовируса из внеклеточных ловушек нейтрофилов либо белок гексон. В качестве терапии ГИТ рассматривается прекращение применения гепарина либо переход с нефракционированного гепарина на низкомолекулярный или фондапаринукс натрия, негепариновые антикоагулянты (прямые ингибиторы тромбина, пероральные антикоагулянты). Вариантами лечения ВИТТ являются негепариновые антикоагулянты (переход на них необязателен), фондапаринукс натрия, внутривенное введение иммуноглобулинов. При обеих нежелательных реакциях основной причиной летального исхода является венозный тромбоз.

ВЫВОДЫ. У медицинских работников должна быть настороженность в отношении возможного развития ВИТТ после вакцинации аденовирусными вакцинами против COVID-19 и ГИТ при применении гепарина, а пациентам с подозрением на указанные нежелательные реакции должны быть обеспечены неотложная госпитализация, консультация гематолога, лабораторное и инструментальное обследование.

Ключевые слова: гепарин; антикоагулянты; COVID-19; вакцины; аденовирусные вакцины; гепарин-индуцированная тромбоцитопения; вакцино-индуцированная иммунная тромбоцитопения; тромбоз; нежелательные реакции; нежелательные явления после вакцинации

© С.С. Постников, Н.В. Теплова, О.В. Гульбекова, 2025

Для цитирования: Постников С.С., Теплова Н.В., Гульбекова О.В. Тромбоцитопения как побочный эффект гепаринотерапии и вакцинации против COVID-19: обзор. *Безопасность и риск фармакотерапии*. 2025;13(2):149–160. <https://doi.org/10.30895/2312-7821-2025-13-2-149-160>

Финансирование. Работа выполнена без спонсорской поддержки.

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

Thrombocytopenia as a Side Effect of Heparin Therapy and COVID-19 Vaccination: A Review

Sergey S. Postnikov, Natalia V. Teplova, Olesya V. Gulbekova✉

N.I. Pirogov Russian National Research Medical University,
1 Ostrovityanov St., Moscow 117513, Russian Federation

✉ Olesya V. Gulbekova gulbekova1990@mail.ru; gulbekova_ov@rsmu.ru

ABSTRACT

INTRODUCTION. Both low-molecular-weight and unfractionated heparins are frequently used to prevent and treat COVID-19-associated thrombosis, placing patients at an increased risk of developing heparin-induced thrombocytopenia (HIT) as an adverse reaction. Vaccination has played a key role in combating the COVID-19 pandemic, yet careful consideration is needed for potential adverse events following immunisation, in particular, for vaccine-induced immune thrombotic thrombocytopenia (VITT) associated with adenoviral vector vaccines.

AIM. This study aimed to conduct a comparative analysis of HIT and VITT prevalence, pathogenetic mechanisms, clinical manifestation patterns, and treatment considerations in order to select the most effective therapeutic strategies for each condition and optimise them for clinical use.

DISCUSSION. This comparative analysis covers full-text systematic reviews, meta-analyses, clinical trial reports, review articles, and case reports in Russian and English published from 1992 to March 2024 and retrieved from bibliographic databases, including PubMed.gov, Lens.org, and eLIBRARY.RU. According to the analysis, HIT incidence is higher in women who had previous cardiovascular or orthopaedic surgery, women on extracorporeal membrane oxygenation, and critically ill patients with COVID-19, whereas VITT is more common in women under 55 taking oral contraceptives and immunised with an adenoviral vector vaccine. The first signs of HIT usually show 5–10 days after heparin initiation, and the time of VITT onset varies from 4 days to 1 month. In contrast to HIT, VITT is characterised by atypical localisation of thrombosis. In HIT, platelet-activating anti-heparin/platelet factor 4 IgG antibodies bind to FcγRIIA receptors, which leads to platelet activation and aggregation. In VITT, the polyanion that triggers the immune system is either hexon protein or adenoviral vector DNA from neutrophil extracellular traps. Potential treatments for HIT include heparin discontinuation or switching from unfractionated heparins to low-molecular-weight heparins, fondaparinux sodium, or non-heparin anticoagulants (direct thrombin inhibitors and oral anticoagulants). Treatment options for VITT include non-heparin anticoagulants, fondaparinux sodium, and intravenous immunoglobulins. Switching to non-heparin anticoagulants in VITT is optional. Venous thrombosis is the main cause of death in both adverse reactions.

CONCLUSIONS. Medical professionals should be alert to the potential development of VITT after vaccination with adenoviral COVID-19 vaccines and HIT during the use of heparins. Patients with suspected adverse reactions require prompt hospital admission, haematologist consultation, and laboratory and instrument testing.

Keywords: heparin; anticoagulants; COVID-19; vaccines; adenoviral vector vaccines; heparin-induced thrombocytopenia; vaccine-induced immune thrombotic thrombocytopenia; adverse drug reactions; adverse events following immunisation

For citation: Postnikov S.S., Teplova N.V., Gulbekova O.V. Thrombocytopenia as a side effect of heparin therapy and COVID-19 vaccination: A review. *Safety and Risk of Pharmacotherapy*. 2025;13(2):149–160. <https://doi.org/10.30895/2312-7821-2025-13-2-149-160>

Funding. The study was performed without external funding.

Disclosure. Sergey S. Postnikov 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

С начала пандемии новой коронавирусной инфекции COVID-19 прошло 4 года, но случаи инфицирования вирусом SARS-CoV-2 встречаются до сих пор, хотя тяжесть проявлений инфекции существенно снизилась [1]. По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) с января 2020 по март 2024 г. зафиксировано около 775 млн подтвержденных случаев COVID-19, из них порядка 7 млн — с летальным исходом¹. В Российской Федерации за период пандемии было выявлено 24 млн случаев COVID-19, из них с летальным исходом 402 тыс².

Одной из основных причин смертности при COVID-19 являются тромботические осложнения, в частности тромбоз глубоких вен и тромбоз эмболия легочной артерии [2]. Для минимизации развития данных осложнений и, как следствие, смертности, рекомендуется использовать антикоагулянтные препараты, отдавая предпочтение прямым антикоагулянтам (в первую очередь гепарину)³. Частое использование гепарина, как низкомолекулярного, так и нефракционированного, для профилактики и лечения тромбозов, вызванных COVID-19, означает, что у этой популяции пациентов требуется проявлять настороженность в отношении возникновения гепарин-индуцированной тромбоцитопении (ГИТ), которая считается одной из наиболее значимых нежелательных реакций при применении гепарина [3]. При несвоевременной диагностике и отсутствии лечения ГИТ у 30–75% пациентов с этим осложнением развивается тромбоз. В частности, это происходит примерно у 3% пациентов, получающих нефракционированный гепарин (НФГ) в среднем в течение 2 недель [4]. Внутрибольничная смертность пациентов с ГИТ в 4 раза выше, чем пациентов, у которых диагностированы другие причины тромбоцитопении, средний срок госпитализации в 3 раза больше, а стоимость госпитализации в 4 раза выше [5]. Смертность при ГИТ составляет около 20%, а в 10% случаев требуется ампутация нижних конечностей [2, 6].

Пандемия подтвердила важность вакцинации, так как именно с помощью вакцин возможно

снижение массового и неконтролируемого распространения инфекций, а также облегчение тяжести заболевания. Однако наряду со значимым положительным эффектом существуют риски. Например, было выявлено новое потенциально опасное, хотя и редкое, нежелательное явление, развивающееся после введения аденовирусных вакцин, — вакцино-индуцированная иммунная тромботическая тромбоцитопения (ВИТТ). В Европе после начала массовой вакцинации стали появляться сообщения о редких случаях тяжелых тромбозов атипичных локализаций, а также о других тяжелых иммунных реакциях (иммунная тромбоцитопения и тромботическая микроангиопатия), связанных с применением векторных вакцин ChAdOx1-S (AstraZeneca) и Ad26.COVS.2 (Johnson & Johnson Innovative Medicine) [7]. Международные сообщества медицинских специалистов по вакцинопрофилактике в апреле 2021 г. выпустили рекомендации по диагностике и лечению пациентов с ВИТТ с целью повышения осведомленности врачей об особенностях данного осложнения⁴.

Тромбоцитопения может быть осложнением гепаринотерапии, применяемой при COVID-19 (ГИТ), и вакцинации против COVID-19 (ВИТТ). Таким образом, повышение уровня знаний о ГИТ и ВИТТ является крайне важным для практического здравоохранения с целью своевременной и корректной диагностики, подбора правильной терапии, оценки возможных факторов риска возникновения и неблагоприятных исходов данных состояний.

Цель работы — провести сравнительный анализ распространенности, патогенетических механизмов развития, особенностей проявления и лечения ГИТ и ВИТТ с целью выявления общих черт и различий этих нежелательных реакций, а также для оптимизации и выбора наиболее эффективной терапевтической стратегии для каждой из них в клинической практике.

Поиск информации осуществляли в библиографических базах данных PubMed, Lens.org, eLIBRARY.RU по следующим ключевым словам и их комбинациям: «гепарин-индуцированная тромбоцитопения» / «heparin-induced

¹ WHO Coronavirus (COVID-19) Dashboard. <https://covid19.who.int/table>

² Там же.

³ Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Временные методические рекомендации. Версия 18. Минздрав России; 2023.

⁴ [Guidance produced from the Expert Haematology Panel \(EHP\) focused on COVID-19 Vaccine induced Thrombosis and Thrombocytopenia \(VITT\)](#).

COVID-19 rapid guideline: vaccine-induced immune thrombocytopenia and thrombosis (VITT). NICE guideline [NG200]. NICE; 2021. Руководство было отозвано, т.к. информация была связана с вакциной COVID-19 AstraZeneca, которая больше не доступна в NHS.

thrombocytopenia», «вакцино-индуцированная тромботическая тромбоцитопения» / «vaccine-induced thrombotic thrombocytopenia», «COVID-19», «вакцинация» / «vaccination», «нежелательные реакции» / «adverse drug reactions». В анализ были включены полнотекстовые статьи на русском и английском языках следующих типов: систематические обзоры, метаанализы, клинические исследования, обзорные статьи, клинические случаи, опубликованные с 1992 по март 2024 г. Повторяющиеся статьи из обзора исключали. В статье проанализирована доступная информация о развитии ВИТТ при применении зарубежных векторных вакцин против COVID-19: ChAdOx1-S (AstraZeneca) и Ad26.COV2.S (Johnson & Johnson Innovative Medicine).

ОСНОВНАЯ ЧАСТЬ

Распространенность

Гепарин-индуцированная тромбоцитопения

ГИТ развивается примерно у 0,1–5% пациентов, получающих гепарин в терапевтических дозах. Чаще встречается у пациентов старше 50 лет, причем с каждым годом жизни риск ее развития увеличивается. Данные о зависимости распространенности ГИТ от пола неоднозначны. В одних источниках утверждается, что это осложнение чаще встречается у мужчин [2], в других – у женщин [8, 9], причем у тех, кто находился на искусственном кровообращении, гемодиализе или подвергался хирургическим вмешательствам на сердечно-сосудистой системе [8–11]. В целом пациенты, перенесшие операции на сердечно-сосудистой системе, относятся к группе риска возникновения ГИТ, так как получают гепарин для профилактики тромботических осложнений. Так, по опубликованным данным частота ГИТ у взрослых, перенесших аортокоронарное шунтирование или операцию на клапанах сердца с использованием искусственного кровообращения и получавших интраоперационную и послеоперационную тромбопрофилактику НФГ, составляет порядка 1–2% [12]. Значительно реже ГИТ, в том числе осложненная тромбозом глубоких вен, встречается при применении низкомолекулярного гепарина (НМГ). Аналогичным образом риск ГИТ у пациентов, перенесших серьезные хирургические вмешательства, ниже при лечении НМГ по сравнению с НФГ, у пациентов с травматическими повреждениями, такими как переломы позвоночника, таза или нижних конечностей, он составляет около 0,36% [13, 14]. При COVID-19

частота ГИТ 0,8–2,2%, более высокая вероятность ее развития наблюдается у пациентов в критическом состоянии и у госпитализированных пациентов, получавших терапевтические, а не профилактические дозы гепарина [15]. В педиатрической практике случаи ГИТ встречаются реже, это может быть связано с исходно более низким риском тромбозов у детей, а также с тем, что терапию гепарином получает меньшее число детей, чем взрослых. Сообщается, что в отделениях интенсивной терапии встречаемость ГИТ составляет 1,5% в неонатальном отделении и 2,3% в педиатрическом [16].

Вакцино-индуцированная иммунная тромботическая тромбоцитопения

В отношении эпидемиологии ВИТТ трудно дать определенную информацию, так как в связи с новизной этой патологии научные данные постоянно обновляются. Информация о частоте развития ВИТТ варьирует еще по двум ключевым причинам: точность установления случаев, то есть количество зарегистрированных случаев ВИТТ, и точность оценки численности вакцинированного населения (количество людей, подвергающихся риску в силу получения дозы вакцины за 5–30 сут до ее выявления). Количество зарегистрированных случаев может быть неточным, если ВИТТ не диагностирована, что может произойти, если случаи пропущены или они не подтверждены (например, из-за недоступности тестирования на антитела к тромботическому фактору 4 (PF4)). Эту неточность можно снизить, если для регистрации случаев используется активный проспективный фармаконадзор. При продолжающейся вакцинации может быть неверно оценена численность вакцинированного населения. Снизить эту неточность можно, если приостановить вакцинацию вызывающей беспокойство вакциной, что позволяет точно оценить, кто ее получил [17].

Страны с более высоким качеством данных, как правило, демонстрируют более высокие показатели риска ВИТТ [17]. Так, в Норвегии и Австралии риск возникновения ВИТТ варьирует от 1 случая на 26 500 введенных первых доз ChAdOx1-S/nCoV-19 до 1 случая на 127 300 соответственно. Данные Великобритании показывают, что риск ВИТТ после введения второй дозы данной вакцины, вероятно, ниже, чем после первой [18]. В отчете Консультативного комитета США по практике иммунизации (Advisory Committee on Immunization Practices, ACIP) указано, что частота возникновения ВИТТ после

Ad26.COVS.2.S составила 1 случай на 263 000 введенных доз. Однако оценить эту частоту в полной мере не представляется возможным, так как большинством пациентов, у которых наблюдались поствакцинальные тромбозы и тромбоцитопения, были женщины моложе 55 лет (медиана возраста 46 лет), при этом некоторые из них принимали оральные контрацептивы или получали заместительную терапию эстрогенами, которые могли стать причиной тромбозов [19]. Также отметим, что частота возникновения ВИТТ в 3–10 раз выше после вакцинации ChAdOx1-S/ nCoV-19 по сравнению с Ad26.COVS.2.S [17].

Патогенез гепарин-индуцированной тромбоцитопении и вакцино-индуцированной тромботической тромбоцитопении

Патофизиология ВИТТ, связанной с введением аденовирусных вакцин против COVID-19, сходна с каскадом реакций, протекающих при развитии ГИТ [20, 21]. По механизму возникновения ГИТ подразделяют на 2 типа. ГИТ 1-го типа является неиммунологической и зависит, по-видимому, от эффекта гепарина, способствующего агрегации тромбоцитов [22]. Тромбоцитопения этого типа обычно умеренная, развивается в течение первых 2–4 сут после начала применения гепарина, для нее не характерны тромбозы, а лечение заключается в отмене препарата. Однако ряд исследователей утверждает, что ГИТ 1-го типа может проходить даже без прекращения терапии гепарином. ГИТ 2-го типа имеет иммунный механизм развития, характеризуется высокой тромбоцитопенией, возникает обычно через 4–10 сут после применения гепариноидов [2]. Частота тромбозов при этом составляет 20–64% [23]. В качестве терапии рассматривается отмена гепарина с последующим назначением фондапаринукса натрия, альтернативных негепариновых антикоагулянтов (пероральные антикоагулянты (ПОАК), прямые ингибиторы тромбина).

Принято считать, что ГИТ 2-го типа – это состояние, вызываемое антителами IgG, которые распознают комплексы PF4 и полианионов, таких как гепарин [24]. PF4 является хемокином, высвобождаемым из α -гранул тромбоцитов. Зрелый PF4 представляет собой белок, состоящий из 70 аминокислот, с молекулярной массой 7,8 кДа. Его основная физиологическая функция – способствование свертыванию крови. Иммунный комплекс, состоящий из IgG, PF4 и гепарина, связывается с рецепторами

Fc γ RIIa циркулирующих тромбоцитов, моноцитов и нейтрофилов [25]. При связывании комплекса с тромбоцитами происходит их активация посредством внутриклеточной передачи сигналов с участием тирозинкиназы селезенки и высвобождения микрочастиц прокоагулянта [8], а результатом связывания с моноцитами является образование тканевого фактора и медиаторов воспаления [25]. Активированные нейтрофилы высвобождают нейтрофильные внеклеточные ловушки, которые, как следствие, активируют протромбин и приводят к тромбозу [26]. Помимо моноцитов, тромбоцитов и нейтрофилов в патогенезе ГИТ также участвует и эндотелий сосудов. Повреждение эндотелиальных клеток приводит к увеличению синтеза тромбина, что, в свою очередь, формирует характерную для заболевания картину.

В 2008 г. T.E. Warkentin и соавт. описали феномен спонтанной тромбоцитопении, при которой у пациентов, ранее не получавших гепарин, наблюдались клинические симптомы и лабораторные признаки, характерные для ГИТ [27]. Развитие ГИТ возможно также в ответ на контакт с вирусами, бактериями или нуклеиновыми кислотами [27, 28]. Такая тромбоцитопения является аутоиммунной, возникает при наличии антител, которые активируют PF4 и не зависят от гепарина.

Вероятнее всего, ВИТТ может являться одним из вариантов аутоиммунной ГИТ. Хотя механизм развития ВИТТ не изучен в полной мере, ряд авторов утверждает, что возможным источником полианиона, запускающего иммунную систему, может быть ДНК из аденовирусного вектора и другие компоненты вакцины, включая белок гексон, а также ДНК из внеклеточных ловушек нейтрофилов [29].

Гепарин-индуцированная тромбоцитопения и COVID-19

После начала пандемии COVID-19 было выявлено, что аномальные параметры свертывания крови, преимущественно повышение уровня D-димера, являются характерными особенностями пациентов, инфицированных SARS-CoV-2 [30, 31]. Эти параметры были связаны с плохими исходами, что позволило предположить, что гиперкоагуляция может играть роль в патогенезе заболевания и увеличивать риск венозных и артериальных тромбозов [15]. A. Iwasaki и соавт. установили, что SARS-CoV-2 за счет активации клеток-хозяев через рецепторы Fc γ RIIa может вызывать дисфункцию

иммунной системы через усиление антителообразования. ГИТ также является осложнением с нарушенной функцией гемостаза [32]. Частота развития ГИТ при COVID-19 составляет от 0,8 до 2,2% в зависимости от степени тяжести течения инфекции, а у пациентов в критическом состоянии наблюдается тенденция к смертельным исходам [33].

Известно, что ГИТ развивается при применении как НФГ, так и НМГ, использование которых широко распространено при COVID-19, однако, как упоминалось ранее, возможен феномен инфекционно-зависимой тромбоцитопении, клинически напоминающей ГИТ. Инфекционно-зависимая тромбоцитопения имеет другой иммунологический профиль, она может быть результатом воздействия как самого вируса SARS-CoV-2, так и вторичной бактериальной инфекции, такой как PF4-конъюгированный *Staphylococcus aureus* или *Escherichia coli*, либо же возникнуть в результате тяжелого повреждения тканей. Активация тромбоцитов в этом случае не является гепарин-зависимой [34]. Данная активация приводит к повышенному высвобождению PF4, образованию иммунных комплексов, что, в свою очередь, ведет к более высокой распространенности ГИТ у инфицированных пациентов. Однако в редких случаях антитела к комплексу PF4-гепарин могут встречаться и у здоровых людей. Это может вызвать сложности в диагностике заболевания методом иммуноферментного анализа, поскольку он выявляет все антитела к комплексу PF4-гепарин, включая непатогенные, а это может увеличить вероятность получения ложноположительных результатов [35].

Локализация тромбозов

Наиболее часто при ГИТ тромботические осложнения возникают в венозной системе (тромбоз глубоких вен, тромбоэмболия легочной артерии), однако артериальные тромбозы (окклюзия артерий конечностей, инфаркт миокарда, инсульт) также встречаются [36, 37]. Частота венозных тромбозов преобладает в соотношении 4:1 над артериальными. В отличие от ГИТ для ВИТТ характерны тромбозы атипичной локализации, например синусов головного мозга, висцеральных вен. Так, K. Suto и соавт. [38] представили случай тромбоза верхней брыжеечной вены, развившегося после введения мРНК-вакцины mRNA1273 (Moderna), однако нельзя точно сказать, является ли этот случай истинной ВИТТ. N. Cliff-

Patel и соавт. [39] сообщили о двух случаях тромбоза почечных вен после применения вакцины ChAdOx1-S/nCoV-19. Случаи венозного тромбоза в более типичных местах и редко встречающегося артериального тромбоза также описаны в научной литературе [32–37].

Лечение гепарин-индуцированной и вакцино-индуцированной иммунной тромботической тромбоцитопении

В связи со схожестью патогенеза и клинических проявлений ГИТ 2-го типа и ВИТТ для их лечения можно использовать следующие группы препаратов: НМГ, фондапаринукс натрия, негепариновые антикоагулянты (ПОАК, прямые ингибиторы тромбина), иммуноглобулины.

Низкомолекулярные гепарины

Данная группа включает в себя несколько препаратов: далтепарин натрия, эноксапарин натрия, надропарин кальция. В 1982 г. был выпущен первый препарат этой группы – надропарин кальция, затем были созданы далтепарин натрия и эноксапарин натрия. НМГ производится путем контролируемой химической или ферментативной деполимеризации НФГ, которые извлекаются из тканей животных. Во многих случаях НМГ применяется значительно чаще, чем НФГ, и в настоящее время составляет более 60% рынка гепарина [40]. НМГ по сравнению с НФГ обладает более высоким соотношением анти-Ха/анти-IIa, которое обычно составляет от 2,0 до 4,0 в зависимости от сочетания длины цепей и молекулярной массы активной субстанции отдельных препаратов. Эти биохимические различия влияют на неспецифическое связывание НМГ с белками организма и поверхностями клеток. В свою очередь, это влияет и на фармакокинетику – биодоступность и период полувыведения НМГ из плазмы крови [41].

Несмотря на то что НМГ применяется как замена НФГ при развитии ГИТ, этот серьезный побочный эффект возможен и при введении НМГ. Так, ряд авторов утверждает, что риск ГИТ хотя и значительно снижается при применении НМГ, но не исключен полностью [39, 41]. Таким образом, НМГ можно рассматривать как лечение ГИТ только в случае отсутствия более безопасных альтернатив. ВОЗ при лечении ВИТТ рекомендует использовать гепарины только в тех случаях, когда недоступны фондапаринукс натрия или негепариновые антикоагулянты (ПОАК, прямые ингибиторы тромбина).

Фондапаринукс натрия

Синтетический пентасахарид, действие которого осуществляется за счет селективного угнетения фактора Ха, опосредованного антитромбином III. Избирательно связываясь с антитромбином III, фондапаринукс натрия потенцирует (примерно в 300 раз) исходную нейтрализацию фактора Ха антитромбином III (АТIII). Нейтрализация фактора Ха прерывает цепочку коагуляции и ингибирует как образование тромбина, так и формирование тромбов. Фондапаринукс натрия не инактивирует тромбин (активированный фактор IIa) и не влияет на тромбоциты. Период полувыведения фондапаринукса натрия составляет около 17 ч, поэтому он вводится 1 раз в сутки. Препарат можно вводить подкожно, и он не требует интенсивного лабораторного контроля коагуляции. ГИТ не является показанием, указанным в инструкции по медицинскому применению фондапаринукса натрия, однако Американское общество гематологов (American Society of Hematology, ASH) рекомендует использовать данный препарат в том числе и для лечения ГИТ [42].

H. Nilius и соавт. утверждают, что фондапаринукс натрия наравне с пероральными антикоагулянтами является допустимой альтернативой традиционным антикоагулянтам для лечения острой ГИТ в клинической практике [43]. Систематический обзор, проведенный L.A. Linkins и соавт., также подтвердил, что применение фондапаринукса натрия для лечения ГИТ безопасно и эффективно, даже несмотря на отсутствие рандомизированных исследований [44]. Однако считается, что его следует с осторожностью применять у пациентов с почечной недостаточностью, но вместе с тем имеются данные о его успешном применении и в этой группе пациентов [45, 46]. Также описываются случаи ГИТ, связанные с применением фондапаринукса, и, хотя риск такого осложнения низок, все же требуется его осторожное использование при лечении ГИТ [46].

Негепариновые антикоагулянты

Пероральные антикоагулянты. Препараты, эффект которых не связан с действием на антитромбин III (АТIII), являются прямыми ингибиторами Ха (ксабаны) и IIa (гатраны) факторов свертывания крови. У ксабанов соотношение Ха : IIa равно 1,0 : 0, а у гатранов – 0 : 1,0 [47].

Ксабаны активно применяются в клинической практике, в России ривароксабан включен в список жизненно необходимых и важнейших

лекарственных препаратов. Гатраны присутствуют в российских клинических рекомендациях по лечению тромбозов и эмболий различных локализаций [48]. ПОАК имеют ряд преимуществ по сравнению с антикоагулянтами, вводимыми парентерально. Во-первых, ПОАК при ГИТ обеспечивают быстрое начало действия (среднее время достижения максимальной концентрации составляет около 1,5–2 ч), а также не обладают перекрестной реакцией против комплекса PF4–гепарин. Во-вторых, парентеральное введение требует специализированного лабораторного мониторинга, венозного доступа и целесообразно только в ситуациях, требующих использования молекул с коротким периодом полувыведения, например у пациентов с высоким риском кровотечения или которым должно быть проведено хирургическое вмешательство [49–54].

Ривароксабан. Является наиболее изученным ПОАК, применяемым при ГИТ. Препарат обладает высокой биодоступностью (80–100%), период полувыведения составляет от 5 до 13 ч в зависимости от возраста пациента. В 2016 г. группа канадских ученых в ходе многоцентрового одностороннего проспективного когортного исследования с участием 22 пациентов с подозреваемой или подтвержденной ГИТ оценивала эффективность и безопасность применения ривароксабана. Симптоматический рецидив венозной тромбоэмболии через 30 сут произошел у одного ГИТ-положительного пациента, а другому пациенту с ГИТ потребовалась ампутация конечности, несмотря на восстановление количества тромбоцитов. У 9 из 10 ГИТ-положительных пациентов было достигнуто восстановление количества тромбоцитов. Таким образом, эффективность и приемлемая безопасность применения ривароксабана при ГИТ в этом исследовании была подтверждена, однако из-за небольшого количества участников этот вопрос требует более углубленного изучения [49]. В ретроспективном исследовании M. Farasatinasab и соавт. было выявлено, что после терапии ривароксабаном количество тромбоцитов нормализовалось у всех 42 пациентов, и только у одного развился новый тромбоз. Геморрагических явлений у пациентов не было. Летальный исход был зафиксирован у 12 (28,6%) пациентов, однако причина смерти не была связана с тромбозом, кровотечением или побочными эффектами ривароксабана [50].

Дабигатрана этексилат. Основываясь на данных об успешном применении дабигатрана

этексилата [52], препарат можно считать безопасным и эффективным средством лечения ГИТ, особенно в развивающихся странах, где могут возникнуть проблемы из-за высокой стоимости и низкой доступности других препаратов, рекомендуемых для лечения этого осложнения гепаринотерапии [52].

Терапия с помощью парентеральных негепариновых антикоагулянтов (прямые ингибиторы тромбина) у пациентов с ВИТТ в большинстве случаев считается предпочтительным методом лечения при тромбозе, тромбоцитопении и высоком риске кровотечения в сравнении с использованием ПОАК. В настоящее время отсутствуют результаты масштабных клинических исследований по применению ПОАК для лечения тромбоза церебральных венозных синусов, особенно на стационарном этапе лечения. В то же время имеется согласованное мнение экспертов о возможности перевода пациентов с парентеральных негепариновых антикоагулянтов (прямые ингибиторы тромбина) на ПОАК в подострой и хронической фазе заболевания [49–55].

Прямые ингибиторы тромбина

Аргатробан⁵. Препарат не зарегистрирован в Российской Федерации, но имеет одобрение регуляторных органов для лечения ГИТ в США и Европе. Назначается внутривенно пациентам с ГИТ в критическом состоянии и с высоким риском кровотечения или с высокой потребностью в неотложных оперативных вмешательствах. Однако из-за ограниченности показаний к применению аргатробан* нечасто используется врачами, что усложняет возможности его дозирования и мониторинга. В некоторых случаях даже надлежащий мониторинг аргатробана* может привести к неэффективности лечения из-за неправильной интерпретации результатов активного частичного тромбопластинового времени (АЧТВ), что, соответственно, приводит к неточной корректировке дозирования [56–58]. Однако в метаанализе байесовской сети, проведенном G. Colarossi и соавт., при применении аргатробана* были продемонстрированы самое короткое время госпитализации и самая низкая частота кровотечений, тромбозов и смертности по сравнению с синтетическими аналогами гирудина (бивалирудин, лепирудин*, дезирудин*) и данапароидом* [56]. Препарат также продемонстрировал приемлемый профиль безопасности при использовании у большинства паци-

ентов детского возраста [59]. Иногда ГИТ может быть рефрактерна к аргатробану*, и в этих случаях используется внутривенное введение иммуноглобулина [57].

Бивалирудин. Зарегистрирован в Российской Федерации, однако в настоящее время не применяется на ее территории. Представляет собой одноцепочечный полипептид, состоящий из 20 аминокислот. Механизм действия, как и у аргатробана*, заключается в ингибировании всех реакций, зависящих от тромбина: образование фибрина, активация факторов свертывания V, VIII и XIII, агрегация тромбоцитов. По эффективности и безопасности в лечении ГИТ сопоставим с аргатробаном*, вводится также внутривенно [60, 61]. У пациентов с SARS-CoV-2 и сопутствующей тромбоцитопенией в критическом состоянии на экстракорпоральной мембранной оксигенации бивалирудин может рассматриваться как рациональная замена гепарина [62]. Но в то же время D.J. Наппа и соавт. в рамках своего исследования при использовании бивалирудина наблюдали высокую частоту кровотечений большого объема во время лечения ГИТ [60]. Бивалирудин успешно применяется и при ВИТТ. R.T. Clark и соавт. описали клинический случай, демонстрирующий улучшение состояния и повышение количества тромбоцитов после введения бивалирудина пациенту с подозрением на ВИТТ, ассоциированную с применением вакцины Ad26.COV2.S [61].

Имуноглобулины. Одним из вариантов лечения ВИТТ по рекомендациям ВОЗ является внутривенное введение иммуноглобулинов. Предлагаемая доза составляет 1 г/кг массы тела пациента в сутки. Внутривенное введение иммуноглобулинов нейтрализует антитела, подавляет активацию тромбоцитов и тем самым предотвращает образование комплексов аутоантитело–PF4. В целом клинические наблюдения подтверждают эффективность применения внутривенного иммуноглобулина на ранних и даже поздних стадиях лечения ВИТТ. При этом использование внутривенного иммуноглобулина приводит к более быстрому увеличению количества тромбоцитов в отличие, например, от частого переливания тромбоцитарной массы [62, 63].

Сравнительная характеристика ГИТ и ВИТТ на основании всей вышеизложенной информации представлена в *таблице 1*.

ВИТТ является относительно новым явлением с чрезвычайно низкой частотой встречаемости.

⁵ Здесь и далее в статье знаком «*» отмечены лекарственные препараты, не зарегистрированные в Российской Федерации.

Таблица 1. Сравнительная характеристика гепарин-индуцированной и вакцино-индуцированной иммунной тромботической тромбоцитопении

Table 1. Comparative characteristics of heparin-induced thrombocytopenia (HIT) and vaccine-induced immune thrombotic thrombocytopenia (VITT)

Параметры <i>Parameters</i>	Гепарин-индуцированная тромбоцитопения <i>HIT</i>	Вакцино-индуцированная иммунная тромботическая тромбоцитопения <i>VITT</i>
Распространенность <i>Incidence</i>	Чаще встречается у женщин, подвергшихся хирургическим вмешательствам на сердечно-сосудистой системе, ортопедическим операциям, находящихся на экстракорпоральной мембранной оксигенации; у пациентов с COVID-19 в критическом состоянии <i>HIT is more common in women who had cardiovascular and orthopedic surgery, women on extracorporeal membrane oxygenation, and patients with COVID-19 in critical condition</i>	Чаще встречается у женщин до 55 лет, принимающих оральные контрацептивы, вакцинированных аденовирусной вакциной <i>VITT is more common in women under 55 taking oral contraceptives and immunised with an adenoviral vector vaccine</i>
Время появления симптомов <i>Time of symptom onset</i>	Через 5–10 сут после начала применения гепарина <i>5–10 days after heparin initiation</i>	Через 4–28 сут после вакцинации <i>4–28 days after vaccination</i>
Характеристика тромбозов (локализация) <i>Thrombosis characteristics (localisation)</i>	Тромбозы типичной локализации: • тромбоз глубоких вен • тромбоз легочной артерии <i>Thrombosis in typical sites:</i> • <i>deep vein thrombosis</i> • <i>pulmonary embolism</i>	Атипичная локализация тромбозов преобладает над типичной: • тромбоз синусов головного мозга • тромбоз висцеральных вен Реже: • тромбоз глубоких вен • тромбоз легочной артерии <i>Atypical thrombosis localisation prevails over the typical:</i> • <i>thrombosis of the cerebral sinuses</i> • <i>visceral vein thrombosis</i> <i>More rarely:</i> • <i>deep vein thrombosis</i> • <i>pulmonary embolism</i>
Патогенез <i>Pathogenesis</i>	Активирующие тромбоциты IgG-антитела против PF4-гепарина связывают FcγRIIA, что приводит к активации и агрегации тромбоцитов <i>Platelet-activating anti-heparin/platelet factor 4 IgG antibodies bind to FcγRIIA, leading to platelet activation and aggregation</i>	Сходен с гепарин-индуцированной тромбоцитопенией, но полианионом, запускающим иммунную систему, является: • ДНК из векторного аденовируса • другие компоненты вакцины (белок гексон) • ДНК из внеклеточных ловушек нейтрофилов <i>VITT pathogenesis is similar to HIT pathogenesis, but the immune system is triggered by:</i> • <i>adenoviral vector DNA</i> • <i>other components of the vaccine (hexon protein)</i> • <i>DNA from neutrophil extracellular traps</i>
Медикаментозное лечение <i>Pharmacotherapy</i>	• Прекращение применения гепарина либо переход с нефракционированного на низкомолекулярный гепарин • Негепариновые антикоагулянты • Фондапаринукс натрия • <i>Heparin discontinuation or switching from unfractionated heparins to low-molecular-weight heparins</i> • <i>Non-heparin anticoagulants</i> • <i>Fondaparinux sodium</i>	• Негепариновые антикоагулянты (переход необязателен) • Внутривенное введение иммуноглобулинов • Фондапаринукс натрия • <i>Non-heparin anticoagulants (as an option)</i> • <i>Intravenous immunoglobulins</i> • <i>Fondaparinux sodium</i>
Основные причины смерти <i>Primary cause of mortality</i>	Тромбоз (преимущественно венозный) <i>Thrombosis (primarily venous)</i>	Тромбоз (преимущественно венозный) <i>Thrombosis (primarily venous)</i>

Таблица составлена авторами / The table is prepared by the authors

Продолжает появляться новая информация и о медикаментозном лечении ВИТТ. Большое количество клинических наблюдений подтверждает правильность предложенных международных рекомендаций ведения пациентов

с ВИТТ как при ГИТ с аутоиммунным компонентом и важность использования негепариновой антикоагулянтной терапии. Дальнейшие исследования факторов, способствующих тромботическим исходам при ВИТТ, а также

продолжающиеся исследования ГИТ будут полезны для снижения заболеваемости и смертности, связанных с этими редкими нежелательными реакциями.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Вследствие того, что ВИТТ можно рассматривать как вариант аутоиммунной ГИТ, между ними существует сходство. Вместе с тем есть и ряд различий, касающихся прежде всего связанных с ВИТТ атипичных локализаций тромбозов. НФГ и НМГ остаются наиболее часто назначаемыми в медицинской практике лекарственными препаратами, используемыми с целью профилактики тромботических осложнений. Медицинские работники должны проявлять настороженность в отношении возможного развития ВИТТ после вакцинации и ГИТ на фоне применения НМГ и НФГ, все случаи этих потенциально опасных нежелательных реакций должны быть зарегистрированы и тщательно проанализированы. Пациентам с подозрением

на развитие ВИТТ или ГИТ должны быть обеспечены неотложная госпитализация, консультация гематолога, лабораторное и инструментальное обследование. Нужно отметить, что информация по ВИТТ, описывающая ее как крайне редко возникающую аномальную иммунную реакцию при применении некоторых вариантов вакцин против COVID-19, не может транслироваться на все вакцины. В настоящее время отсутствуют официальные данные о тромботических рисках, связанных с вакцинами против COVID-19, зарегистрированными в Российской Федерации.

Не следует отказываться от вакцинации с ориентиром на информацию о редких случаях атипичных локализаций тромбозов, описанных для других вакцин, так как это лишает пациентов возможности защиты от тяжелых, потенциально смертельных осложнений COVID-19, включая тромбозы, ассоциированные с новой коронавирусной инфекцией. Отмена терапии гепарином возможна только в исключительных случаях в связи с редкостью развития ГИТ.

Литература / References

- Ulrichs T, Rolland M, Wu J, Nunes MC, El Guerche-Séblain C, Chit A. Changing epidemiology of COVID-19: Potential future impact on vaccines and vaccination strategies. *Expert Rev Vaccines*. 2024;23(1):510–22. <https://doi.org/10.1080/14760584.2024.2346589>
- Rostami M, Mansouritorghabeh H. Significance of heparin induced thrombocytopenia (HIT) in COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *J Thromb Thrombolysis*. 2023;56(2):241–52. <https://doi.org/10.1007/s11239-023-02827-5>
- Warkentin TE, Kaatz S. COVID-19 versus HIT hypercoagulability. *Thromb Res*. 2020;196:38–51. <https://doi.org/10.1016/j.thromres.2020.08.017>
- Warkentin TE. Clinical presentation of heparin-induced thrombocytopenia. *Semin Hematol*. 1998;35(4 Suppl 5):9–16. PMID: 9855179
- Dhakal P, Giri S, Pathak R, Bhatt VR. Heparin reexposure in patients with a history of heparin-induced thrombocytopenia. *Clin Appl Thromb Hemost*. 2015;21(7):626–31. <https://doi.org/10.1177/1076029615578167>
- Warkentin TE, Sheppard J-O, Heels-Ansdell D, Marshall JC, McIntyre L, Rocha MG, et al. Heparin-induced thrombocytopenia in medical surgical critical illness. *Chest*. 2013;144(3):848–58. <https://doi.org/10.1378/chest.13-0057>
- Klok FA, Pai M, Huisman MV, Makris M. Vaccine-induced immune thrombotic thrombocytopenia. *Lancet Haematol*. 2022;9(1):e73–e80. [https://doi.org/10.1016/S2352-3026\(21\)00306-9](https://doi.org/10.1016/S2352-3026(21)00306-9)
- Hogan M, Berger JS. Heparin-induced thrombocytopenia (HIT): Review of incidence, diagnosis, and management. *Vasc Med*. 2020;25(2):160–73. <https://doi.org/10.1177/1358863X19898253>
- Warkentin TE, Sheppard JA, Sigouin CS, Kohlmann T, Eichler P, Grinacher A. Gender imbalance and risk factor interactions in heparin-induced thrombocytopenia. *Blood*. 2006;108(9):2937–41. <https://doi.org/10.1182/blood-2005-11-012450>
- Dhakal B, Kreuziger LB, Rein L, Kleman A, Fraser R, Aster RH. Disease burden, complication rates, and health-care costs of heparin-induced thrombocytopenia in the USA: A population-based study. *Lancet Haematol*. 2018;5(5):e220–31. [https://doi.org/10.1016/S2352-3026\(18\)30046-2](https://doi.org/10.1016/S2352-3026(18)30046-2)
- Chaudhry R, Wegner R, Zaki JF, Pednekar G, Tse A, Kukreja N, et al. Incidence and outcomes of heparin-induced thrombocytopenia in patients undergoing vascular surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 2017;31(5):1751–7. <https://doi.org/10.1053/j.jvca.2017.05.024>
- Pishko AM, Cuker A. Heparin-induced thrombocytopenia in cardiac surgery patients. *Semin Thromb Hemost*. 2017;43(7):691–8. <https://doi.org/10.1055/s-0037-1602664>
- Junqueira DR, Zorzela LM, Perini E. Unfractionated heparin versus low molecular weight heparins for avoiding heparin-induced thrombocytopenia in postoperative patients. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017;4(4):CD007557. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD007557.pub3>
- Bloemen A, Testroote MJ, Janssen-Heijnen ML, Janzing HM. Incidence and diagnosis of heparin-induced thrombocytopenia (HIT) in patients with traumatic injuries treated with unfractionated or low-molecular-weight heparin: A literature review. *Injury*. 2012;43(5):548–52. <https://doi.org/10.1016/j.injury.2011.05.007>
- Uaprasert N, Tangcheewinsirikul N, Rojnuckarin P, Patell R, Zwicker JJ, Chiasakul T. Heparin-induced thrombocytopenia in patients with COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *Blood Adv*. 2021;5(21):4521–34. <https://doi.org/10.1182/bloodadvances.2021005314>
- Takemoto CM, Streiff MB. Heparin-induced thrombocytopenia screening and management in pediatric patients. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2011;162–9. <https://doi.org/10.1182/asheducation-2011.1.162>
- Pai M. Epidemiology of VITT. *Semin Hematol*. 2022;59(2):72–5. <https://doi.org/10.1053/j.seminhematol.2022.02.002>
- Scully M, Singh D, Lown R, Poles A, Solomon T, Levi M, et al. Pathologic antibodies to platelet factor 4 after ChAdOx1 nCoV-19 vaccination. *N Engl J Med*. 2021;384(23):2202–11. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2105385>
- Oliver SE. Updates to the benefit/risk assessment for Janssen COVID-19 vaccines: Applying the evidence to recommendation framework. *ACIP meeting COVID-19 Vaccines*. Atlanta; 2021. <https://stacks.cdc.gov/view/cdc/112667>
- Теплова НВ, Гришин ДВ. Коррекция эндотелиальной дисфункции при COVID-19. *Медицинский алфавит*. 2020;(22):56–9. Teplova NV, Grishin DV. Correction of endothelial dysfunction in COVID-19. *Medical Alphabet*. 2020;(22):56–9 (In Russ.). <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2020-22-56-59>

21. Путилина МВ, Вечорко ВИ, Гришин ДВ, Сидельникова ЛВ. Острые нарушения мозгового кровообращения, ассоциированные с коронавирусной инфекцией SARS-CoV-2 (COVID-19). *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2020;120(12):109–17. Putilina MV, Vechorko VI, Grishin DV, Sidelnikova LV. Acute cerebrovascular accidents associated with SARS-CoV-2 coronavirus infection (COVID-19) S.S. *Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2020;120(12):109–17 (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/jnevro2020120121109>
22. Burgess JK, Chong BH. The platelet proaggregating and potentiating effects of unfractionated heparin, low molecular weight heparin and heparinoid in intensive care patients and healthy controls. *Eur J Haematol*. 1997;58(4):279–85. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0609.1997.tb01667.x>
23. Kuter DJ, Konkle BA, Hamza TH, Uhl L, Assmann SF, Kiss JE, et al. Clinical outcomes in a cohort of patients with heparin-induced thrombocytopenia. *Am J Hematol*. 2017;92(8):730–8. <https://doi.org/10.1002/ajh.24759>
24. Amiral J, Bridey F, Dreyfus M, Vissac A, Fressinaud E, Wolf M, et al. Platelet factor 4 complexed to heparin is the target for antibodies generated in heparin-induced thrombocytopenia. *Thromb Haemost*. 1992;68(1):95–6. PMID: 1514184
25. Zhou P, Yin J-X, Tao H-L, Zhang H-W. Pathogenesis and management of heparin-induced thrombocytopenia and thrombosis. *Clin Chim Acta*. 2020;504:73–80. <https://doi.org/10.1016/j.cca.2020.02.002>
26. Perdomo J, Leung HHL, Ahmadi Z, Yan F, Chong JH, Passam FH, Chong BH. Neutrophil activation and NETosis are the major drivers of thrombosis in heparin-induced thrombocytopenia. *Nat Commun*. 2019;10(1):1322. <https://doi.org/10.1038/s41467-019-09160-7>
27. Warkentin TE, Makris M, Jay RM, Kelton JG. A spontaneous prothrombotic disorder resembling heparin-induced thrombocytopenia. *Am J Med*. 2008;121(7):632–6. <https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2008.03.012>
28. Krauel K, Pötschke C, Weber C, Kessler W, Füll B, Ittermann T, et al. Platelet factor 4 binds to bacteria, inducing antibodies cross-reacting with the major antigen in heparin-induced thrombocytopenia. *Blood*. 2011;117(4):1370–8. <https://doi.org/10.1182/blood-2010-08-301424>
29. Jaax ME, Krauel K, Marschall T, Brandt S, Ganster J, Füll B, et al. Complex formation with nucleic acids and aptamers alters the antigenic properties of platelet factor 4. *Blood*. 2013;122(2):272–81. <https://doi.org/10.1182/blood-2013-01-478966>
30. Iba T, Levy JH. Thrombosis and thrombocytopenia in COVID-19 and after COVID-19 vaccination. *Trends Cardiovasc Med*. 2022;32(5):249–56. <https://doi.org/10.1016/j.tcm.2022.02.008>
31. Путилина МВ, Теплова НВ, Порядин ГВ. Перспективы фармакологического кондиционирования нейроваскулярной единицы в условиях нейротропной вирусной инфекции. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2021;121(5):144–50. Putilina MV, Teplova NV, Poryadin GV. Prospects for pharmacological adaptation of neurovascular unit in conditions of neurotropic viral infection. S.S. *Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2021;121(5):144–50 (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/jnevro2021121051144>
32. Iwasaki A, Yang Y. The potential danger of suboptimal antibody responses in COVID-19. *Nat Rev Immunol*. 2020;20(6):339–41. <https://doi.org/10.1038/s41577-020-0321-6>
33. Громова ОА, Торшин ИЮ, Семенов ВА, Путилина МВ, Чучалин АГ. О прямых и косвенных неврологических проявлениях COVID-19. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2020;120(11):11–21. Gromova OA, Torshin IYu, Semenov VA, Putilina MV, Chuchalin AG. Direct and indirect neurological manifestations of COVID-19. S.S. *Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2020;120(11):11–21 (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/jnevro202012011111>
34. Daviet F, Guervilly C, Baldesi O, Bernard-Guervilly F, Pilarczyk E, Genin A, et al. Heparin-induced thrombocytopenia in severe COVID-19. *Circulation*. 2020;142(19):1875–7. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.120.049015>
35. May JE, Siniard RC, Marques M. The challenges of diagnosing heparin-induced thrombocytopenia in patients with COVID-19. *Res Pract Thromb Haemost*. 2020;4(6):1066–7. <https://doi.org/10.1002/rth2.12416>
36. Люсов ВА, Евсиков ЕМ, Машукова ЮМ, Шарипов РА, Теплова НВ. Этиологические и патогенетические факторы в развитии гипертонических кризов у больных с первичной артериальной гипертензией. *Российский кардиологический журнал*. 2008;(4):5–15. Lyusov VA, Evsikov EM, Mashukova YuM, Sharipov RA, Teplova NV. Etiologic and pathogenetic factors in hypertensive crisis development among patients with primary arterial hypertension. *Russian Journal of Cardiology*. 2008;(4):5–15 (In Russ.). EDN: JSIJFP
37. Gabarin N, Patterson S, Pai M, Afzaal T, Nazy I, Sheppard J-A, et al. Venous thromboembolism and mild thrombocytopenia after ChAdOx1 nCoV-19 vaccination. *Thromb Haemost*. 2021;112(12):1677–80. <https://doi.org/10.1055/a-1585-6182>
38. Suto K, Saito A, Mori K, Yoshida A, Sata N. Superior mesenteric vein thrombosis due to COVID-19 vaccination: A case report. *J Med Case Rep*. 2024;18(1):23. <https://doi.org/10.1186/s13256-023-04320-2>
39. Cliff-Patel N, Moncrieff L, Ziauddin V. Renal vein thrombosis and pulmonary embolism secondary to vaccine-induced thrombotic thrombocytopenia (VITT). *Eur J Case Rep Intern Med*. 2021;8(7):002692. https://doi.org/10.12890/2021_002692
40. Yu Y, Fu L, He P, Xia K, Varghese S, Wang H, et al. Chemobiocatalytic synthesis of a low-molecular-weight heparin. *ACS Chem Biol*. 2022;17(3):637–46. <https://doi.org/10.1021/acscchembio.1c00928>
41. Merli GJ, Groce JB. Pharmacological and clinical differences between low-molecular-weight heparins: Implications for prescribing practice and therapeutic interchange. *P T*. 2010;35(2):95–105. PMID: 20221326
42. Cuker A, Arepally GM, Chong BH, Cines DB, Greinacher A, Gruel Y, et al. American Society of Hematology 2018 guidelines for management of venous thromboembolism: Heparin-induced thrombocytopenia. *Blood Adv*. 2018;2(22):3360–92. <https://doi.org/10.1182/bloodadvances.2018024489>
43. Nilius H, Kaufmann J, Cuker A, Nagler M. Comparative effectiveness and safety of anticoagulants for the treatment of heparin-induced thrombocytopenia. *Am J Hematol*. 2021;96(7):805–15. <https://doi.org/10.1002/ajh.26194>
44. Linkins LA, Hu G, Warkentin TE. Systematic review of fondaparinux for heparin-induced thrombocytopenia: When there are no randomized controlled trials. *Res Pract Thromb Haemost*. 2018;2(4):678–83. <https://doi.org/10.1002/rth2.12145>
45. Dulicek P, Ivanova E, Kostal M, Fiedlerova Z, Sadilek P, Hirmerova J. Heparin-induced thrombocytopenia treated with fondaparinux: Single center experience. *Int Angiol*. 2020;39(1):76–81. <https://doi.org/10.23736/S0392-9590.19.04247-0>
46. Bhatt VR, Aryal MR, Shrestha R, Armitage JO. Fondaparinux-associated heparin-induced thrombocytopenia. *Eur J Haematol*. 2013;91(5):437–41. <https://doi.org/10.1111/ejh.12179>
47. Заклякова ЛВ, Овсянникова ЕГ, Китиашвили ИЗ, Закляков КК, Орленко ОА, Бурцева НБ и др. Гепарин: современные вопросы терапии. *Астраханский медицинский журнал*. 2018;13(1):14–22. Zaklyakova LV, Ovsyannikova EG, Kitiashvili IZ, Zaklyakov KK, Orlenko AA, Burtseva NB, et al. Heparin, actual issues of therapy. *Astrakhan Medical Journal*. 2018;13(1):14–22 (In Russ.). EDN: XNBVZJ
48. Селиверстов ЕИ, Лобастов КВ, Илюхин ЕА, Апханова ТВ, Ахметзянов РВ, Ахтямов ИФ и др. Профилактика, диагностика и лечение тромбоза глубоких вен. Рекомендации российских экспертов. *Флебология*. 2023;17(3):152–296. Prevention, diagnostics and treatment of deep vein thrombosis. Russian experts consensus. *Journal of Venous Disorders*. 2023;17(3):152–296 (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/lebo202317031152>
49. Tran PN, Tran M-H. Emerging role of direct oral anticoagulants in the management of heparin-induced thrombocytopenia. *Clin Appl Thromb Hemost*. 2018;24(2):201–9. <https://doi.org/10.1177/1076029617696582>
50. Farasatinasab M, Zarei B, Moghtadaei M, Nasiripour S, Ansarinjad N, Zarei M. Rivaroxaban as an alternative agent for heparin-induced thrombocytopenia. *J Clin Pharmacol*. 2020;60(10):1362–6. <https://doi.org/10.1002/jcph.1635>
51. Mirdamadi A. Dabigatran, a direct thrombin inhibitor, can be a life-saving treatment in heparin induced thrombocytopenia. *ARYA Atheroscler*. 2013;9(1):112–4. PMID: 23690810

52. Nasiripour S, Saif M, Farasatinasab M, Emami S, Amouzegar A, Basi A, Mokhtari M. Dabigatran as a treatment option for heparin-induced thrombocytopenia. *J Clin Pharmacol*. 2019;59(1):107–11. <https://doi.org/10.1002/jcph.1300>
53. Hvas AM, Favaloro EJ, Hellfritzsch M. Heparin-induced thrombocytopenia: Pathophysiology, diagnosis and treatment. *Expert Rev Hematol*. 2021;14(4):335–46. <https://doi.org/10.1080/17474086.2021.1905512>
54. Linkins LA, Warkentin TE, Pai M, Shivakumar S, Manji RA, Wells PS, et al. Rivaroxaban for treatment of suspected or confirmed heparin-induced thrombocytopenia study. *J Thromb Haemost*. 2016;14(6):1206–10. <https://doi.org/10.1111/jth.13330>
55. Carré J, Jourdi G, Gendron N, Helley D, Gaussem P, Darnige L. Recent advances in anticoagulant treatment of immune thrombosis: A focus on direct oral anticoagulants in heparin-induced thrombocytopenia and anti-phospholipid syndrome. *Int J Mol Sci*. 2021;23(1):93. <https://doi.org/10.3390/ijms23010093>
56. Colarossi G, Maffulli N, Trivellas A, Schnöring H, Hatam N, Tingart M, Migliorini F. Superior outcomes with Argatroban for heparin-induced thrombocytopenia: A Bayesian network meta-analysis. *J Clin Pharmacol*. 2021;43(4):825–38. <https://doi.org/10.1007/s11096-021-01260-z>
57. Seiler JA, Durrani AK, Ahmeti M. A case of argatroban refractory heparin induced thrombocytopenia and thrombosis. *Am Surg*. 2023;89(8):3574–5. <https://doi.org/10.1177/00031348231161690>
58. Sun Z, Lan X, Li S, Zhao H, Tang Z, Xi Y. Comparisons of argatroban to lepirudin and bivalirudin in the treatment of heparin-induced thrombocytopenia: A systematic review and meta-analysis. *Int J Hematol*. 2017;106(4):476–83. <https://doi.org/10.1007/s12185-017-2271-8>
59. Yuan SM. Heparin-induced thrombocytopenia in pediatrics following cardiopulmonary bypass. *J Coll Physicians Surg Pak*. 2019;29(10):986–92. <https://doi.org/10.29271/jcpsp.2019.10.986>
60. Hanna DJ, Torbic H, Militello M, Strnad K, Krishnan S, Hohlfelder B. Evaluation of anticoagulation with bivalirudin for heparin-induced thrombocytopenia during extracorporeal membrane oxygenation. *Int J Artif Organs*. 2022;45(8):688–94. <https://doi.org/10.1177/03913988221106225>
61. Clark RT, Johnson L, Billotti J, Foulds G, Ketels T, Heard K, Calvello Hynes E. Early outcomes of Bivalirudin therapy for thrombotic thrombocytopenia and cerebral venous sinus thrombosis after Ad26.COVS.2.S vaccination. *Ann Emerg Med*. 2021;78(4):511–4. <https://doi.org/10.1016/j.annemergmed.2021.04.035>
62. Soares Ferreira Júnior A, Boyle SH, Kuchibhatla M, Onwuemene OA. A population-based analysis on the use of therapeutic plasma exchange and intravenous immunoglobulin in heparin-induced thrombocytopenia. *Thromb Res*. 2021;201:6–14. <https://doi.org/10.1016/j.thromres.2021.02.017>
63. Rizk JG, Gupta A, Sardar P, Henry BM, Lewin JC, Lippi G, Lavie CJ. Clinical characteristics and pharmacological management of COVID-19 vaccine-induced immune thrombotic thrombocytopenia with cerebral venous sinus thrombosis: A review. *JAMA Cardiol*. 2021;6(12):1451–60. <https://doi.org/10.1001/jamacardio.2021.3444>

Вклад авторов. Все авторы подтверждают соответствие своего авторства критериям ICMJE. Наибольший вклад распределен следующим образом: С.С. Постников – концепция исследования, редактирование текста рукописи; Н.В. Теплова – концепция исследования, утверждение окончательного варианта рукописи для публикации; О.В. Гульбекова – сбор и анализ литературы, написание текста рукописи.

Authors' contributions. All the authors confirm that their authorship meets the ICMJE criteria. The most significant contributions were as follows. *Sergey S. Postnikov* conceptualised the study and edited the manuscript. *Natalia V. Teplova* conceptualised the study and approved the final version of the manuscript for publication. *Olesya V. Gulbekova* collected and analysed literature and drafted the manuscript.

ОБ АВТОРАХ / AUTHORS

Постников Сергей Сергеевич, д-р мед. наук, профессор
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8468-6959>

Теплова Наталья Вадимовна, д-р мед. наук, профессор
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4259-0945>

Гульбекова Олеся Владимировна
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7412-3180>

Поступила 22.10.2024

После доработки 17.12.2024

Принята к публикации 21.03.2025

Sergey S. Postnikov, Dr. Sci. (Med.), Professor
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8468-6959>

Natalia V. Teplova, Dr. Sci. (Med.), Professor
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4259-0945>

Olesya V. Gulbekova
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7412-3180>

Received 22 October 2024

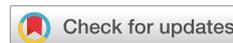
Revised 17 December 2024

Accepted 21 March 2025

УДК 615.065:616.151.5

<https://doi.org/10.30895/2312-7821-2025-13-2-161-171>

Оригинальная статья | Original article



Безопасность биологических лекарственных препаратов для лечения наследственных коагулопатий: анализ данных национальной российской базы фармаконадзора

Д.С. Фокина^{1,✉}, О.В. Жукова¹, А.Л. Хохлов²

¹ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Приволжский исследовательский медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, пл. Минина и Пожарского, д. 10/1, г. Нижний Новгород, 603005, Российская Федерация

² Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Ярославский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, ул. Революционная, д. 5, г. Ярославль, 150000, Российская Федерация

✉ Фокина Дарья Сергеевна fokina_ds@pimunn.net, dsfokina4@mail.ru

РЕЗЮМЕ

ВВЕДЕНИЕ. В связи с расширением номенклатуры и выводом на российский фармацевтический рынок новых биологических лекарственных препаратов для лечения гемофилии А, В и болезни Виллебранда возрастает важность контроля их безопасности в пострегистрационном периоде.

ЦЕЛЬ. Провести комплексную оценку информации, поступившей в российскую национальную базу фармаконадзора, о зарегистрированных в Российской Федерации нежелательных реакциях при применении биологических лекарственных препаратов для лечения гемофилии А, В и болезни Виллебранда для актуализации данных по безопасности этих лекарственных препаратов.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ. Изучена информация спонтанных сообщений, поступивших в базу данных «Фармаконадзор» автоматизированной информационной системы (АИС) Росздравнадзора в период 2019–2023 гг., о случаях развития нежелательных реакций при применении лекарственных препаратов для заместительной терапии у пациентов с различными формами гемофилии и болезнью Виллебранда.

РЕЗУЛЬТАТЫ. Выявлено 126 спонтанных сообщений о 129 нежелательных реакциях, возникших при применении биопрепаратов для лечения различных форм гемофилии и болезни Виллебранда (9 групп по анатомо-терапевтически-химической классификации). Отправителями спонтанных сообщений в основном (76,2% случаев) были фармацевтические компании, реже – медицинские организации (12,7%), территориальные органы Росздравнадзора, центры фармаконадзора, дистрибьюторы (11,1%). Наиболее часто поступали сообщения о нежелательных реакциях при использовании эмицизумаба и группы препаратов фактора свертывания крови VIII. Основные клинические проявления нежелательных реакций: гемартрозы, неэффективность лечения, кровоизлияния, кровотечения в месте введения препарата. В 34,1% случаев нежелательные реакции классифицированы как непредвиденные, основными были гемартрозы: 5 (31,3%) случаев при применении эмицизумаба, в 5 (31,3%) случаев – октокога альфа (фактор свертывания крови VIII рекомбинантный). Для лекарственного препарата с международным непатентованным наименованием эмицизумаб зафиксирован 1 случай летального исхода. Сравнение полученных данных с данными международной базы Vigibase показало, что сообщения об аналогичных нежелательных реакциях поступали для всех указанных препаратов.

ВЫВОДЫ. Безопасность биологических лекарственных препаратов для лечения гемофилии А, В и болезни Виллебранда требует постоянного контроля со стороны держателей регистрационных удостоверений,

© Д.С. Фокина, О.В. Жукова, А.Л. Хохлов, 2025

производителей лекарственных средств, регуляторных органов. Врачам, назначающим такие лекарственные препараты, необходимо отслеживать специфические геморрагические и тромботические нежелательные реакции, а также возможную неэффективность и, при необходимости, проводить своевременную коррекцию дозы и схемы лечения.

Ключевые слова: гемофилия; болезнь Виллебранда; эмицизумаб; фактор свертывания крови VIII; биологические лекарственные препараты; гемартроз; кровотечение; нежелательные реакции; безопасность лекарственных препаратов; фармаконадзор; спонтанные сообщения; VigiBase

Для цитирования: Фокина Д.С., Жукова О.В., Хохлов А.Л. Безопасность биологических лекарственных препаратов для лечения наследственных коагулопатий: анализ данных национальной российской базы фармаконадзора. *Безопасность и риск фармакотерапии*. 2025;13(2):161–171. <https://doi.org/10.30895/2312-7821-2025-13-2-161-171>

Финансирование. Работа выполнена без спонсорской поддержки.

Потенциальный конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Safety of Biological Medicinal Products for Hereditary Coagulopathies: An Analysis of the Russian Pharmacovigilance Database

Daria S. Fokina^{1,✉}, Olga V. Zhukova¹, Alexander L. Khokhlov²

¹ Privolzhsky Research Medical University,
10/1 Minin and Pozharsky Sq., Nizhny Novgorod, Russian Federation, 603950

² Yaroslavl State Medical University,
5 Revolutsionnaya St., Yaroslavl, Russian Federation, 150000

✉ Daria S. Fokina fokina_ds@pimunn.net, dsfokina4@mail.ru

ABSTRACT

INTRODUCTION. With the expanding product range and the introduction of novel biological medicinal products for haemophilia A, haemophilia B, and von Willebrand disease in the Russian pharmaceutical market, post-marketing safety surveillance becomes especially important.

AIM. This study aimed to comprehensively evaluate the data on adverse reactions (ARs) to biological medicinal products for haemophilia A, haemophilia B, and von Willebrand disease reported in the Russian Federation and submitted to the national pharmacovigilance database, with a view to updating the safety data of these medicinal products.

MATERIALS AND METHODS. The study analysed spontaneous reports of ARs to medicinal products used as substitution therapy in various types of haemophilia and von Willebrand disease. The analysis focused on spontaneous reports submitted to the Pharmacovigilance database of the Automated Information System of the Russian Federal Service for Surveillance in Healthcare (Roszdravnadzor) in 2019–2023.

RESULTS. The analysis identified 126 spontaneous reports documenting 129 ARs associated with biological medicinal products for various types of haemophilia and von Willebrand disease (9 groups of medicinal products according to the Anatomical Therapeutic Chemical (ATC) classification system). The most prolific reporters were pharmaceutical companies (76.2%), whereas healthcare institutions (12.7%) and regional offices of Roszdravnadzor, pharmacovigilance centres, and distributors (11.1%) reported ARs less often. The most frequently reported ARs occurred with emicizumab and medicinal products belonging to the coagulation factor VIII group according to the ATC classification. The most common ARs included haemarthroses, medicinal product ineffectiveness, haemorrhages, and administration site bleeding. Unexpected ARs accounted for 34.1% of cases. The majority of unexpected ARs were haemarthroses, including 5 (31.3%) cases reported with emicizumab and 5 (31.3%) cases associated with octocog alfa (recombinant human coagulation factor VIII). One death was reported with a medicinal product under the International Non-proprietary Name (INN) emicizumab. A comparison of the data obtained

in this study with the data available from the international VigiBase database identified spontaneous reports of similar ARs to all the biological medicinal products analysed.

CONCLUSIONS. Marketing authorisation holders, manufacturers, and regulatory authorities should continuously monitor the safety of biological medicinal products for the treatment of haemophilia A, haemophilia B, and von Willebrand disease. Prescribing doctors should be vigilant about the haemorrhagic and thrombotic ARs specific to these medicinal products, as well as about potential ineffectiveness, and make timely adjustments to the dose and treatment regimen if necessary.

Keywords: haemophilia; von Willebrand disease; emicizumab; coagulation factor VIII; biological medicinal products; haemarthrosis; bleeding; adverse drug reactions; drug safety; pharmacovigilance; spontaneous reports; VigiBase

For citation: Fokina D.S., Zhukova O.V., Khokhlov A.L. Safety of biological medicinal products for hereditary coagulopathies: An analysis of the Russian pharmacovigilance database. *Safety and Risk of Pharmacotherapy*. 2025;13(2):161–171. <https://doi.org/10.30895/2312-7821-2025-13-2-161-171>

Funding. The study was performed without external funding.

Disclosure. The authors declare having no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Важнейшим аспектом обеспечения безопасности фармакотерапии является раннее обнаружение и предотвращение возникновения нежелательных реакций (НР), которые являются серьезной проблемой для здравоохранения на глобальном уровне [1]. Во многих странах осложнения, связанные с применением лекарственных препаратов (ЛП), являются причиной более 10–30% от общего числа случаев госпитализации, и на лечение их последствий расходуются от 15 до 20% бюджетных средств медицинских учреждений [2, 3]. Согласно данным США и Великобритании, количество спонтанных сообщений (СС) о НР, ежегодно поступающих в регуляторные органы, достигает, соответственно, 72 и 40 на каждые 100 000 человек [4]. В России среднее число случаев сообщений о НР – 9 на 100 000 человек. У амбулаторных пациентов НР развиваются в 5–10% случаев и являются основной причиной госпитализации в 5% случаев, а среди стационарных пациентов НР встречаются в 10–20% случаев¹ [5].

В последнее время особое внимание уделяется вопросам безопасности биологических ЛП, что связано с выводом на фармацевтический рынок новых препаратов. По данным международного маркетингового агентства DBMR (Data Bridge Market Research), мировой рынок биологи-

ческих ЛП в 2021 г. оценивался в 264 млрд долларов². Биопрепараты применяются, в частности, для лечения таких орфанных заболеваний, как гемофилии А, В³ и болезнь Виллебранда⁴.

Гемофилии А и В являются наследственными заболеваниями, связанными с X-хромосомой, при которых мутация гена фактора свертывания крови VIII и фактора свертывания крови IX соответственно приводит к их дефициту. Распространенность гемофилии в целом оценивается как 1:10 000. Гемофилия А встречается чаще, чем гемофилия В, и составляет 80–85% общего числа случаев⁵. Болезнь Виллебранда – наиболее распространенная наследственная коагулопатия (встречается у 0,5–1% населения), которая проявляется снижением количества или нарушением функции фактора Виллебранда. Примерно у 70% пациентов имеет легкое клиническое течение, у остальных наблюдаются среднетяжелые или тяжелые клинические проявления геморрагического синдрома⁶.

По данным ФКУ «Федеральный центр планирования и организации лекарственного обеспечения граждан» Минздрава России в 2021 г. в Российской Федерации общее количество пациентов с гемофилией А, В и болезнью Виллебранда составляло 11 151 человек, из которых 35,9% – дети⁷. При достаточно редкой распространенности гемофилии А, В и болезни

¹ Фармакоэкономические аспекты побочных эффектов и осложнений лекарственной терапии. <https://www.clinvest.ru/jour/announcement/view/172>

² *Global Biologics Market – Industry Trends and Forecast to 2029*.

³ Гемофилия. Клинические рекомендации. Минздрав России; 2023.

⁴ Болезнь Виллебранда у взрослых. Клинические рекомендации. Минздрав России; 2018.

⁵ Гемофилия. Клинические рекомендации. Минздрав России; 2023.

⁶ Болезнь Виллебранда у взрослых. Клинические рекомендации. Минздрав России; 2018.

⁷ Максимкина ЕА. Лекарственное обеспечение пациентов, страдающих редкими (орфанными) заболеваниями, в рамках исполнения программы высокотратных нозологий (ВЗН) и деятельности фонда «Круг добра». <http://komitet2-2.km.duma.gov.ru/upload/site21/Maksimkina.pptx>

Виллебранда обеспечение пациентов необходимой терапией требует больших объемов финансирования. Так, в 2023 г. мировой рынок ЛП для лечения этой нозологии оценен DBMR в 12,16 млрд долларов, а к 2031 г. его стоимость может возрасти до 21,84 млрд долларов⁸.

Без своевременного лечения гемофилия А, В и болезнь Виллебранда могут привести к серьезному ухудшению качества жизни, инвалидности, летальному исходу⁹. Применение ЛП для лечения и профилактики этих заболеваний ассоциировано с развитием таких НР, как гиперчувствительность, анафилактические реакции, тромботические осложнения, риски развития сердечно-сосудистых заболеваний, кровоизлияний в суставы [6–8].

В Российской Федерации осуществление фармаконадзора находится под контролем органа исполнительной власти — Федеральной службы по надзору в сфере здравоохранения (Росздравнадзор). Сообщения о возникновении любых неблагоприятных последствий или неэффективности при применении ЛП поступают в базу данных «Фармаконадзор» Автоматизированной информационной системы (АИС) Росздравнадзора¹⁰. Интеграция систем фармаконадзора разных стран мира осуществляется Центром мониторинга безопасности лекарственных средств в г. Уппсала (Uppsala Monitoring Centre, UMC), Сотрудничающим центром Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ)¹¹. Сведения обо всех зарегистрированных случаях НР, собранные в национальных центрах по контролю за ЛП государств — участников программы ВОЗ по международному мониторингу безопасности лекарственных средств, поступают в международную базу данных VigiBase¹² [9].

Анализ информации о случаях возникновения НР при применении биопрепаратов для наследственных коагулопатий в России и в других странах позволит актуализировать данные по безопасности и своевременно принять необходимые меры для профилактики и миними-

зации рисков фармакотерапии этих орфанных заболеваний.

Цель работы — комплексная оценка информации, поступившей в российскую национальную базу фармаконадзора, о зарегистрированных в Российской Федерации нежелательных реакциях при применении биологических лекарственных препаратов для лечения гемофилии А, В и болезни Виллебранда для актуализации данных по безопасности этих лекарственных препаратов.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проведен ретроспективный анализ информации спонтанных сообщений (СС), поступивших в российскую национальную базу данных «Фармаконадзор» АИС Росздравнадзора в период 2019–2023 гг., о случаях развития НР при применении зарегистрированных на территории Российской Федерации ЛП для заместительной терапии у пациентов с гемофилией А, В и болезнью Виллебранда. В анализ включали биопрепараты с международными непатентованными наименованиями (МНН), указанными в Распоряжении Правительства Российской Федерации от 12.10.2019 № 2406-р¹³. Рассмотрены все СС о НР при применении этих препаратов, поступившие в базу данных в указанный период; дубликаты СС и невалидные сообщения отсутствовали.

Информацию СС о НР при применении биопрепаратов для лечения гемофилии А, В и болезни Виллебранда анализировали по годам, типу отправителя, наличию информации о НР в инструкции по медицинскому применению (ИМП) ЛП. При оценке НР определяли предвиденные или непредвиденные¹⁴. К предвиденным относили НР, которые описаны в ИМП, и их возникновение обусловлено фармакологическим действием ЛП. К непредвиденным относили НР, отсутствующие в ИМП рассматриваемых биопрепаратов. НР этого типа, как правило, выявляют только при широком клиническом использовании препаратов. Рассмотрение НР по степени тяжести, оценка сопутствующей терапии и возможного межлекарственного взаимодействия, степени досто-

⁸ <https://www.databridgemarketresearch.com/>

⁹ Гемофилия. Клинические рекомендации. Минздрав России; 2023.

Болезнь Виллебранда у взрослых. Клинические рекомендации. Минздрав России; 2018.

¹⁰ <https://roszdravnadzor.gov.ru/news/16096>

¹¹ <https://who-umc.org/>

¹² <https://vigiaccess.org/>

¹³ Распоряжение Правительства Российской Федерации от 12.10.2019 № 2406-р «Об утверждении перечня жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов, а также перечней лекарственных препаратов для медицинского применения и минимального ассортимента лекарственных препаратов, необходимых для оказания медицинской помощи».

¹⁴ Решение Совета Евразийской экономической комиссии от 03.11.2016 № 87 «Об утверждении Правил надлежащей практики фармаконадзора Евразийского экономического союза».

верности причинно-следственной связи «НР–ЛП» в задачи данного исследования не входили.

На следующем этапе проводили сравнительный анализ структуры НР, зарегистрированных на территории Российской Федерации, с данными специализированного сайта VigiAccess¹⁵ – веб-инструмента для получения обобщенных статистических сведений о НР, информация о которых поступила в международную базу данных VigiBase.

Статистическую обработку данных проводили с использованием пакета программ Microsoft Office 2010 (Excel). Качественные переменные описаны абсолютными (*n*) и относительными (%) величинами.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Всего за период 2019–2023 гг. в базу данных «Фармаконадзор» АИС Росздравнадзора поступило 126 СС о НР, возникших при приме-

нении биопрепаратов для лечения гемофилии А, В и болезни Виллебранда, которые были распределены по 9 группам анатомо-терапевтически-химической (АТХ) классификации (табл. 1). Наибольшее количество СС касалось фактора свертывания крови VIII – 56 (44,4%) и эфмороктокога альфа – 27 (21,4%).

В 2019 г. количество зарегистрированных СС было наименьшим (*n*=3), а уже в 2020 г. отмечено 52 сообщения. Всплеск заболеваемости новой коронавирусной инфекцией COVID-19 в 2020 г., вероятно, мог послужить стимулом к увеличению объема репортирования о НР у пациентов с коагулопатиями (гемофилия А, В и болезнь Виллебранда). Согласно результатам исследования Ю.А. Шатохина и соавт. (2021), при COVID-19 в первую очередь поражается свертывающая система крови, нарушается коагуляция, что может приводить к возникновению клинически значимых тромботических осложнений [10].

Таблица 1. Распределение спонтанных сообщений о нежелательных реакциях при применении лекарственных препаратов для лечения гемофилии А, В и болезни Виллебранда по году поступления в базу данных «Фармаконадзор» АИС Росздравнадзора в 2019–2023 гг.

Table 1. Breakdown of spontaneous reports of adverse reactions to medicinal products for haemophilia A, haemophilia B, and von Willebrand disease by year of submission to the Pharmacovigilance database of the Automated Information System of the Russian Federal Service for Surveillance in Healthcare in 2019–2023

Лекарственный препарат (по анатомо-терапевтически-химической классификации) <i>Medicinal product (Anatomical Therapeutic Chemical classification system)</i>	Количество сообщений, ед. (%) <i>Number of spontaneous reports, pcs (%)</i>				
	2019	2020	2021	2022	2023
Антиингибиторный коагулянтный комплекс <i>Anti-inhibitor coagulant complex</i>	–	4 (7,7)	1 (2,4)	1 (4,6)	–
Нонаког альфа <i>Nonacog alfa</i>	–	1 (1,9)	–	–	–
Фактор свертывания крови VIII <i>Coagulation factor VIII</i>	1 (33,3)	15 (28,8)	28 (68,3)	11 (50,0)	1 (12,5)
Фактор свертывания крови VIII рекомбинантный <i>Recombinant coagulation factor VIII</i>	1 (33,3)	2 (3,8)	1 (2,4)	3 (13,6)	1 (12,5)
Фактор свертывания крови VIII + фактор Виллебранда <i>Coagulation factor VIII + von Willebrand factor</i>	–	–	–	–	–
Фактор свертывания крови IX <i>Coagulation factor IX</i>	–	–	–	3 (13,6)	4 (50)
Эмицизумаб <i>Emicizumab</i>	1 (33,3)	7 (13,6)	6 (14,8)	1 (4,6)	1 (12,5)
Эптаког альфа (активированный) <i>Activated eptacog alfa</i>	–	4 (7,7)	1 (2,4)	–	–
Эфмороктоког альфа <i>Efmorococog alfa</i>	–	19 (36,5)	4 (9,7)	3 (13,6)	1 (12,5)
Итого / <i>Total</i>	3	52	41	22	8

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

Примечание. «–» – спонтанные сообщения отсутствовали.

Note. –, no spontaneous reports.

¹⁵ <https://www.vigiaccess.org/>

На следующем этапе исследования провели оценку распределения СС о возникновении НР по типу отправителя (табл. 2). Результаты анализа показали, что в 76,2% случаев отправителями СС были фармацевтические компании, в 12,7% – медицинские организации, в 11,1% – территориальные органы Росздравнадзора, центры фармаконадзора, а также дистрибьюторы.

Наибольшее число СС о НР, поступивших от фармацевтических компаний, зарегистрировано для фактора свертывания крови VIII ($n=50$), эфмороктокога альфа ($n=27$) и эмицизумаба ($n=14$). Медицинские организации подавали наибольшее число СС о НР для эптакога альфа ($n=6$), антиингибиторного антикоагулянтного комплекса ($n=5$) и фактора свертывания крови VIII ($n=5$).

На следующем этапе исследования НР были распределены на предвиденные и непредвиден-

ные. В одном СС могло быть указано несколько НР, которые развились на фоне применения ЛП для лечения различных форм гемофилии и болезни Виллебранда, общее число выявленных НР – 129.

Установлено, что 34,1% НР были непредвиденными, то есть не зафиксированы в ИМП (табл. 3). Наибольшее число непредвиденных реакций развивалось на фоне применения ЛП с МНН эмицизумаб ($n=13$, 29,5%), фактор свертывания крови VIII ($n=12$, 27,3%), фактор свертывания крови VIII рекомбинантный ($n=10$, 22,7%) и антиингибиторный коагулянтный комплекс ($n=4$, 9,1%). Для остальных ЛП, кроме фактора свертывания крови VIII + фактора Виллебранда и эптакога альфа, были выявлены только единичные случаи развития непредвиденных НР.

Таблица 2. Распределение по типу отправителя спонтанных сообщений о нежелательных реакциях при применении лекарственных препаратов для лечения гемофилии А, В и болезни Виллебранда (по данным спонтанных сообщений, поступивших в базу данных «Фармаконадзор» АИС Росздравнадзора в 2019–2023 гг.)

Table 2. Breakdown of spontaneous reports of adverse reactions to medicinal products for haemophilia A, haemophilia B, and von Willebrand disease submitted to the Pharmacovigilance database of the Automated Information System of the Russian Federal Service for Surveillance in Healthcare (Roszdravnadzor) in 2019–2023 by reporter type

Лекарственный препарат (по анатомо-терапевтическо- химической классификации) <i>Medicinal product (Anatomical Therapeutic Chemical classification system)</i>	Количество сообщений, ед. (%) <i>Number of spontaneous reports, pcs (%)</i>			
	Фармацевтические компании <i>Pharmaceutical companies</i>	Медицинские организации <i>Healthcare institutions</i>	Территориальные органы Росздравнадзора <i>Regional offices of Roszdravnadzor</i>	Другое (дистрибьюторы) <i>Other (distributors)</i>
Антиингибиторный коагулянтный комплекс <i>Anti-inhibitor coagulant complex</i>	1 (1,0)	5 (31,3)	–	–
Нонаког альфа <i>Nonacog alfa</i>	–	–	1 (10,0)	–
Фактор свертывания крови VIII <i>Coagulation factor VIII</i>	48 (50,0)	5 (31,3)	1 (10,0)	2 (50,0)
Фактор свертывания крови VIII рекомбинантный <i>Recombinant coagulation factor VIII</i>	3 (3,1)	1 (6,1)	3 (30,0)	1 (25,0)
Фактор свертывания крови VIII + фактор Виллебранда <i>Coagulation factor VIII + von Willebrand factor</i>	–	–	–	–
Фактор свертывания крови IX <i>Coagulation factor IX</i>	3 (3,1)	–	4 (40,0)	–
Эмицизумаб <i>Emicizumab</i>	14 (14,6)	–	1 (10,0)	1 (25,0)
Эптаког альфа (активированный) <i>Activated eptacog alfa</i>	–	5 (31,3)	–	–
Эфмороктоког альфа <i>Efmorococog alfa</i>	27 (28,2)	–	–	–
Итого / <i>Total</i>	96	16	10	4

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

Примечание. «–» – спонтанные сообщения отсутствовали.

Note. –, no spontaneous reports.

Поступление большого количества СС с информацией о непредвиденных НР для группы ЛП «фактор свертывания крови VIII» может быть связано с высокой частотой его применения: этот ЛП представлен 9 торговыми наименованиями, зарегистрированными в Российской Федерации¹⁶, и используется при наиболее распространенной форме гемофилии А, а также с возможными индивидуальными реакциями организма. Среди всех ЛП для лечения гемофилии А фактор свертывания крови VIII самый востребованный — по объему натурального потребления он занимает первое место среди плазматических и рекомбинантных факторов¹⁷. Эмицизумаб применяют для терапии пациентов с ингибиторной формой гемофилии А¹⁸ [11], которая не поддается эффективной терапии факторами свертывания крови VIII. Результаты

анализа данных EudraVigilance за 2021 г., проведенные М. Abbattista и соавт. (2023), показали, что при использовании с МНН эмицизумаб и группы ЛП «фактор свертывания крови VIII» наиболее часто регистрировали геморрагические и тромботические НР: для эмицизумаба они составили 232 и 24 случая, для фактора свертывания крови VIII — 275 и 9 случаев соответственно. Исследователи отметили высокий риск тромботических осложнений у пациентов с гемофилией А, особенно во время незаместительной терапии эмицизумабом. Причем частота геморрагических нежелательных явлений была ниже для эмицизумаба, чем для группы ЛП «фактор свертывания крови VIII» [12].

Для ЛП с МНН октоког альфа (входит в группу ЛП «фактор свертывания крови VIII рекомбинантный») и эмицизумаб было отмечено

Таблица 3. Структура нежелательных реакций при применении лекарственных препаратов для лечения гемофилии А, В и болезни Виллебранда (по данным спонтанных сообщений, поступивших в базу данных «Фармаконадзор» АИС Росздравнадзора в 2019–2023 гг.)

Table 3. Breakdown of adverse reactions to medicinal products for haemophilia A, haemophilia B, and von Willebrand disease by type (according to the spontaneous reports submitted to the Pharmacovigilance database of the Automated Information System of the Russian Federal Service for Surveillance in Healthcare in 2019–2023)

Лекарственный препарат (по анатомо-терапевтическо-химической классификации) <i>Medicinal product (Anatomical Therapeutic Chemical classification system)</i>	Нежелательные реакции, ед. (%) <i>Adverse reactions, pcs (%)</i>	
	Предвиденные <i>Expected</i>	Непредвиденные <i>Unexpected</i>
Антиингибиторный коагулянтный комплекс <i>Anti-inhibitor coagulant complex</i>	2 (2,4)	4 (9,1)
Нонаког альфа <i>Nonacog alfa</i>	0	1 (2,3)
Фактор свертывания крови VIII <i>Coagulation factor VIII</i>	39 (45,9)	12 (27,3)
Фактор свертывания крови VIII рекомбинантный <i>Recombinant coagulation factor VIII</i>	6 (7,0)	10 (22,7)
Фактор свертывания крови VIII + фактор Виллебранда <i>Coagulation factor VIII + von Willebrand factor</i>	0	0
Фактор свертывания крови IX <i>Coagulation factor IX</i> Эмицизумаб <i>Emicizumab</i>	4 (4,7)	3 (6,8)
Эптаког альфа (активированный) <i>Activated eptacog alfa</i>	3 (3,5)	13 (29,5)
Эфмороктоког альфа <i>Efmorococog alfa</i>	5 (5,9)	0 (0,0)
Антиингибиторный коагулянтный комплекс <i>Anti-inhibitor coagulant complex</i>	26 (30,6)	1 (2,3)
Итого / <i>Total</i>	85	44

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

Примечание. «-» — спонтанные сообщения отсутствовали.

Note. -, no spontaneous messages.

¹⁶ <https://grls.minzdrav.gov.ru>

¹⁷ <https://pharmvestnik.ru/content/articles/Farmstandart-vyshel-na-rynok-faktorov-svertyvaniya-krovi.html>

¹⁸ Гемофилия. Клинические рекомендации. Минздрав России; 2023.

наибольшее количество гемартрозов среди непредвиденных НР – по 5 случаев относительно всех зафиксированных случаев НР для каждого МНН по отдельности, что составляет по 31,3% (5/16) соответственно (табл. 4). По данным, поступившим в Vigibase, при применении октокога альфа гемартрозы развивались довольно часто – в 27,93% (2033/7285) случаев, при использовании эмицизумаба – реже, в 4,8% (275/5712) случаев.

При различных формах гемофилии и болезни Виллебранда патологические процессы в суставах вызывают поражения, обусловленные рецидивирующими гемартрозами из-за возникающих в них микрокровоизлияний. Частые кровоизлияния в крупные суставы, несущие основную опорную и двигательную функции, являются причиной развития деформирующих артрозов и анкилозов суставов, инвалидизации пациентов [13, 14]. Поэтому одной из задач терапии гемофилии является предотвращение кровоизлияний, в том числе в суставы¹⁹. То,

что гемартрозы фиксируются как НР, может быть связано как с неэффективностью данного ЛП для конкретного пациента, так и с нерациональным режимом дозирования [15].

Применение профилактической терапии у пациентов с тяжелыми и среднетяжелыми степенями гемофилии привело к значительному снижению риска кровоизлияний и развития артропатии, в отличие от лечения по требованию [16]. Контроль результативности профилактического подхода проводят по клиническим (более 2-х эпизодов спонтанных гемартрозов в год, появление признаков хронического синовита или прогрессирование артропатии, возникновение жизнеугрожающих кровотечений) и лабораторным критериям (остаточная активность фактора свертывания крови VIII перед следующим введением препарата (должна быть не ниже 1%), контроль наличия ингибитора)²⁰.

Терапия антиингибиторным коагулянтным комплексом по информации СС базы данных «Фармаконадзор» АИС Росздравнадзора была

Таблица 4. Лекарственные препараты для лечения гемофилии А, В и болезни Виллебранда, при применении которых зарегистрировано наибольшее количество непредвиденных нежелательных реакций (по данным спонтанных сообщений, поступивших в базу данных «Фармаконадзор» АИС Росздравнадзора в 2019–2023 гг.)

Table 4. Medicinal products for haemophilia A, haemophilia B, and von Willebrand disease with the highest number of unexpected adverse reactions (according to spontaneous reports submitted to the Pharmacovigilance database of the Automated Information System of the Russian Federal Service for Surveillance in Healthcare in 2019–2023)

Лекарственный препарат <i>Medicinal product</i>	Непредвиденные нежелательные реакции <i>Unexpected adverse reactions</i>	Количество случаев, ед. <i>Number of cases, pcs</i>
Антиингибиторный коагулянтный комплекс <i>Anti-inhibitor coagulant complex</i>	Неэффективность / <i>Ineffectiveness</i>	4
Октоког альфа <i>Octocog alfa</i>	Гемартроз / <i>Haemarthrosis</i>	5
	Кровоизлияния / <i>Haemorrhages</i>	2
Фактор свертывания крови VIII <i>Coagulation factor VIII</i>	Инфаркт миокарда / <i>Myocardial infarction</i>	4
	Тромбоз глубоких вен / <i>Deep vein thrombosis</i>	2
	Диплопия / <i>Diplopia</i>	1
	Кровоизлияние внутримозговое / <i>Intracranial haemorrhage</i>	1
	Простые парциальные припадки / <i>Simple partial seizures</i>	1
Эмицизумаб <i>Emicizumab</i>	Гемартроз / <i>Haemarthrosis</i>	5
	Кровотечение после и/или во время процедуры / <i>Bleeding after/during the procedure</i>	3
	Повреждение сустава / <i>Joint injury</i>	2
	Гепатит С / <i>Hepatitis C</i>	2
	Смерть / <i>Death</i>	1

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

¹⁹ Гемофилия. Клинические рекомендации. Минздрав России; 2023.

²⁰ Там же.

неэффективна в 66,7% случаев (4 из 6 НР, зафиксированных для данного МНН). В базе данных VigiBase для данного ЛП зарегистрировано 6,52% (84/1289) случаев неэффективности. Неэффективность может быть связана с индивидуальными особенностями организма пациента или с неправильно подобранной дозировкой ЛП²¹.

Для группы ЛП «фактор свертывания крови VIII» из 51 сообщения, поступившего в базу данных «Фармаконадзор» АИС Росздравнадзора, в 4 (7,9%) случаях сообщалось о развитии инфаркта, в 1 (2,0%) случае – внутримозгового кровоизлияния. По данным VigiBase среди всех НР при применении ЛП с МНН фактор свертывания крови VIII ($n=3304$) выявлено 11 (0,33%) случаев инфаркта. Данные других исследований также описывают случаи развития таких осложнений при применении препаратов для лечения наследственных коагулопатий. Так, A.D. Shapiro и соавт. (2022) обобщили сведения о распространенности кровотечений и тромботических осложнений у пациентов с различными формами гемофилии по данным 83 публикаций результатов исследований 2005–2022 гг. Показано, что у пациентов мужского пола с гемофилией на фоне проводимой фармакотерапии чаще, чем в популяции в целом, встречаются инфаркт миокарда (0,8 vs 0,3%), артериальный (12,1 vs 5,9%) и венозный (4,4 vs 1,1%) тромбозы, ишемический инсульт (4,7% vs 2,7%) [17]. В другом исследовании были проанализированы данные о НР, зафиксированных в период 2018–2022 гг., при применении фактора свертывания крови VIII в США. По полученным данным фармаконадзора определили, что доля тромботических НР среди всех НР составила 1,44% (134 из 9324) для группы ЛП «фактор свертывания крови VIII» [18].

Для зарегистрированных в базе данных «Фармаконадзор» АИС Росздравнадзора случаев возникновения гепатита С ($n=2$; 12,5%) маловероятна связь с применением ЛП эмицизумаб, биспецифичного гуманизированного моноклонального антитела на основе иммуноглобулина G4, который не является препаратом крови. Прямой зависимости возникновения гепатита С с применением ЛП эмицизумаба выявлено не было. Однако может возникнуть снижение качества жизни пациентов с таким коморбидным состоянием. По данным общенационального исследования, проведенного в 2018–2019 гг.

в Нидерландах [19], качество жизни пациентов с гемофилией, излеченных от гепатита С, при оценке с помощью опросника RAND-36 было ниже качества жизни пациентов с гемофилией, не имевших в анамнезе этого заболевания.

Для ЛП с МНН эмицизумаб зафиксирован 1 случай летального исхода, СС было передано фармацевтической компанией в базу данных «Фармаконадзор» АИС Росздравнадзора; данных о наличии или отсутствии причинно-следственной связи «НР–ЛП» от Росздравнадзора по поводу этого случая получено не было.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В результате проведенной комплексной оценки 126 СС о НР применяющихся биологических ЛП для лечения гемофилии А, В и болезни Виллебранда, поступивших в базу данных «Фармаконадзор» АИС Росздравнадзора в 2019–2023 гг., установили, что НР развивались при применении ЛП 9 МНН (по АТХ-классификации). Наибольшее количество СС касалось фактора свертывания крови VIII (44,4%) и эфмортоктога альфа (21,4%), что, вероятно, связано с наибольшей частотой применения данных ЛП. Большинство СС (76,2%) поступило от фармацевтических компаний.

Среди выявленных НР ($n=129$) непредвиденными (не указаны в ИМП) были 34,1% случая. Наибольшее количество непредвиденных НР зарегистрировано для 4 МНН ЛП: октоког альфа (гемартроз, кровоизлияние), фактор свертывания крови VIII (инфаркт миокарда, тромбоз глубоких вен и др.), эмицизумаб (гемартроз, кровотечение, повреждение сустава и др.), антиингибиторный коагулянтный комплекс (неэффективность). На данную информацию рекомендуется обратить внимание медицинским работникам, держателям регистрационных удостоверений, производителям данных биологических ЛП, представителям регуляторных органов.

Своевременное выявление проблем безопасности биопрепаратов для лечения наследственных коагулопатий, актуализация данных возможных НР в инструкциях по их медицинскому применению, экспертный анализ случаев развития НР у пациентов и принятие соответствующих мер по минимизации рисков позволят повысить эффективность и безопасность проводимой терапии.

²¹ Там же.

Литература / References

- Зырянов СК, Затолочина КЭ, Казаков АС. Актуальные вопросы обеспечения безопасности пациентов: роль фармаконадзора. *Общественное здоровье*. 2022;2(3):25–34. Zuryanov SK, Zatolochina KE, Kazakov AS. Current patient safety issues: The role of pharmacovigilance. *Public Health*. 2022;2(3):25–34 (In Russ.). <https://doi.org/10.21045/2782-1676-2021-2-3-25-34>
- Tajani BB, Maheswari E, Maka VV, Nair AS. Adverse drug reactions and drug-related problems with supportive care medications among the oncological population. *Discov Oncol*. 2024;15(1):416. <https://doi.org/10.1007/s12672-024-01300-w>
- Qing-ping S, Xiao-dong J, Feng D, Yan L, Mei-ling Y, Jin-xiu Z, Shu-qiang Z. Consequences, measurement, and evaluation of the costs associated with adverse drug reactions among hospitalized patients in China. *BMC Health Serv Res*. 2014;14:73. <https://doi.org/10.1186/1472-6963-14-73>
- Таубэ АА. Управление и экономика фармации надлежущая практика фармаконадзора в медицинских организациях. *Вопросы обеспечения качества лекарственных средств*. 2022;(2):35–42. Taube AA. Pharmacy management and economics good pharmacovigilance practice in medical organizations. *Journal of Pharmaceuticals Quality Assurance Issues*. 2022;(2):35–42 (In Russ.). <https://doi.org/10.34907/JPAI.2022.55.18.005>
- Асецкая 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, Zuryanov 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>
- Авдеева ЖИ, Солдатов АА, Бондарев ВП, Мосягин ВД, Меркулов ВА. Лекарственные препараты фактора VIII, актуальные вопросы разработки, клинического исследования и применения (часть 2). *БИОпрепараты. Профилактика, диагностика, лечение*. 2021;21(2):97–107. Avdeeva Zhi, Soldatov AA, Bondarev VP, Mosyagin VD, Merkulov VA. Factor VIII products: Key aspects of development, clinical research and use (part 2). *BIOpreparations. Prevention, Diagnosis, Treatment*. 2021;21(2):97–107 (In Russ.). <https://doi.org/10.30895/2221-996X-2021-21-2-97-107>
- Günyel B, Bulakçı M, Başkent G, Ünüvar A. The Health-related quality of life scores and joint health in children and young adults with hemophilia. *Turk J Pediatr*. 2024;66(6):737–45. <https://doi.org/10.24953/turkijpediatr.2024.5195>
- Camelo RM, Caram-Deelder C, Duarte BP, Moura MCB, Costa NCM, Costa IM, et al. Cardiovascular risk scores among asymptomatic adults with haemophilia. *Arq Bras Cardiol*. 2023;120(9):e20230004. <https://doi.org/10.36660/abc.20230004>
- 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>
- Шатохин ЮВ, Снежко ИВ, Рябикина ЕВ. Нарушение гемостаза при коронавирусной инфекции. *Южно-Российский журнал терапевтической практики*. 2021;2(2):6–15. Shatohin YuV, Snezhko IV, Ryabikina EV. Violation of hemostasis in coronavirus infection. *South Russian Journal of Therapeutic Practice*. 2021;2(2):6–15 (In Russ.). <https://doi.org/10.21886/2712-8156-2021-2-2-6-15>
- Андреева ТА, Жарков ПА, Зозуля НИ, Зоренко ВЮ, Константинова ВН, Лебедев ВВ и др. Методические рекомендации по ведению больных гемофилией А, получающих эмицизумаб. *Гематология и трансфузиология*. 2022;67(2):267–80. Andreeva TA, Zharkov PA, Zozulya NI, Zorenko VYu, Konstantinova VN, Lebedev VV, et al. Management of patients with hemophilia A on emicizumab prophylactic treatment: Recommendation from Russian experts. *Russian Journal of Hematology and Transfusiology*. 2022;67(2):267–80 (In Russ.). <https://doi.org/10.35754/0234-5730-2022-67-2-267-280>
- Abbattista M, Ciavarella A, Noone D, Peyvandi F. Hemorrhagic and thrombotic adverse events associated with emicizumab and extended half-life factor VIII replacement drugs: EudraVigilance data of 2021. *J Thromb Haemost*. 2023;21(3):546–52. <https://doi.org/10.1016/j.jth.2023.01.010>
- Gualtierotti R, Solimeno LP, Peyvandi F. Hemophilic arthropathy: Current knowledge and future perspectives. *J Thromb Haemost*. 2021;19(9):2112–21. <https://doi.org/10.1111/jth.15444>
- Ghosh S, Tory SS, Nazneen H, Farhad N, Islam S, Hasan MJ, Biswas AR. Functional evaluation of joint in moderate to severe hemophilia patients treated with on-demand factor replacement: Insights from a single hemophilia treatment center in Bangladesh. *Egypt J Intern Med*. 2024;36:94. <https://doi.org/10.1186/s43162-024-00359-9>
- Зозуля НИ, Васильева СА, Меликян АЛ, Кохно АВ, Профилактика, диагностика и лечение геморрагических осложнений при гематологических заболеваниях. В кн.: Паровичникова ЕН, Галстян ГМ, ред. *Сопроводительная терапия при лечении заболеваний системы крови*. М.: Издательский дом «Практика»; 2024. С. 145–56. Zozulya NI, Vasilieva SA, Melikyan AL, Kokhno AV, Prevention, diagnosis and treatment of hemorrhagic complications in hematological diseases. In: Parovichnikova EN, Galstyan GM, eds. *Concomitant therapy in the treatment of diseases of the blood system*. Moscow: Publishing House "Praktika"; 2024. P. 145–56 (In Russ.).
- Войцеховский ВВ, Заболотских ТВ, Шаранда ТВ, Есенина ТВ, Батурская ИП, Филатова ЕА и др. Применение препарата «Адвейт» для лечения больных гемофилией А. *Бюллетень физиологии и патологии дыхания*. 2020;(77):77–86. Voytsekhovskiy VV, Zabolotskikh TV, Sharanda TV, Esenina TV, Baturskaya IP, Filatova EA, et al. Application of Advate® for the treatment of patients with hemophilia A. *Bulletin Physiology and Pathology of Respiration*. 2020;(77):77–86 (In Russ.). <https://doi.org/10.36604/1998-5029-2020-77-77-86>
- Shapiro AD, Hardesty BM, Peyvandi F, Iorio A. Prevalence of selected bleeding and thrombotic events in persons with hemophilia versus the general population: A scoping review. *Res Pract Thromb Haemost*. 2022;7(1):100007. <https://doi.org/10.1016/j.rpth.2022.100007>
- Cho H, Yoo KY, Shin JY, Lee EK, Choi B. Comparison of thrombotic adverse events in patients treated with factor VIII products and emicizumab using the 2018–2022 US Food and Drug Administration Adverse Event Reporting System data. *J Thromb Haemost*. 2024;22(6):1640–8. <https://doi.org/10.1016/j.jth.2024.02.009>
- Isfordink CJ, Gouw SC, van Balen EC, Hassan S, Beckers EAM, van der Bom JG, et al. Hepatitis C virus in hemophilia: Health-related quality of life after successful treatment in the sixth hemophilia in the Netherlands study. *Res Pract Thromb Haemost*. 2021;5(8):e12616. <https://doi.org/10.1002/rth2.12616>

Вклад авторов. Все авторы подтверждают соответствие своего авторства критериям ICMJE. Наибольший вклад распределен следующим образом: Д.С. Фокина — концепция и дизайн исследования, сбор, анализ информации спонтанных сообщений, интерпретация полученных результатов, написание текста рукописи; О.В. Жукова — концепция и дизайн

Authors' contributions. All the authors confirm that they meet the ICMJE criteria for authorship. The most significant contributions were as follows. Daria S. Fokina conceptualised and designed the study; collected, analysed, and interpreted the information from spontaneous reports of adverse reactions; and drafted the manuscript. Olga V. Zhukova conceptualised and

исследования, написание текста рукописи, утверждение окончательного варианта рукописи для публикации; *А.Л. Хохлов* – редактирование текста рукописи, утверждение окончательного варианта рукописи для публикации.

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

designed the study, drafted the manuscript, and approved the final version of the manuscript for publication. *Alexander L. Khokhlov* edited the manuscript and approved the final version for publication.

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 was exempt from ethics approval.

ОБ АВТОРАХ / AUTORS

Фокина Дарья Сергеевна

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3937-7617>

Жукова Ольга Вячеславовна, д-р фарм. наук, доцент

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6454-1346>

Хохлов Александр Леонидович, академик РАН, д-р мед. наук, профессор

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0032-0341>

Поступила 20.11.2024

После доработки 28.02.2025

Принята к публикации 21.03.2025

Daria S. Fokina

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3937-7617>

Olga V. Zhukova, Dr. Sci. (Pharm), Associate Professor

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6454-1346>

Alexander L. Khokhlov, Academician of the Russian Academy of Sciences, Dr. Sci. (Med.), Professor

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0032-0341>

Received 20 November 2024

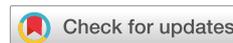
Revised 28 February 2025

Accepted 21 March 2025

УДК 615.28:615.065

<https://doi.org/10.30895/2312-7821-2025-458>

Оригинальная статья | Original article



Влияние потенциально гепатотоксичных препаратов на активность аланиновой трансаминазы у пациентов с COVID-19: исследование «случай–контроль»

В.И. Петров, А.Ю. Рязанова[✉], Н.С. Токарева

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

✉ Рязанова Анастасия Юрьевна anastasiya.ryazanova@volgmed.ru

РЕЗЮМЕ

ВВЕДЕНИЕ. Повышение активности печеночных ферментов часто встречается у пациентов с COVID-19. Разработка индивидуального подбора лекарственных препаратов с целью снижения риска гепатотоксичности требует изучения роли лекарственной терапии в развитии нарушений функции печени у пациентов с COVID-19.

ЦЕЛЬ. Выявить наличие и степень выраженности связи между повышением активности аланиновой трансаминазы (АЛТ) и применением потенциально гепатотоксичных препаратов у госпитализированных пациентов с COVID-19 для дифференцированного выбора препаратов с учетом меньшего риска гепатотоксичности в практическом здравоохранении.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ. Проанализированы 1296 медицинских карт пациентов, госпитализированных в инфекционный госпиталь Волгоградской области с диагнозом COVID-19 в 2020–2022 гг. Исследование «случай–контроль» выполнено с использованием метода подбора пар пациентов, идентичных по полу, возрасту, степени тяжести и исходу COVID-19. Среди пациентов с исходной активностью АЛТ <1 или 2 верхней границы нормы (ВГН) отбирали тех, у кого на протяжении всей госпитализации наблюдали повышение активности АЛТ ≥ 2 , 3 и 5 ВГН (группы «случай») и пациентов с активностью АЛТ <2 ВГН (группы «контроль»).

РЕЗУЛЬТАТЫ. Шанс обнаружения приема 3 или более лекарственных средств высокого риска лекарственного повреждения печени (ЛС ВР ЛПП) был значимо выше во всех группах «случай» по сравнению с контролем (отношение шансов (ОШ) 2,38 (1,54–3,67), $p < 0,001$ для ≥ 3 ЛС ВР ЛПП и повышения активности АЛТ >2 ВГН при исходной <1 ВГН, 195 пар; ОШ 2,59 (1,48–4,53), $p < 0,001$ для ≥ 3 ЛС ВР ЛПП и повышения активности АЛТ >3 ВГН при исходной <1 ВГН, 115 пар). Прием отдельных ЛС также значимо увеличивал риск повышения активности АЛТ >2 ВГН при исходной <1 ВГН (ремдесивир ОШ 4,38 (2,98–6,42), $p < 0,001$; олокизумаб ОШ 7,83 (3,35–18,32), $p < 0,001$; левилимаб ОШ 3,0 (1,19–7,56), $p = 0,014$) и риск повышения активности АЛТ >3 ВГН при исходной <2 ВГН (ремдесивир ОШ 2,0 (1,21–3,30), $p = 0,006$; олокизумаб ОШ 3,94 (2,35–6,62), $p < 0,001$; левилимаб ОШ 2,67 (1,24–5,74), $p = 0,009$).

ВЫВОДЫ. Выявлена статистически значимая связь между повышением активности АЛТ и применением нескольких гепатотоксичных ЛС у госпитализированных пациентов с COVID-19. Необходимы проведение дальнейших исследований безопасности ЛС, применяемых для лечения COVID-19, и разработка мер по раннему выявлению и профилактике ЛПП.

Ключевые слова: лекарственные поражения печени; аланиновая трансаминаза; шкала RUCAM; COVID-19; исследование «случай–контроль»; метод подбора пар; фавипиравир; ремдесивир; тоцилизумаб; олокизумаб; левилимаб; омега-3

© В.И. Петров, А.Ю. Рязанова, Н.С. Токарева, 2025

Для цитирования: Петров В.И., Рязанова А.Ю., Токарева Н.С. Влияние потенциально гепатотоксичных препаратов на активность аланиновой трансаминазы у пациентов с COVID-19: исследование «случай–контроль». *Безопасность и риск фармакотерапии*. 2025;13(2):172–183. <https://doi.org/10.30895/2312-7821-2025-458>

Финансирование. Работа выполнена без спонсорской поддержки.

Потенциальный конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

The Effect of Potentially Hepatotoxic Medicinal Products on Alanine Transaminase Levels in COVID-19 Patients: A Case–Control Study

Vladimir I. Petrov, Anastasia Yu. Ryazanova✉, Natalia S. Tokareva

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

✉ Anastasia Yu. Ryazanova anastasiya.ryazanova@volgmed.ru

ABSTRACT

INTRODUCTION. Elevated liver enzyme levels are common in patients with COVID-19. Personalised prescribing to reduce the risk of hepatotoxicity requires studying the role of pharmacotherapy in the development of liver dysfunction in COVID-19 patients.

AIM. This study aimed to identify the presence and strength of the relationship between an increase in alanine transaminase (ALT) levels and the use of potentially hepatotoxic medicinal products in hospitalised patients with COVID-19 to provide practising clinicians with a case-specific approach for selecting medicinal products with a lower risk of hepatotoxicity.

MATERIALS AND METHODS. The authors analysed 1,296 medical records of COVID-19 patients who had been admitted to a Volgograd Region hospital for infectious diseases in 2020–2022. A case-control study was performed using the pair-matched case–control method, with pairs of patients matched by their sex, age, and COVID-19 severity and outcomes. The authors identified the medical records of COVID-19 patients with baseline alanine transaminase (ALT) levels <1 or 2 times the upper limit of the normal range (ULN) and selected the medical records of the patients who had been having elevated ALT levels ≥ 2 , 3, and 5 ULN (cases) or ALT levels <2 ULN (controls) throughout their hospital stay.

RESULTS. There was a significantly higher likelihood of detecting the use of ≥ 3 medicinal products associated with a high risk of drug-induced liver injury (DILI) in the medical records of all case groups than in those of the controls (odds ratio (OR)=2.38 (1.54–3.67), $p < 0.001$, for detecting the use of ≥ 3 high-risk medicinal products and an increase in ALT levels from <1 ULN at baseline to >2 ULN, 195 pairs; OR=2.59 (1.48–4.53), $p < 0.001$, for detecting the use of ≥ 3 high-risk medicinal products and an increase in ALT levels from <1 ULN at baseline to >3 ULN, 115 pairs). Certain medicinal products were associated with a significant increase in the risk of ALT rising to levels >2 ULN in patients with baseline levels <1 ULN (remdesivir: OR=4.38 (2.98–6.42), $p < 0.001$; olokizumab: OR=7.83 (3.35–18.32), $p < 0.001$; and levilimab: OR=3.0 (1.19–7.56), $p = 0.014$) and levels >3 ULN in patients with baseline levels <2 ULN (remdesivir: OR=2.0 (1.21–3.30), $p = 0.006$; olokizumab: OR=3.94 (2.35–6.62), $p < 0.001$; and levilimab: OR=2.67 (1.24–5.74), $p = 0.009$).

CONCLUSIONS. According to this study, there is a statistically significant association between elevated ALT levels in hospitalised COVID-19 patients and the use of several hepatotoxic medicines. Further studies are required to assess the safety of medicines used to treat COVID-19. It is also necessary to develop methods for the early detection and prevention of DILI.

Keywords: drug-induced liver injury; RUCAM scale; COVID-19; matched case–control study, alanine transaminase; favipiravir; remdesivir; tocilizumab; olokizumab; levilimab; omeprazole

For citation: Petrov V.I., Ryazanova A.Yu., Tokareva N.S. The effect of potentially hepatotoxic medicinal products on alanine transaminase levels in COVID-19 patients: A case-control study. *Safety and Risk of Pharmacotherapy*. 2025;13(2):172–183. <https://doi.org/10.30895/2312-7821-2025-458>

Funding. The study was performed without external funding.

Disclosure. The authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Лекарственная гепатотоксичность является одной из ведущих причин отзыва лекарственных препаратов на пострегистрационном этапе [1]. Информация о поражении печени, вызванном лекарственными средствами (ЛС), в большинстве случаев получена из отдельных сообщений, и количественная оценка риска отсутствует [2]. Наиболее часто среди нежелательных реакций со стороны печени в отчетах о безопасности ЛС встречается повышение активности аланиновой трансаминазы (АЛТ). Изменение активности других печеночных ферментов, развитие гепатита, острой печеночной недостаточности встречаются реже¹. Результаты анализа некоторых баз данных о безопасности ЛС свидетельствуют о том, что, хотя изолированное повышение активности АЛТ не является надежным признаком тяжелого повреждения печени, повышение активности трансаминаз в сочетании с симптомами гепатита или желтухи может быть предиктором повышенного риска острой печеночной недостаточности [3]. Сывороточная АЛТ является одним из наиболее часто запрашиваемых биохимических тестов в клинической практике и неотъемлемой частью диагностики и лечения пациентов как с заболеваниями печени, так и без них. Более того, повышенный уровень АЛТ позволяет прогнозировать смертность независимо от заболевания печени в общей популяции [4, 5].

Истинная распространенность лекарственных поражений печени (ЛПП) остается неизвестной, и в клинической практике данный диагноз формулируется редко. Это может быть связано с нежеланием врачей документировать ятрогенные заболевания, с применением нескольких потенциально гепатотоксичных ЛС, неверной трактовкой весьма разнообразной симптоматики и сложностями с выявлением причинно-следственной связи между применением конкрет-

ного ЛС и поражением печени². Предложенная в 1993 г. и модифицированная в 2016 г. шкала CIOMS/RUCAM³ учитывает клинические данные, имеющиеся в литературе сведения о гепатотоксичности подозреваемого ЛС, эффект при повторном назначении ЛС. Шкала RUCAM до сих пор является наиболее используемым в мире инструментом для диагностики ЛПП в эпидемиологических исследованиях, отчетах о клинических случаях и сериях случаев [6].

Ограничения применения шкалы RUCAM связаны с очевидными условиями получения высокого балла вероятной и высоковероятной связи между приемом ЛС и развитием ЛПП, а именно с наличием данных о снижении активности печеночных ферментов после отмены ЛС и повышении их активности при повторном применении, которые не всегда возможно получить в реальной клинической практике и что требует долгосрочного контакта с пациентом [7]. Кроме того, основанием для применения шкалы RUCAM является повышение активности АЛТ выше 5 верхних границ нормы (ВГН) и/или щелочной фосфатазы выше 2 ВГН, в то время как согласно клиническим рекомендациям⁴ легкие варианты ЛПП могут проявляться повышением активности АЛТ ≥ 2 ВГН.

Существенные трудности возникают при диагностике ЛПП у пациентов с хроническими заболеваниями печени, особенно с вирусными гепатитами и неалкогольной жировой болезнью печени [8, 9], а в последнее время и у пациентов при COVID-19 [10]. Пандемия COVID-19 подняла вопрос о безопасности новых противовирусных и биологических средств, разработанных и внедренных в клиническую практику после ускоренной процедуры регистрации, а также ЛС, применяемых off-label (по показаниям, не указанным в инструкции по медицинскому применению лекарственного препарата). Повышение активности печеночных ферментов часто встречается

¹ <https://www.vigiaccess.org/>

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

³ Council for International Organizations of Medical Sciences (CIOMS) scale, Roussel Uclaf Causality Assessment Method (RUCAM) – Шкала Совета международных организаций медицинских наук (CIOMS), метод оценки достоверности причинно-следственной связи компании Roussel Uclaf.

⁴ Лекарственные поражения печени (ЛПП) у взрослых. Клинические рекомендации. Минздрав России; 2022.

у пациентов, госпитализированных с COVID-19, и может быть вызвано репликацией вируса SARS-CoV-2 в печени, гипоксемией, полиорганной недостаточностью и цитокиновым штормом при тяжелом течении COVID-19, а также может быть связано с действием ЛС [11–13].

Рассматривая ЛС в качестве предполагаемой причины повреждения печени, R. Teschke и соавт. [14] провели поиск случаев ЛПП у пациентов с COVID-19. Авторами выявлено 996 опубликованных в 2020–2021 гг. описаний случаев предполагаемого ЛПП у пациентов с COVID-19, наиболее часто вызванных противовирусными препаратами. Частота регистрации ЛПП у пациентов с COVID-19, вызванных генно-инженерными биологическими препаратами (ГИБП), такими как тоцилизумаб, ниже по сравнению с частотой случаев при применении противовирусных ЛС. Однако из 8 случаев ЛПП, вызванных тоцилизумабом, которые были описаны в начале пандемии, в 2 потребовалась трансплантация печени [15]. Не следует забывать и о возможной гепатотоксичности парацетамола и нестероидных противовоспалительных средств, а также антибактериальных ЛС, часто применяемых у пациентов с COVID-19 [16].

Цель работы – выявить наличие и степень выраженности связи между повышением активности АЛТ и применением потенциально гепатотоксичных лекарственных препаратов у госпитализированных пациентов с COVID-19 для дифференцированного выбора препаратов с учетом меньшего риска гепатотоксичности в практическом здравоохранении.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Для анализа отобраны медицинские карты пациентов, госпитализированных в инфекционный госпиталь Волгоградской области с диагнозом COVID-19 в сентябре 2020 г. (252 медицинские карты), марте, сентябре 2021 г. (432 медицинские карты), марте, сентябре и ноябре 2022 г. (612 медицинских карт), у которых имелись данные об активности АЛТ исходно и на 5-е или последующие сутки пребывания в стационаре. Определение активности АЛТ проводилось энзиматическим кинетическим методом на анализаторе биохимическом автоматическом DIRUI CS-400 (Dirui Industrial Co., Ltd). Проведение исследования было одобрено на заседании локального комитета по этике ВолгГМУ (протокол № 2021/085 от 24.12.2021).

Критерии включения: возраст старше 18 лет; информированное согласие на использование и публикацию персональной медицинской информации в научных целях, подписанное в день госпитализации; подтвержденный диагноз COVID-19; нахождение на стационарном лечении не менее 5 сут.

Критерии невключения: исходная активность АЛТ выше 2 ВГН, исходная активность АСТ выше 2 ВГН, общий билирубин при поступлении выше 1 ВГН, диагноз хронического заболевания печени (вирусный гепатит, цирроз, новообразование печени, синдром Жильбера) по данным медицинских карт.

Критерии исключения: отсутствие данных об активности АЛТ на 5 и/или последующие сутки пребывания пациента в стационаре.

Повышение активности АЛТ >1 ВГН (42 Ед/л для мужчин, 30 Ед/л для женщин [3]) при поступлении в стационар наблюдалось у 670/1296 (51,7%) пациентов с COVID-19, ≥2 ВГН – у 145/1296 (11,2%). Среди пациентов с исходной активностью АЛТ <1 ВГН проводили поиск пациентов с повышением активности АЛТ ≥2 и 3 ВГН на 5-е или последующие сутки от начала фармакотерапии и пациентов, у которых активность АЛТ не превышала 2 ВГН на протяжении всей госпитализации. Среди пациентов с исходной активностью АЛТ <2 ВГН проводили поиск пациентов с повышением активности АЛТ ≥3 и 5 ВГН на 5-е или последующие сутки от начала фармакотерапии и пациентов, у которых активность АЛТ не превышала 2 ВГН. Для каждого пациента с повышением активности АЛТ («случай») подбирали пару среди пациентов, у которых активность АЛТ не превышала 2 ВГН на протяжении всей госпитализации («контроль»), совпадающую со случаем по полу, возрасту (±2 г.), степени поражения легких (нет / 0–1 / 3–4 степени по данным компьютерной томографии (КТ) или рентгенографии (РГ) легких) и исходу (выздоровел/умер). При наличии нескольких пар «случай» и «контроль», совпадающих по всем параметрам, пары подбирались случайным образом. Для пациентов с повышением активности АЛТ ≥5 ВГН рассчитывали баллы по обновленной шкале RUCAM [7].

Для всех препаратов, назначенных пациентам в стационаре, проводили поиск информации о способности вызывать ЛПП в отечественных и зарубежных базах данных⁵. Среди потенциально гепатотоксичных препаратов выделяли

⁵ Государственный реестр лекарственных средств. <https://grls.rosminzdrav.ru/>
LiverTox. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK547852/>

ЛС с высоким риском развития ЛПП (ВР ЛПП), при назначении которых повышение активности трансаминаз наблюдается более чем у 0,1% пациентов, и ЛС с возможным ЛПП, при назначении которых повышение активности трансаминаз наблюдается менее чем у 0,1% пациентов. Дизайн исследования представлен на рисунке 1.

Методом подбора в зависимости от исходного уровня и динамики активности АЛТ было сформировано от 93 до 240 пар пациентов, идентичных по полу, возрасту и степени тяже-

сти COVID-19 (рис. 1). Степень поражения легких и исход заболевания были обязательными критериями для подбора пары, в результате чего последующий анализ не выявил статистической разницы между сформированными группами таких параметров, как уровень С-реактивного белка, креатинина, лейкоцитов, параметров коагулограммы (табл. 1, опубликована на сайте журнала⁶).

Статистическую обработку результатов исследования проводили с помощью программ

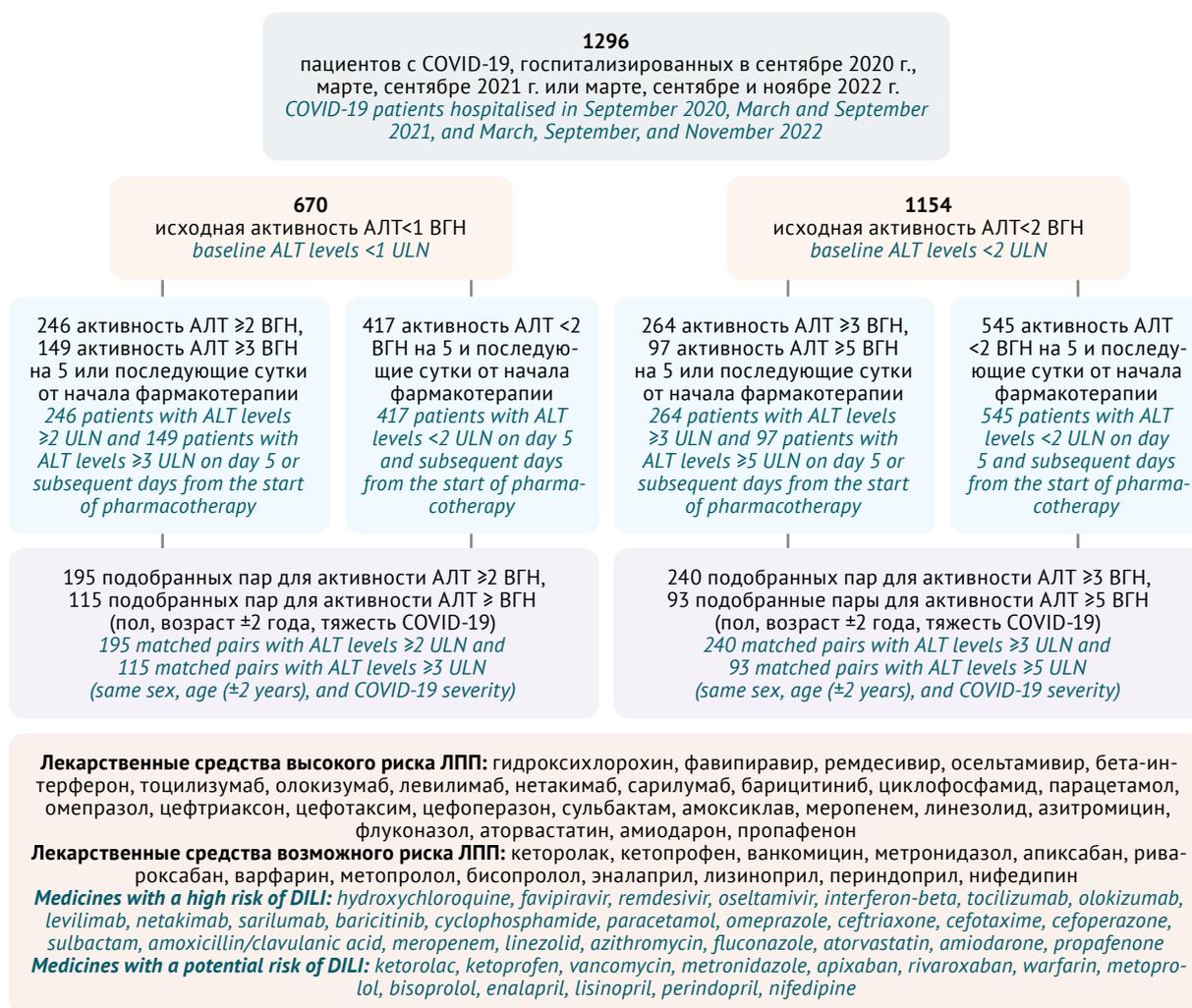


Рисунок подготовлен авторами по собственным данным / The figure is prepared by the authors using their own data

Рис. 1. Дизайн исследования. АЛТ — аланиновая трансаминаза; ВГН — верхняя граница нормы; ЛПП — лекарственное повреждение печени

Fig. 1. Study design. ALT, alanine transaminase; ULN, upper limit of the normal range; DILI, drug-induced liver injury

VigiBase. <https://www.vigiaccess.org/>

EudraVigilance. <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/research-development/pharmacovigilance/eudravigilance>

⁶ <https://doi.org/10.30895/2312-7821-2025-13-1-tab11>

Excel и Epi Info⁷. Количественные признаки описывали в виде среднего арифметического (M) \pm стандартное отклонение (σ), качественные — с помощью абсолютных значений и долей (%). Для проверки статистической значимости различий между исследуемыми группами использовали критерий Стьюдента для количественных переменных и критерий Мак-Немара для качественных, уровень значимости $p < 0,05$. Связь между повышением активности АЛТ и приемом ЛС определяли на основании отношения шансов (ОШ) и 95% доверительного интервала. При количестве дискордантных пар («+ -» и «- +») менее 20 ОШ не указывали [17].

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Среди пациентов с исходной активностью АЛТ < 1 ВГН повышение активности АЛТ ≥ 2 ВГН на фоне проводимой фармакотерапии в подобранных парах в 164/195 (84,1%) случаях сопровождалось повышением активности АСТ ≥ 1 ВГН и в 26/195 (13,3%) незначительным повышением уровня общего билирубина в сыворотке крови (табл. 1). Соотношение активности АСТ/АЛТ (коэффициент де Ритиса) варьировало от 0,2 до 2,6 и было ниже 1,0 у 175/195 (89,7%) пациентов.

Повышение активности АЛТ ≥ 3 ВГН у пациентов с исходной активностью АЛТ < 2 ВГН в 225/240 (93,8%) случаях сопровождалось повышением активности АСТ ≥ 1 ВГН и в 25/240 (10,4%) незначительным повышением уровня общего билирубина. Соотношение АСТ/АЛТ варьировало от 0,1 до 2,6 и было ниже 1,0 у 224/240 (93,3%) пациентов.

Определение активности щелочной фосфатазы и гамма-глутамилтрансферазы (ГГТ) проводилось редко. Повышение активности щелочной фосфатазы > 1 ВГН наблюдалось у 9/1296 пациентов (0,7%), из них у 2 пациентов > 2 ВГН. В обоих случаях у пациентов ранее был поставлен диагноз хронического заболевания печени и они были исключены из анализа на 1 этапе. Повышение активности ГГТ > 1 ВГН наблюдалось у 8/1296 (0,6%) в сочетании с исходным повышением активности АЛТ.

Среди ЛС, назначенных пациентам, 25 препаратов были способны вызывать повышение активности АЛТ более чем у 0,1% пациентов (ЛП ВР

ЛПП) и 13 препаратов вызывали повышение активности АЛТ менее чем в 0,1% случаев (возможное ЛПП) по данным отчетов о безопасности ЛС⁸ (рис. 1). Всем пациентам при поступлении в стационар назначался хотя бы один препарат ВР ЛПП. Пациенты групп «случай» получали в среднем больше ЛС ВР ЛПП и ЛС высокого и возможного риска развития ЛПП (далее ЛС ЛПП), чем пациенты группы «контроль» (табл. 1, опубликована на сайте журнала⁹). Была выявлена статистически значимая связь между повышением активности АЛТ и шансом одновременного приема нескольких ЛС ВР ЛПП и ЛС ЛПП (табл. 2, 3).

Частота назначений 10 ЛС ВР ЛПП была достаточна для определения отношения шансов применения отдельного ЛС в группах «случай» и «контроль», в то время как другие ЛС ЛПП назначались редко и не могли сформировать ≥ 20 дискордантных пар для расчета ОШ. Так, гидроксихлорохин, например, получали 4–6 пациентов групп «случай» и 2–4 пациента в группах «контроль», тоцилизумаб был назначен 4–5 пациентам групп «случай» и 2–4 пациентам групп «контроль». Омепразол получали почти все пациенты, в связи с чем выявить связь между повышением активности АЛТ и приемом омепразола не представлялось возможным, как и в случаях ЛС, назначаемых редко. Два противовирусных препарата, фавипиравир и ремдесивир, назначались достаточно часто у пациентов из учаемых групп, при этом для ремдесивира была выявлена значимая связь между его приемом и повышением активности АЛТ. Шанс применения олокизумаба и левилимаба был значимо выше в некоторых группах «случай».

Среди пациентов с повышением активности АЛТ на 5-е и последующие сутки от начала применения потенциально гепатотоксичных ЛС максимальное количество баллов по шкале RUCAM (рекомендована для использования в качестве полуколичественной системы оценки у пациентов с подозрением на ЛПП для оценки возможного ЛПП при приеме конкретного лекарственного препарата)¹⁰ было возможно у пациентов старше 55 лет, у которых после отмены гепатотоксичного ЛС наблюдалось снижение активности АЛТ на $\geq 50\%$ от пикового значения в течение 8 сут (табл. 4). Все пациенты получали не одно потенциально гепатотоксичное ЛС,

⁷ Статистическое программное обеспечение для эпидемиологии, разработанное Центрами по контролю и профилактике заболеваний США. <https://www.cdc.gov/epiinfo/index.html>

⁸ <https://grls.rosminzdrav.ru/Default.aspx>

⁹ <https://doi.org/10.30895/2312-7821-2025-13-1-tabl1>

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

Таблица 2. Оценка шансов повышения активности аланиновой трансаминазы при исходном значении <1 верхней границы нормы в зависимости от применения потенциально гепатотоксичных препаратов у госпитализированных пациентов с COVID-19

Table 2. Estimation of the odds ratio for an increase in alanine transaminase levels from <1 times the upper limit of the normal range at baseline with the use of potentially hepatotoxic medicinal products in hospitalised patients with COVID-19

Фактор риска <i>Risk factor</i>	Повышение активности АЛТ ≥2 ВГН при исходной <1 ВГН <i>Elevated ALT levels ≥2 ULN with baseline ALT levels <1 ULN</i>						Повышение активности АЛТ ≥3 ВГН при исходной <1 ВГН <i>Elevated ALT levels ≥3 ULN with baseline ALT levels <1 ULN</i>									
	Количество пар, подверженных (+, «случай») и не подверженных (-, «контроль») фактору риска <i>Number of pairs exposed (+, cases) and not exposed (-, controls) to the risk factor</i>			ОШ <i>OR</i>	95% ДИ, нижняя граница 95% CI, <i>lower limit</i>	95% ДИ, верхняя граница 95% CI, <i>upper limit</i>	p	Количество пар, подверженных (+, «случай») и не подверженных (-, «контроль») фактору риска <i>Number of pairs exposed (+, cases) and not exposed (-, controls) to the risk factor</i>			ОШ <i>OR</i>	95% ДИ, нижняя граница 95% CI, <i>lower limit</i>	95% ДИ, верхняя граница 95% CI, <i>upper limit</i>	p		
	+	-	+					-	+	-					+	-
≥3 ЛС ВР ЛПП / HR DILI inducers	70	69	29	27	2,379	1,542	3,671	<0,001	42	44	17	12	2,588	1,478	4,530	<0,001
≥4 ЛС ВР ЛПП / HR DILI inducers	16	49	24	106	2,042	1,253	3,327	0,003	10	33	16	56	2,063	1,140	3,747	0,015
≥5 ЛС ВР ЛПП / HR DILI inducers	0	18	8	169	2,250	0,978	5,175	0,0499	0	13	5	97	2,600	0,927	7,293	0,059
≥3 ЛС ЛПП / all DILI inducers	107	50	28	10	1,786	1,124	2,836	0,013	62	31	17	5	1,824	1,009	3,295	0,043
≥4 ЛС ЛПП / all DILI inducers	42	57	31	65	1,839	1,187	2,848	0,006	29	36	15	35	2,400	1,314	4,383	0,003
≥5 ЛС ЛПП / all DILI inducers	12	44	22	117	2,000	1,199	3,337	0,007	7	31	14	63	2,214	1,178	4,162	0,011
Фавипиравир/Favipiravir	11	27	16	141	1,688	0,9093	3,132	0,093	8	17	10	80	1,700	0,778	3,713	0,178
Ремдесивир/Remdesivir	7	32	16	140	2,000	1,098	3,645	0,021	4	16	12	83	1,333	0,631	2,818	0,450
Олокизумаб/Olokizumab	8	47	6	134	7,833	3,349	18,372	<0,001	5	35	5	70	7,000	2,742	17,867	<0,001
Левилимаб/Levilimab	2	18	6	169	3,000	1,191	7,558	0,014	0	8	6	101	-	0,406	4,662	0,593
Парацетамол/Paracetamol	30	49	43	73	1,140	0,757	1,716	0,532	18	33	24	40	1,375	0,813	2,326	0,233
Омепразол/Omeprazole	180	5	8	2	-	0,161	2,167	0,405	109	4	1	1	-	0,396	196,9	0,180
Цефтриаксон/Ceftriaxone	18	45	44	88	1,023	0,675	1,550	0,916	15	25	30	45	0,833	0,490	1,417	0,500
Цефоперазон+сульбактам / Cefoperazone sulbactam	1	12	24	158	0,500	0,250	0,999	0,046	1	8	10	96	-	0,2744	2,251	0,637
Левифлоксацин/ Levofloxacin	4	13	15	163	0,867	0,412	1,821	0,705	1	5	11	98	-	0,124	1,419	0,134
Аторвастатин/Atorvastatin	16	44	36	99	1,222	0,787	1,899	0,371	7	29	20	59	1,450	0,820	2,563	0,199

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

Примечание. ОШ – отношение шансов; ДИ – доверительный интервал; ВГН – верхняя граница нормы; ЛС ВР ЛПП – лекарственные средства высокого риска лекарственного поражения печени; ЛС ЛПП – лекарственные средства высокого риска + возможного лекарственного поражения печени; " – не применимо. Значения ОШ и p при p<0,05 выделены полужирным шрифтом.

Note. OR, odds ratio; CI, confidence interval; ULN, upper limit of the normal range; HR DILI inducers, medicines with a high risk of drug-induced liver injury; all DILI inducers, medicines with a high and possible risk of drug-induced liver injury; -, not applicable. OR and p-values for p<0.05 are shown in bold.

Таблица 3. Оценка шансов повышения активности аланиновой трансаминазы при исходном значении <2 верхней границы нормы в зависимости от применения потенциально гепатотоксичных препаратов у госпитализированных пациентов с COVID-19

Table 3. Estimation of the odds ratio for an increase in alanine transaminase levels from <2 times the upper limit of the normal range at baseline with the use of potentially hepatotoxic medicinal products in hospitalised patients with COVID-19

Фактор риска <i>Risk factor</i>	Повышение активности АЛТ ≥3 ВГН при исходной <2 ВГН <i>Elevated ALT levels ≥3 ULN with baseline ALT levels <2 ULN</i>						Повышение активности АЛТ ≥5 ВГН при исходной <2 ВГН <i>Elevated ALT levels ≥5 ULN with baseline ALT levels <2 ULN</i>								
	Количество пар, подверженных (+, «случай») и не подверженных (-, «контроль») фактору риска <i>Number of pairs exposed (+, cases) and not exposed (-, controls) to the risk factor</i>			ОШ <i>OR</i>	95% ДИ, нижняя граница <i>95% CI, lower limit</i>	95% ДИ, верхняя граница <i>95% CI, upper limit</i>	p	Количество пар, подверженных (+, «случай») и не подверженных (-, «контроль») фактору риска <i>Number of pairs exposed (+, cases) and not exposed (-, controls) to the risk factor</i>			ОШ <i>OR</i>	95% ДИ, нижняя граница <i>95% CI, lower limit</i>	95% ДИ, верхняя граница <i>95% CI, upper limit</i>	p	
	+	-	+					-	+	-					+
≥3 ЛС ВР ЛПП / HR DILI inducers	90	76	41	33	1,268	2,710	0,001	34	26	20	13	1,300	0,726	2,329	0,376
≥4 ЛС ВР ЛПП / HR DILI inducers	20	66	36	118	1,221	2,752	0,003	9	27	10	47	2,700	1,307	5,578	0,005
≥5 ЛС ВР ЛПП / HR DILI inducers	1	28	13	198	1,116	4,158	0,019	1	12	5	75	-	0,787	8,696	0,146
≥3 ЛС ЛПП / all DILI inducers	129	55	42	14	0,876	1,957	0,187	44	20	21	8	0,952	0,516	1,757	0,876
≥4 ЛС ЛПП / all DILI inducers	53	77	44	66	1,208	2,535	0,003	21	43	14	29	3,071	1,680	5,614	<0,001
≥5 ЛС ЛПП / all DILI inducers	13	66	36	125	1,221	2,752	0,003	6	24	13	50	1,846	0,940	3,626	0,070
Фавипиравир/Favipiravir	15	31	21	173	0,848	2,569	0,166	5	16	8	64	2,000	0,856	4,763	0,102
Ремдесивир/Remdesivir	6	46	23	165	1,212	3,300	0,006	3	22	4	64	5,500	1,895	15,950	<0,001
Олокизумаб/Olokizumab	5	71	18	146	2,352	6,616	<0,001	2	29	5	57	5,800	2,245	14,984	<0,001
Левалимаб/Levitalimab	0	24	9	207	1,240	5,737	0,009	0	9	3	81	-	0,749	17,228	0,083
Парацетамол/Paracetamol	43	58	53	86	0,754	1,588	0,635	17	18	22	36	0,818	0,439	1,525	0,527
Омепразол/Omeprazole	228	7	4	1	0,445	8,152	0,366	88	3	1	1	-	0,241	157,5	0,317
Цефтриаксон/Ceftriaxone	27	47	57	109	0,560	1,213	0,327	10	12	26	45	0,462	0,232	0,915	0,023
Цефоперазон+сульбактам / Cefoperazone sulbactam	3	18	31	188	0,581	1,038	0,063	0	8	13	72	0,615	0,255	1,485	0,275
Левофлоксацин/ Levofloxacin	2	12	24	202	0,250	1,000	0,046	1	3	10	79	-	0,053	1,165	0,052
Аторвастатин/ Atorvastatin	24	54	39	123	0,917	2,090	0,120	10	21	15	47	1,400	0,722	2,716	0,317

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

Примечание. ОШ – отношение шансов; ДИ – доверительный интервал; ВГН – верхняя граница нормы; ЛС ВР ЛПП – лекарственные средства высокого риска лекарственного поражения печени; ЛС ЛПП – лекарственные средства высокого риска + возможного лекарственного поражения печени; “-” – не применимо. Значения ОШ и p при p<0,05 выделены полужирным шрифтом.

Note. OR, odds ratio; CI, confidence interval; ULN, upper limit of the normal range; HR DILI inducers, medicines with a high risk of drug-induced liver injury; all DILI inducers, medicines with a high and possible risk of drug-induced liver injury; “-”, not applicable. OR and p-values for p<0.05 are shown in bold.

Таблица 4. Суммарная оценка и классификация причинно-следственной связи повышения активности аланиновой трансаминазы ≥ 5 верхних границ нормы и приема гепатотоксичных препаратов по шкале RUCAM**Table 4.** Summary assessment and classification of the causal relationship between elevated alanine transaminase levels ≥ 5 times the upper limit of the normal range and the use of hepatotoxic medicinal products according to the RUCAM scale

Параметры для гепатоцеллюлярного повреждения <i>Factors for hepatocellular injury</i>	Количество баллов <i>Score</i>	Количество пациентов <i>Number of patients</i>
1. Временной интервал между началом приема лекарственных средств и началом реакции 5–90 сут <i>1. Time to onset from the beginning of the medicinal product: 5–90 days</i>	+2	93
2. Изменение уровня аланиновой трансаминазы после прекращения приема лекарственных средств <i>2. Changes in alanine transaminase levels after cessation of the medicinal product</i> Снижение $\geq 50\%$ за 8 сут <i>Decrease $\geq 50\%$ within 8 days</i> Снижение $\geq 50\%$ за 30 сут <i>Decrease $\geq 50\%$ within 30 days</i>	+3 +2	13 1
3. Факторы риска: возраст ≥ 55 лет <i>3. Risk factors: age ≥ 55 years</i>	+1	76
4. Сопутствующий прием гепатотоксического лекарственного средства, совпадающий или близкий по времени к началу лекарственного повреждения печени <i>4. Concomitant use of a medicinal product known to be hepatotoxic with compatible or suggestive time to onset</i>	-2	93
5. Альтернативная причина высоко вероятна <i>5. A highly probable alternative cause</i>	-3	93
6. Предшествующая гепатотоксичность лекарственного средства: реакция маркирована в инструкции по применению <i>6. Previous hepatotoxicity of the medicinal product: the adverse drug reaction is labelled in the product characteristics</i>	+2	93
7. Реакция на непреднамеренное повторное воздействие: другие ситуации <i>7. Response to unintentional re-exposure: other situations</i>	0	93
Суммарный балл по шкале RUCAM <i>Total RUCAM score</i>		
3–5 баллов – возможно <i>3–5 points: causality is possible</i>	3	11
1–2 балла – маловероятно <i>1–2 points: causality is unlikely</i>	2 1	2 1
≤ 0 баллов – исключено <i>≤ 0 points: causality is excluded</i>	0 -1	65 14

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

в связи с чем суммарный балл понизился на 2 (табл. 4, пункт 4) и у всех пациентов альтернативная причина была высоко вероятна – минус 3 балла (табл. 4, пункт 5). В разделе шкалы RUCAM, посвященной альтернативной причине повреждения печени, отсутствует указание непосредственно на COVID-19, однако представлен большой диагностический алгоритм исключения патологий печени и отмечены такие состояния, как сепсис и гипотензия. В связи с наличием одновременного приема нескольких гепатотоксичных ЛС, наличия высокой вероят-

ности альтернативной причины повреждения печени (COVID-19) и отсутствия повторного применения ЛС и, соответственно, дополнительных баллов в зависимости от динамики активности АЛТ после повторного применения, максимальное количество баллов, соответствующее возможной вероятности ЛПП, было выявлено у 11 пациентов. Такой размер выборки недостаточен для исследования «случай–контроль» по методу подобранных пар¹¹. Среди пациентов с возможным по шкале RUCAM ЛПП 2 пациента получали фавипиравир, 3 пациента – ремде-

¹¹ <https://sampsizе.sourceforge.net/iface/s3.html>

сивир, 4 пациента получали парацетамол, 1 – тоцилизумаб, 3 – олокизумаб, 1 – левелимаб, 3 – цефтриаксон, 2 – цефоперазон сульбактам, 1 – левофлоксацин, 3 – аторвастатин и все пациенты – омепразол. Снижение активности АЛТ наблюдалось после отмены противовирусных препаратов, парацетамола и ГИБП.

Максимальная активность АЛТ 1178 ЕД/л наблюдалась у пациента 45 лет, у которого оценка вероятности ЛПП при приеме парацетамола по шкале RUCAM составила 1 балл (рис. 2). При поступлении у пациента на КТ наблюдалось поражение 28% легких. Сопутствующая патология – ожирение (индекс массы тела 32,1 кг/м²). Максимальная активность АСТ составила 530 ЕД/л, уровень общего билирубина максимально – 19,3 ммоль/л, СРБ 27,8 мг/мл. Пациент не нуждался в проведении оксигенотерапии и был выписан с улучшением на амбулаторное лечение. Среди 11 пациентов, набравших 3 бал-

ла по шкале RUCAM, максимальная активность АЛТ составила 377 ЕД/л у пациента, получавшего парацетамол и омепразол.

Ограничения исследования

Общим ограничением для всех анализов типа «случай–контроль» по сравнению с рандомизированными контролируруемыми испытаниями является более низкая степень достоверности результатов. Хотя выбор подходящей контрольной группы кажется эффективным, полностью исключить вероятность систематической ошибки отбора нельзя. Ретроспективный характер исследования также снижает достоверность наблюдений. Сложность проведения исследования заключалась также в ограничениях, связанных с частотой проведения лабораторных тестов и длительностью наблюдения за пациентами, ограниченной сроком пребывания в стационаре. Пациенты групп «контроль» меньше находились

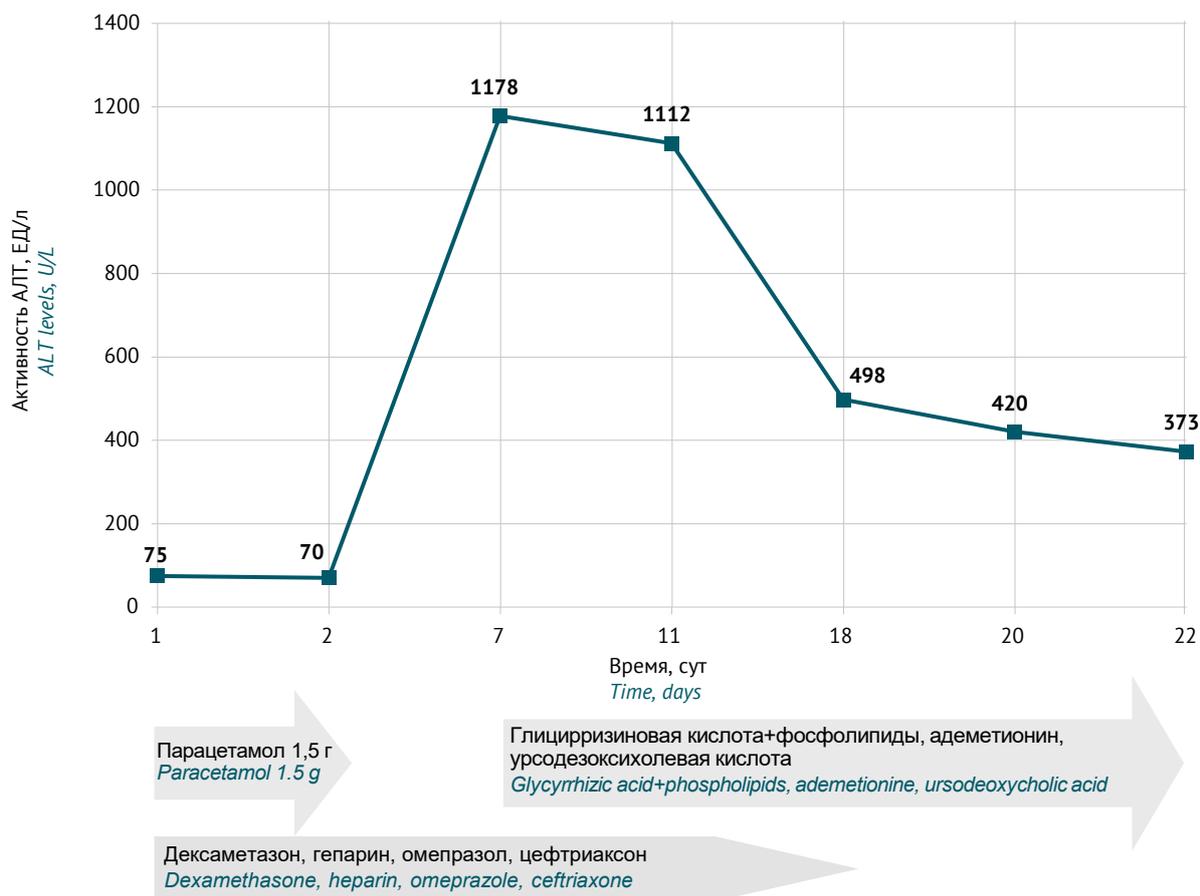


Рисунок подготовлен авторами по собственным данным / The figure is prepared by the authors using their own data

Рис. 2. Динамика активности аланиновой трансминазы (АЛТ) у пациента 45 лет с COVID-19 (1 балл по шкале RUCAM для парацетамола)

Fig. 2. Time course of ALT levels in a 45-year-old COVID-19 patient (1 point on the RUCAM scale for paracetamol)

на стационарном лечении, кратность повторения анализов зависела от состояния пациентов и исходных параметров, в то время как повышение активности АЛТ при применении гепатотоксичных средств диагностируется от 5 до 90 сут от действия ЛС. Не у всех пациентов возможно было оценить динамику АЛТ после отмены гепатотоксичного ЛС. Размер выборки, достаточный для выполнения исследований «случай–контроль», зависит от долей «случай» и «контроль», которые были подвержены действию факторов риска. Низкая частота применения некоторых гепатотоксичных ЛС, например гидроксихлорохина или тоцилизумаба, так же как и очень высокая, например омепразола, требует большего размера выборки для получения достоверных результатов для этих ЛС.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проблема безопасности фармакотерапии у пациентов с COVID-19 связана с одновременным применением нескольких ЛС с потенциальной гепатотоксичностью, таких как противовирусные и антибактериальные ЛС, нестероидные противовоспалительные средства, ГИБП. В проведенном исследовании «случай–контроль» с исполь-

зованием метода подбора пар была выявлена статистически значимая связь между повышением активности АЛТ и применением нескольких гепатотоксичных ЛС у госпитализированных пациентов с COVID-19. Так, у пациентов с исходной активностью АЛТ <1 ВГН повышение активности АЛТ было ассоциировано с приемом 3 и более ЛС ВР ЛПП (ОШ=2,379, 95% ДИ 1,542–3,671, $p<0,001$ для АЛТ ≥ 2 ВГН и ОШ=2,589, 95% ДИ 1,479–4,530, $p<0,001$ для АЛТ ≥ 3 ВГН). Прием нового противовирусного препарата ремдесивира и двух ГИБП российского производства, олокизумаба и левилимаба, наиболее часто встречался у пациентов с повышением активности АЛТ >2 ВГН при исходной активности АЛТ <1 ВГН (ремдесивир ОШ 4,38 (2,98–6,42), $p<0,001$; олокизумаб ОШ 7,83 (3,35–18,32), $p<0,001$ и левилимаб 3,0 (1,19–7,56), $p=0,014$) и у пациентов с повышением активности АЛТ >3 ВГН при исходной <2 ВГН (ремдесивир ОШ 2,0 (1,21–3,30), $p=0,006$, олокизумаб ОШ 3,94 (2,35–6,62), $p<0,001$, левилимаб ОШ 2,67 (1,24–5,74), $p=0,009$). Необходимо проведение дальнейших исследований безопасности ЛС, применяемых для лечения COVID-19, и разработка мер по раннему выявлению и профилактике лекарственных поражений печени.

Литература / References

- Onakpoya IJ, Heneghan CJ, Aronson JK. Post-marketing withdrawal of 462 medicinal products because of adverse drug reactions: A systematic review of the world literature. *BMC Med.* 2016;14:10. <https://doi.org/10.1186/s12916-016-0553-2>
- De Abajo FJ, Montero J, Madurga M, García Rodríguez LA. Acute and clinically relevant drug-induced liver injury: A population based case-control study. *Br J Clin Pharmacol.* 2004;58(1):71–80. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2125.2004.02133.x>
- Valenti L, Pelusi S, Bianco C, Ceriotti F, Berzuini A, Iogna Prat L, et al. Definition of healthy ranges for alanine aminotransferase levels: A 2021 update. *Hepatol Commun.* 2021;5(11):1824–32. <https://doi.org/10.1002/hep4.1794>
- Schmilovitz-Weiss H, Gingold-Belfer R, Boltin D, Beloosesky Y, Meyerovitch J, Tor R, et al. Risk of mortality and level of serum alanine aminotransferase among community-dwelling elderly in Israel. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2018;30(12):1428–33. <https://doi.org/10.1097/MEG.0000000000001225>
- Jensen MD, Lauritzen T, Vilstrup H, Jepsen P. Alanine aminotransferase and 20-year risk of major chronic diseases and death in a healthy cohort aged 30 to 49 years. *Clin Epidemiol.* 2020;12:345–51. <https://doi.org/10.2147/CLEP.S241292>
- Danan G, Teschke R. Drug-induced liver injury: Why is the Roussel Uclaf Causality Assessment Method (RUCAM) still used 25 years after its launch? *Drug Saf.* 2018;41:735–43. <https://doi.org/10.1007/s40264-018-0654-2>
- 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>
- Bessone F, Dirchwolf M, Rodil MA, Razori MV, Roma MG. Review article: Drug-induced liver injury in the context of nonalcoholic fatty liver disease – a pathophysiological and clinical integrated view. *Aliment Pharmacol Ther.* 2018;48(9):892–913. <https://doi.org/10.1111/apt.14952>
- Treem WR, Palmer M, Lonjon-Domanec I, Seekins D, Dimick-Santos L, Avigan MI, et al. Consensus guidelines: Best practices for detection, assessment and management of suspected acute drug-induced liver injury during clinical trials in adults with chronic viral hepatitis and adults with cirrhosis secondary to hepatitis B, C and nonalcoholic steatohepatitis. *Drug Saf.* 2021;44(2):133–65. <https://doi.org/10.1007/s40264-020-01014-2>
- Жарова МЕ, Иваников ИО, Григорьева ЮВ, Никонов ЕЛ. Поражение печени у пациентов с COVID-19: клинико-патогенетические особенности и факторы риска. *Доказательная гастроэнтерология.* 2023;12(3):51–62.
- Zharova ME, Ivanikov IO, Grigorieva YuV, Nikonov EL. Liver injury in COVID-19: Clinical features and risk factors. *Russian Journal of Evidencebased Gastroenterology/* 2023;12(3):51–62 (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/dokgastro20231203151>
- Петров ВИ, Пономарева АВ, Ивахненко ИВ, Разваляева ОВ, Мешрки БА, Стаценко ВИ. Этиопатогенетические аспекты повреждения печени у пациентов с COVID-19. *Вестник Волгоградского государственного медицинского университета.* 2020;17(4):9–15.
- Petrov VI, Ponomareva AV, Ivakhnenko IV, Razvalyaeva OV, Meshrqi BA, Statsenko VI. Etiopathogenetic aspects of liver injury in patients with COVID-19. *Journal of Volgograd State Medical University.* 2020;17(4):9–15 (In Russ.). [https://doi.org/10.19163/1994-9480-2020-4\(76\)-9-15](https://doi.org/10.19163/1994-9480-2020-4(76)-9-15)
- Papagiouvanni I, Kotoulas SC, Pataka A, Spyrtatos DG, Porpodis K, Boutou AK, et al. COVID-19 and liver injury: an ongoing challenge. *World J Gastroenterol.* 2023;29(2):257–71. <https://doi.org/10.3748/wjg.v29.i2.257>
- Li P, Liu Y, Cheng Z, Yu X, Li Y. COVID-19-associated liver injury: Clinical characteristics, pathophysiological mechanisms and treatment management. *Biomed Pharmacother.* 2022;154:113568. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2022.113568>
- Teschke R, Méndez-Sánchez N, Eickhoff A. Liver injury in COVID-19 patients with drugs as causatives: A systematic review of 996 DILI cases published 2020/2021 based on RUCAM as causality

- assessment method. *Int J Mol Sci.* 2022;23(9):4828. <https://doi.org/10.3390/ijms23094828>
15. Muhović D, Bojović J, Bulatović A, Vukčević B, Ratković M, Lazović R, et al. First case of drug-induced liver injury associated with the use of tocilizumab in a patient with COVID-19. *Liver Int.* 2020;40(8):1901–5. <https://doi.org/10.1111/liv.14516>
16. Петров ВИ, Рязанова АЮ, Привальцева НС, Некрасов ДА. Полипрагмазия при лечении стационарных больных с новой коронавирусной инфекцией COVID-19. *Фармация и фармакология.* 2022;10(3):267–77.
- Petrov VI, Ryazanova AYU, Privaltseva NS, Nekrasov DA. Polypharmacy in management of in-patients with novel coronavirus disease (COVID-19). *Pharmacy & Pharmacology.* 2022;10(3):267–77 (In Russ.). <https://doi.org/10.19163/2307-9266-2022-10-3-267-277>
17. Гржибовский АМ, Иванов СВ, Горбатова МА. Исследования типа «случай-контроль» в здравоохранении. *Наука и здравоохранение.* 2015;(4):5–17.
- Grijbovski AM, Ivanov SV, Gorbatova MA. Case-control studies in healthcare. *Science & Healthcare.* 2015;(4):5–17 (In Russ.). EDN: [VCFVUZ](https://doi.org/10.19163/2307-9266-2022-10-3-267-277)

Дополнительная информация. Таблица 1 размещена на сайте журнала «Безопасность и риск фармакотерапии».

<https://doi.org/10.30895/2312-7821-2025-13-1-tab1>

Additional information. Table 1 is posted on the website of *Safety and Risk of Pharmacotherapy.*

<https://doi.org/10.30895/2312-7821-2025-13-1-tab1>

Вклад авторов. Все авторы подтверждают соответствие своего авторства критериям ICMJE. Наибольший вклад распределен следующим образом: *В.И. Петров* – дизайн исследования, редактирование и утверждение окончательного варианта рукописи для публикации; *А.Ю. Рязанова* и *Н.С. Токарева* – сбор и обработка данных медицинских карт, написание текста рукописи.

Соответствие принципам этики. Исследование проводилось в соответствии с этическими принципами медицинских исследований с участием человека, изложенными в Хельсинкской декларации 2013 г. Проведение исследования было одобрено на заседании локального комитета по этике ВолгГМУ (протокол № 2021/085 от 24.12.2021).

Authors' contributions. All the authors confirm that they meet the ICMJE criteria for authorship. The most significant contributions were as follows. *Vladimir I. Petrov* designed the study, edited the manuscript, and approved the final version for publication. *Anastasia Yu. Ryazanova* and *Natalia S. Tokareva* collected and processed data from medical records and drafted the manuscript.

Ethics approval. The study was conducted in accordance with the ethical principles for medical research involving human subjects described in the Declaration of Helsinki. The study was approved by the local ethics committee at the Volgograd State Medical University (Approval No. 2021/085 of 24 December 2021).

ОБ АВТОРАХ / AUTHORS

Петров Владимир Иванович, академик РАН, д-р мед. наук, профессор

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0258-4092>

Рязанова Анастасия Юрьевна, канд. мед. наук

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4778-5015>

Токарева Наталья Сергеевна

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2578-6228>

Поступила 28.08.2024

После доработки 26.10.2024

Принята к публикации 06.12.2024

Online first 26.02.2025

Vladimir I. Petrov, Academician of the Russian Academy of Sciences, Dr. Sci. (Med.), Professor

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0258-4092>

Anastasia Yu. Ryazanova, Cand. Sci. (Med.)

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4778-5015>

Natalia S. Tokareva

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2578-6228>

Received 28 August 2024

Revised 26 October 2024

Accepted 6 December 2024

Online first 26 February 2025

УДК 615.065:616-053.9

<https://doi.org/10.30895/2312-7821-2025-13-2-184-197>

Оригинальная статья | Original article



Прогнозирование относительного риска фармакотерапии на математической модели возрастной регрессии гомеостаза у пациентов пожилого и старческого возраста

Р.Д. Сюбаев✉, Г.Н. Енгальчева

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

✉ Сюбаев Рашид Даутович subaev@expmed.ru

РЕЗЮМЕ

ВВЕДЕНИЕ. Естественная морфофункциональная инволюция организма при старении сопровождается возрастной регрессией гомеостаза (ВРГ), которая приводит к изменению фармакодинамики, фармакокинетики и токсичности лекарственных средств. Перспективным направлением прогнозирования возраст-ассоциированного риска при применении лекарственных препаратов у пациентов пожилого и старческого возраста является применение математических моделей прогнозирования (ММП).

ЦЕЛЬ. Разработка простой линейной математической модели для прогнозирования возрастных изменений относительного риска фармакотерапии.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ. Использованы общепринятые подходы и методы к формированию основной статистической гипотезы ММП, адаптированные к оригинальной физиологической концепции ВРГ. Гипотеза прогнозирования имеет теоретические и клинические предпосылки. Статистические характеристики предлагаемой ММП: однофакторная модель линейной регрессии. Основные параметры и ключевые критерии модели: возраст (предиктор); ожидаемая продолжительность жизни; темп популяционной и физиологической ВРГ.

РЕЗУЛЬТАТЫ. Разработанный алгоритм прогнозирования относительного возраст-ассоциированного риска фармакотерапии на основе концепции ВРГ включает: 1) определение темпа популяционной ВРГ по отношению к линейному тренду условной физиологической ВРГ; 2) определение границ вероятности критической ВРГ; 3) экстраполяцию относительного риска (RR) и отношения шансов (OR) ВРГ на соответствующие параметры фармакотерапии; 4) использование доступных данных о риске фармакотерапии, полученных в популяции пациентов молодого и среднего возраста, для преобразования прогноза в количественные характеристики нежелательных реакций лекарственных средств. Прогнозы, сделанные на основании полученных данных, согласуются с клиническими данными, свидетельствующими о 2–7-кратном увеличении риска развития нежелательных реакций при фармакотерапии у пациентов пожилого и старческого возраста. Темп физиологической ВРГ долгожителей в линейной модели соответствует темпу возрастной регрессии фармакокинетических показателей клиренса лекарственных средств у человека при старении. Параметры физиологической регрессии гомеостаза позволяют оценить влияние на ВРГ популяционных факторов риска.

ВЫВОДЫ. Разработанная ММП позволяет прогнозировать относительный риск фармакотерапии у пациентов пожилого и старческого возраста на основе концепции ВРГ. Полученные результаты указывают на целесообразность оценки прогностической эффективности модели.

© Р.Д. Сюбаев, Г.Н. Енгальчева, 2025

Ключевые слова: математические модели прогнозирования; безопасность лекарственных средств; старение; возраст; продолжительность жизни; возрастная регрессия гомеостаза; риск фармакотерапии

Для цитирования: Сюбаев Р.Д., Енгальчева Г.Н. Прогнозирование относительного риска фармакотерапии на математической модели возрастной регрессии гомеостаза у пациентов пожилого и старческого возраста. *Безопасность и риск фармакотерапии*. 2025;13(2):184–197. <https://doi.org/10.30895/2312-7821-2025-13-2-184-197>

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.

Predicting the Relative Risk of Pharmacotherapy Based on a Mathematical Model of Age-Related Decline in Homeostasis in Elderly and Senile Patients

Rashid D. Syubaev✉, Galina N. Engalycheva

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

✉ Rashid D. Syubaev subaev@expmed.ru

ABSTRACT

INTRODUCTION. The natural morpho-functional involution of the ageing body is accompanied by an age-related decline in homeostasis, which leads to changes in the pharmacodynamics, pharmacokinetics, and toxicity of medicines. Mathematical prediction models (MPMs) are a promising tool for predicting age-associated pharmacotherapy risks in elderly and senile patients.

AIM. This study aimed to develop a simple linear mathematical model for predicting age-related changes in the relative risk of pharmacotherapy.

MATERIALS AND METHODS. A basic statistical hypothesis for the MPM was formulated using generally accepted approaches and methods adapted to the original physiological concept of age-related decline in homeostasis. The prediction hypothesis has theoretical and clinical prerequisites. Statistically, the proposed MPM is a single-factor linear regression model. The main parameters and key criteria of the model include age (predictor), life expectancy, and the rates of population and physiological age-related decline in homeostasis.

RESULTS. The algorithm developed for predicting the relative risk of pharmacotherapy based on the concept of age-related decline in homeostasis includes the following steps: 1) establishing the rate of population-based decline relative to the linear trend of hypothetical physiological decline; 2) determining the probability limits for critical age-related decline in homeostasis; 3) extrapolating the relative risk (RR) and the odds ratio (OR) of age-related decline in homeostasis to the corresponding pharmacotherapy parameters; and 4) using the available data on the risk of pharmacotherapy in young and middle-aged patients to convert predictions into quantitative characteristics of adverse drug reactions. The predictions based on the data obtained are in good agreement with clinical observations that indicate a 2–7-fold increase in the risk of developing adverse drug reactions during pharmacotherapy in elderly and senile patients. The physiological homeostatic decline rate in centenarians within the linear model corresponds to the age-related decline in human pharmacokinetic clearance parameters. The physiological homeostatic decline parameters allow researchers to assess the impact of population risk factors on age-related decline in homeostasis.

CONCLUSIONS. The MPM developed in this study provides a means to predict the relative risk of pharmacotherapy in elderly and senile patients based on the concept of age-related decline in homeostasis. The results support further evaluation of the predictive effectiveness of the model.

Keywords: mathematical prediction models; drug safety; ageing; age; life expectancy; age-related decline in homeostasis; age-related loss of homeostasis; risk of pharmacotherapy

For citation: Syubaev R.D., Engalycheva G.N. Predicting the relative risk of pharmacotherapy based on a mathematical model of age-related decline in homeostasis in elderly and senile patients. *Safety and Risk of Pharmacotherapy*. 2025;13(2):184–197. <https://doi.org/10.30895/2312-7821-2025-13-2-184-197>

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

Высокий риск развития осложнений при применении лекарственных средств (ЛС) является серьезной проблемой, особенно у пациентов пожилого и старческого возраста, на долю которых приходится бóльшая часть потребления рецептурных препаратов в России и за рубежом [1, 2]. Количество госпитализаций, связанных с развитием нежелательных реакций при лекарственной терапии у пациентов старших возрастных групп, по меньшей мере в 2–4 раза выше, чем у пациентов молодого и среднего возраста [3–5]. Возрастные изменения в структуре и функционировании органов и систем, изменение плотности и чувствительности рецепторов, ухудшение регуляции гомеостатических механизмов и снижение врожденного иммунитета приводят к изменению фармакокинетики и фармакодинамики ЛС. В пожилом и старческом возрасте отмечается как снижение, так и повышение чувствительности к лекарственной терапии. Кроме того, пожилой и старческий возраст ассоциируются с потенциальным риском полиморбидности и полипрагмазии¹ [6, 7].

Анализ научных публикаций, посвященных изменениям физиологии организма и безопасности фармакотерапии при старении, позволяет сделать вывод о ведущей роли гомеостатических механизмов в процессе возрастной морфофункциональной инволюции организма [4, 8].

Математические модели прогнозирования (ММП) широко применяются в разных областях медицины в качестве эффективного инструмента фундаментальных и прикладных исследований [9–15]. Предпосылками настоящего исследования послужили, с одной стороны, теоретические и клинические данные исследований механизмов старения и возрастных изменений фармакотерапии [3–5, 8, 9, 16], с другой – общие принципы создания ММП для клинической практики, позволяющие формировать статистическую гипотезу ММП на основе одномерной линейной регрессии [10, 11].

Цель работы – разработка простой линейной математической модели для прогнозирования возрастных изменений относительного риска фармакотерапии.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Основой разработанной концепции ВРГ является теория, объясняющая старение снижением адапционных возможностей организма вследствие нарушения гомеостатической регуляции [8]. Концепция ВРГ объясняет возможность экстраполяции относительных параметров регрессии гомеостаза на риск фармакотерапии. При этом адапционная теория допускает линейное развитие процессов старения после завершения созревания гомеостатической системы [9].

Ключевыми статистическими параметрами предлагаемой модели ММП являются возраст – глобальный предиктор ВРГ и продолжительность жизни (life expectancy, LE) – конечная точка прогнозирования критической ВРГ. LE используется как интегральный параметр в математических моделях старения и ММП [9, 10]. Условная LE долгожителей принята в модели как первичная конечная точка физиологической ВРГ и «горизонт прогнозирования» в ММП [10]. Вторичной конечной точкой прогнозирования является ожидаемая LE в популяции, которая характеризует комплексное воздействие на ВРГ всех факторов риска. Модифицируемые и немодифицируемые факторы влияют на показатели заболеваемости и смертности и определяют LE в популяции [17]. Максимальная LE человека как биологического вида относительно стабильна и в некоторых случаях превышает 100-летний рубеж. Задokumentированный рекорд долгожительства составляет у женщин 122 года, у мужчин – 115 лет, в отличие от ожидаемой LE в популяции, которая имеет тенденцию к постоянному росту и постепенному приближению к максимальной LE человека [8, 18]. Условная LE долгожителей в ММП выполняет две ключевые функции: определяет относительный тренд

¹ Фармакотерапия у лиц пожилого и старческого возраста. Методическое руководство. Минздрав России; 2018.

(темп) популяционной регрессии по соотношению условной LE долгожителей и ожидаемой LE в популяции и обеспечивает охват прогнозирования для целевых популяций пожилого и старческого возраста. Относительная популяционная ВРГ в ММП позволяет оценить влияние факторов риска на вероятность критической ВРГ. При этом популяционная ВРГ может быть представлена как условная ВРГ долгожителей, исходно низкий темп которой растет под влиянием различных факторов риска [20].

ММП, разработанная на основе концепции ВРГ, теоретических и клинических предпосылок [3, 5, 9], характеризуется как однофакторная непараметрическая модель простой линейной регрессии [10]. Линейная регрессия допускает возможное использование бинарной формы целевого исхода прогнозирования («Да»/«Нет») по соответствию фактических параметров относительного риска фармакотерапии диапазону ожидаемых параметров риска фармакотерапии для пожилого и старческого возраста [10, 11]. Для подтверждения прогностической эффективности модели используются надежные статистические методы: описательная статистика, таблицы сопряженности, корреляционный и регрессионный анализ [11].

В работе использованы условные параметры ожидаемой LE в популяции, близкие к реальным параметрам²: 70 лет для мужчин и 80 лет для женщин. Выбор произвольных параметров LE обусловлен тем, что официальные статистические данные постоянно обновляются и быстро утрачивают актуальность. Субпопуляции молодого и среднего возраста являются в модели референтными группами сравнения и источниками клинических данных для определения относительного риска фармакотерапии у пациентов пожилого и старческого возраста.

В рамках прогнозирования риска фармакотерапии с конечной точкой «LE долгожителей» соотношения критической регрессии между возрастными группами в линейной ММП имеют константные значения. Например, по медианам основных возрастных групп 20:40:60:80 (лет) относительный риск критической ВРГ будет иметь строго пропорциональное соотношение: 1:2:3:4. Это соотношение, совпадающее с клиническими данными по оценке относительного риска фармакотерапии у пожилых пациентов [3–5], явилось важной предпосылкой для разработки простой линейной ММП.

С помощью линейного регрессионного анализа [10] определяют параметры зависимости риска критической ВРГ от возраста как фактора риска согласно формуле (1):

$$y=a+bx, \quad (1)$$

где y – риск критической ВРГ (значение зависимой переменной), x – возраст пациента / средний возраст группы пациентов (значение независимой переменной), b – коэффициент регрессии, a – величина функции при $x=0$.

В данной модели возраст является единственным глобальным предиктором критической дезадаптации гомеостаза. Ключевым элементом прогноза относительного риска фармакотерапии – параметр относительного темпа (тренда) популяционной ВРГ по отношению к темпу физиологической ВРГ, который является коэффициентом линейной регрессии и зависит от LE. Выбор LE в качестве конечной точки прогнозирования обусловлен ее ролью интегрального параметра в существующих математических моделях старения и логикой формирования границ прогнозирования [9].

Коэффициент регрессии b в уравнении (1) является функцией наклона прямой линейной регрессии (рис. 1) и отношением условной LE долгожителей к ожидаемой LE в популяции:

$$b(\text{tg}\alpha)=LE_c/LE_p, \quad (2)$$

где $b(\text{tg}\alpha)$ – коэффициент регрессии, LE_c – условная LE долгожителей (лет), LE_p – ожидаемая LE в популяции (лет).

Таким образом, определив по конечным точкам LE относительный темп популяционной ВРГ (коэффициент регрессии b), из уравнения (1) получаем априорный прогноз относительного популяционного риска для любой возрастной точки « x » в линейной области по видоизмененной формуле линейной регрессии:

$$y=bx, \quad (3)$$

где y – риск критической ВРГ, b – коэффициент регрессии (тренд ВРГ), x – возраст (лет).

С целью снижения ошибки прогноза, обусловленной принятыми допущениями, предусмотрено ограничение области прогнозирования: в модели используется наименее консервативный диапазон доверия для линейных прогнозов (от 16 до 84 лет) с исключением возрастных периодов ожидаемой замедленной или ускоренной нелинейной регрессии гомеостаза в раннем перио-

² <https://www.fedstat.ru/indicators/31293>

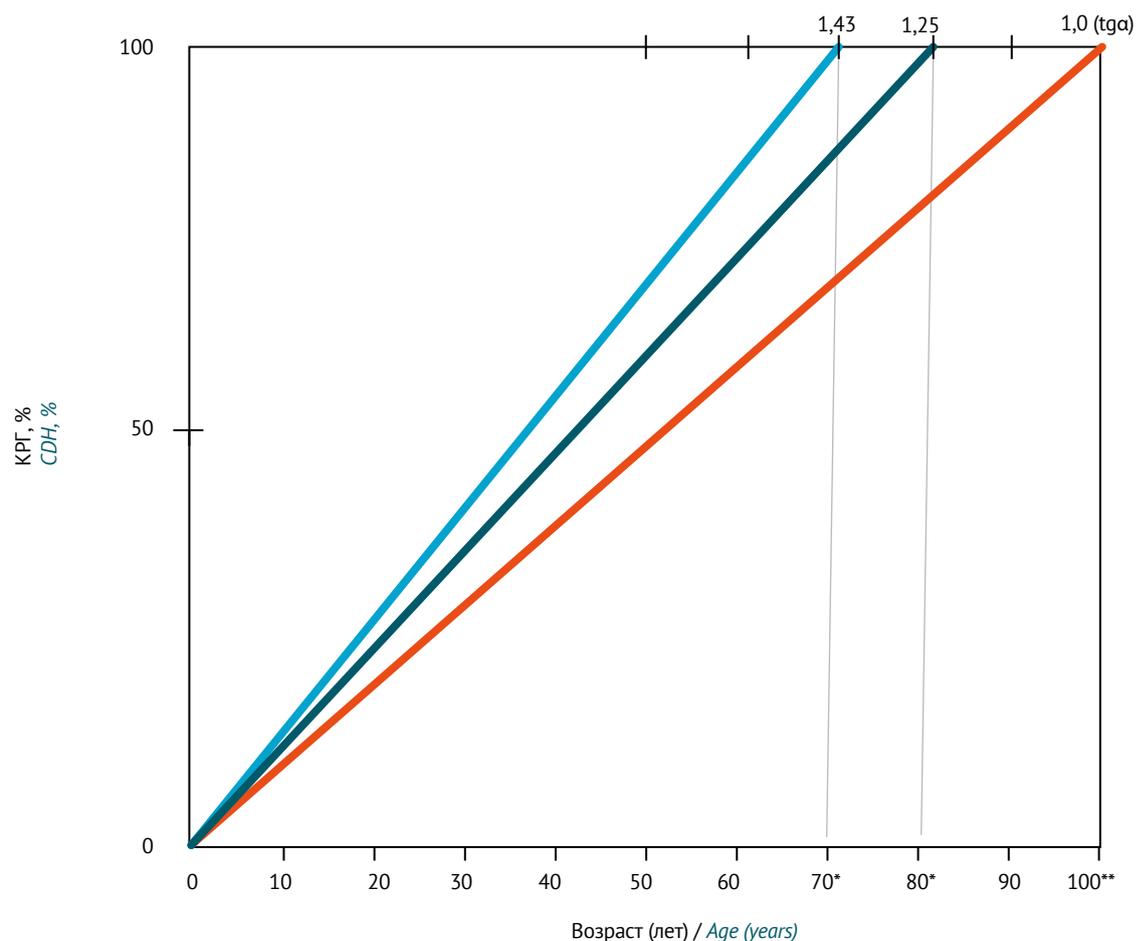


Рисунок подготовлен авторами по собственным данным / The figure is prepared by the authors using their own data

Рис 1. Темп критической регрессии гомеостаза и ожидаемая продолжительность жизни. КРГ – порог критической регрессии гомеостаза; tga – наклон кривой; * – ожидаемая продолжительность жизни в популяции; ** – условная продолжительность жизни долгожителей

Fig. 1. Critical homeostatic decline rate vs life expectancy. CDH, threshold of critical decline in homeostasis; tga, slope; *, life expectancy in the population; **, hypothetical life expectancy for centenarians

де развития и позднем периоде старения [8, 9]. Использование жесткого консервативного диапазона (от 30 до 70 лет) нецелесообразно, так как не позволяет прогнозировать риски для целевой популяции лиц старческого возраста [8, 9].

Гипотетическая вероятность критической регрессии гомеостаза в линейной модели может быть рассчитана по формуле (4):

$$P=x/LE, \quad (4)$$

где P – вероятность критической регрессии гомеостаза; x – возраст (лет); LE – LE в популяции или LE для долгожителей (лет).

Прогнозирование относительного риска фармакотерапии в ММП осуществляется с использованием условной возрастной периодизации. Стратификация возрастных групп взрослых

пациентов в рамках базовой концепции ВРГ соответствует вероятности критической регрессии гомеостаза (P). Выделены 4 возрастные группы: «молодого возраста» (до 29 лет, $P \leq 0,29$), «среднего возраста» (от 30 до 49 лет, $P=0,30-0,49$), «пожилого возраста» (от 50 до 69 лет, $P=0,50-0,69$) и «старческого возраста» (от 70 до 89 лет, $P=0,70-0,89$), а также дополнительная группа «долгожителей» (старше 90 лет, $P \geq 0,90$). Для сравнения по усредненным значениям группам присвоены условные возрастные медианы: 20 лет ($P=0,20$) – для группы молодого возраста, 40 лет ($P=0,40$) – для среднего возраста, 60 лет ($P=0,60$) – для пожилого возраста, 80 лет ($P=0,80$) – для старческого возраста. Первичной конечной точкой прогнозирования в ММП принята условная LE долгожителей (100 лет, $P=1,00$),

превышающая указанный 90-летний порог. Вместе с тем имеются основания полагать, что LE долгожителей, превышающая 100 лет, может в наибольшей степени соответствовать условной ВРГ человека [8, 20]. Согласно концепции ВРГ в линейной ММП указанным возрастным группам соответствуют пропорциональные вероятности критической ВРГ: «низкая вероятность» (до 0,29), «средняя вероятность» (0,30–0,49), «повышенная вероятность» (0,50–0,69) и «высокая вероятность» (0,70–0,89).

Вероятность критической ВРГ представлена в виде диапазона с нижней границей, соответствующей принятой в модели условной LE долгожителей (100 лет) и верхней границей, соответствующей ожидаемой LE в популяции. В этом случае ширина диапазона вероятности критической ВРГ позволит оценить вариабельность популяционной регрессии и влияние популяционных факторов риска на физиологическую ВРГ долгожителей.

Для прогнозирования риска использованы таблицы сопряженности с вычислением стандартных параметров относительного риска (relative risk, RR) и отношения шансов (odds ratio, OR) [10, 11]. Параметры RR и OR являются общепринятыми показателями в статистическом анализе и клинической практике для оценки эффективности и безопасности ЛС и при разработке математических моделей прогнозирования в медицине³ [10, 11].

Для прогнозирования возможных возрастных изменений эффективности и безопасности фармакотерапии показатели вероятности критической регрессии гомеостаза в условном линейном диапазоне (от 16 до 84 лет) преобразуются в клинические параметры RR и OR по соотношению вероятностей в разных возрастных группах:

$$RR_{1/2} = P_1/P_2, \quad (5)$$

где $RR_{1/2}$ – относительный риск критической регрессии (отношение риска в возрастной группе № 1 к риску в возрастной группе № 2); P_1 – вероятность критической регрессии гомеостаза в возрастной группе № 1; P_2 – вероятность критической регрессии гомеостаза в возрастной группе № 2.

$$OR_{1/2} = P_1(1-P_2)/P_2(1-P_1), \quad (6)$$

где $OR_{1/2}$ – отношение шансов критической регрессии гомеостаза (отношение шанса в воз-

растной группе № 1 к шансу в возрастной группе № 2); $P_1/(1-P_1)$ – шанс критической регрессии гомеостаза в возрастной группе № 1; $P_2/(1-P_2)$ – шанс критической регрессии гомеостаза в возрастной группе № 2.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Базовая концепция возрастной регрессии гомеостаза

Характер и динамика возрастных изменений эффектов фармакотерапии объясняются универсальными механизмами гомеостатической регуляции организма [7–9]. В отношении чужеродных веществ (ксенобиотиков), к которым относится большинство ЛС, гомеостаз обеспечивает реагирование и компенсаторные реакции, направленные на подавление их воздействия и удаление из организма. Токсические эффекты ЛС реализуются вследствие декомпенсированных гомеостатических реакций на повреждающее воздействие ксенобиотиков. Метаболизм и фармакокинетика ЛС соответствуют гомеостатическим реакциям, направленным на прекращение действия ксенобиотика [4]. Возрастные изменения состояния организма являются следствием естественного процесса морфофункциональной инволюции, охватывающего весь жизненный цикл человека, несмотря на то что манифестацию признаков инволюции связывают с этапом старения организма в пожилом и старческом возрасте, когда изменения становятся очевидными и проявляются симптомами декомпенсации жизненно важных систем [8].

В первой половине жизни морфофункциональная инволюция в обычных условиях не проявляется, так как приводит к скрытому компенсированному дефициту гомеостаза вследствие сокращения ресурса физиологических систем, снижения толерантности организма к экстремальным воздействиям и нарушения отдельных регуляторных функций. Можно предположить, что одной из возможных причин развития серьезных патологий среднего возраста являются подобные первичные дисрегуляторные нарушения нейроэндокринной и иммунной систем [8]. Во второй половине жизни в период старения изменяется характер возрастных патологий: преобладают хронические дистрофические процессы, декомпенсация физиологических и регуляторных функций органов и систем, заболевания дегенеративного характера.

³ Решение Совета Евразийской экономической комиссии от 03.11.2016 № 88 «Об утверждении требований к инструкции по медицинскому применению лекарственного препарата и общей характеристике лекарственного препарата для медицинского применения».

В рамках базовой концепции возрастные изменения эффективности и безопасности ЛС оцениваются как следствие ВРГ, поскольку фармакокинетические процессы, метаболизм, фармакодинамическое и токсическое действие ЛС могут рассматриваться как гомеостатические реакции организма на воздействие ксенобиотика. Пониженная эффективность фармакотерапии при старении может быть обусловлена снижением интенсивности или избирательности рецепторного взаимодействия ЛС с фармакодинамической мишенью, а также существенным снижением системной экспозиции действующего вещества или активного метаболита⁴. Усиление терапевтического эффекта при старении можно ожидать для ЛС, обладающих цитотоксическим механизмом действия, вследствие снижения резистентности организма к повреждающим факторам или высокой экспозиции действующего вещества, обусловленной замедленным процессом его элиминации. Усилению токсичности ЛС, по-видимому, способствует возрастное снижение резистентности организма к повреждающему воздействию и замедление репаративных процессов [8].

При анализе фактических данных необходимо учитывать, что индивидуальные варианты ВРГ вследствие вариабельности влияющих факторов могут существенно отличаться от популяционной ВРГ, которую определяют общие наиболее значимые факторы. Возможные механизмы, характерные признаки и динамика влияния ВРГ на морфофункциональное состояние организма, патогенез заболеваний и эффекты фармакотерапии, отражающие основные положения базовой концепции ВРГ, обобщены в *таблице 1* (опубликована на сайте журнала⁵). Низкая, средняя и высокая вероятности регрессии гомеостаза в таблице соответствуют условной возрастной периодизации по критической ВРГ для молодого возраста ($P \leq 0,29$), среднего и пожилого возраста ($P = 0,30 - 0,69$), старческого возраста ($P \geq 0,70$).

Основную тенденцию регрессии гомеостаза, как правило, характеризует возрастное снижение эффективности и усиление риска фармакотерапии ЛС. При этом эффективность фармакотерапии в молодом и среднем возрасте определяется излечением или наступлением ремиссии заболевания, тогда как для пациента пожилого и старческого возраста она может ограничиваться частичным улучшением состоя-

ния или качества жизни. Возрастное снижение резистентности организма к действию повреждающих факторов увеличивает риск развития критических состояний гомеостаза и осложнений, приводящих к нарушению жизненно важных функций организма.

Критическая регрессия гомеостаза

Условный показатель вероятности критической регрессии характеризует вероятность гомеостатической дезадаптации организма и не является количественным параметром общего регресса гомеостаза, поскольку критическое нарушение гомеостаза может быть связано с повреждением даже одной из гомеостатических систем [8, 9]. Таким образом, показатель критической регрессии позволяет не измерить уровень гомеостаза, а оценить риск нарушения жизненно важных функций по соотношению темпа популяционной ВРГ и физиологической ВРГ долгожителей. Фактически, популяционный темп ВРГ в разработанной ММП характеризует изменение физиологического тренда ВРГ под влиянием популяционных факторов риска и соответствует коэффициенту регрессии.

Сопоставление границ диапазона вероятностей критической регрессии позволяет оценить влияние на ВРГ популяционных факторов риска [19]. При средней LE в популяции 70 лет темп ВРГ составляет 1,43% за 1 год, а при LE 80 лет – 1,25% за 1 год. Темп ВРГ при условной LE долгожителей (100 лет) не превышает 1% за 1 год.

Параметры прогноза популяционной ВРГ в разработанной модели представлены в виде диапазона вероятности критической регрессии гомеостаза с верхней границей, соответствующей общей популяционной LE (пессимистический прогноз), и нижней границей, которая соответствует минимальной ВРГ при условной LE долгожителей (оптимистический прогноз). Таким образом, регрессия гомеостаза у пациентов одного возраста при популяционной LE 70 или 80 лет превышает ВРГ долгожителей в 1,43 и 1,25 раза соответственно. При увеличении LE в популяции прогноз ВРГ становится более определенным, поскольку сокращается диапазон вероятности критической регрессии.

Использование условной LE долгожителей для определения нижней границы диапазона критической регрессии демонстрирует возможный минимальный темп регрессии и расширяет охват прогноза для старческого возраста.

⁴ Фармакотерапия у лиц пожилого и старческого возраста. Методическое руководство. Минздрав России; 2018.

⁵ <https://doi.org/10.30895/2312-7821-2025-13-2-184-197-tabl1>

Данные, приведенные в *таблице 2*, позволяют с учетом общей популяционной LE (от 60 до 90 лет) и условной средней LE долгожителей (100 лет) определить диапазон вероятности критической регрессии гомеостаза для субпопуляций взрослых лиц пожилого и старческого возраста, включая долгожителей.

Так, например, при популяционной LE 70 лет и условной LE долгожителей 100 лет для референтных субпопуляций молодого (медиана 20 лет), среднего (медиана 40 лет), пожилого (медиана 60 лет) и старческого (медиана 80 лет)

возрастов диапазон вероятности критической регрессии гомеостаза составит 0,29–0,20, 0,57–0,40, 0,86–0,60 и 1,00–0,80 соответственно.

Темп ВРГ при общей популяционной LE 80 лет будет ниже – 1,25% за 1 год жизни. Так, для субпопуляции молодого возраста (медиана 20 лет) диапазон вероятности критической регрессии составляет 0,25–0,20. Для субпопуляции среднего возраста (медиана 40 лет) при прочих равных условиях диапазон вероятности критической регрессии составит 0,50–0,40, для субпопуляции пожилого возраста (медиана 60 лет)

Таблица 2. Влияние ожидаемой продолжительности жизни на вероятность критической регрессии гомеостаза
Table 2. Effects of life expectancy on the probability of critical decline in homeostasis

Возраст, лет <i>Age, years</i>	Вероятность критической регрессии гомеостаза <i>Probability of critical decline in homeostasis</i>						
	Продолжительность жизни в популяции, лет <i>Life expectancy in the population, years</i>				Продолжительность жизни долгожителей, лет <i>Life expectancy of centenarians, years</i>		
	60	70	80	90	100*	110	120
18	0,30	0,26	0,23	0,20	0,18	0,16	0,15
20	0,33	0,29	0,25	0,22	0,20	0,18	0,17
24	0,40	0,34	0,30	0,27	0,24	0,22	0,20
36	0,60	0,51	0,45	0,40	0,36	0,33	0,30
40	0,67	0,57	0,50	0,44	0,40	0,36	0,33
48	0,80	0,69	0,60	0,53	0,48	0,44	0,40
50	0,83	0,71	0,63	0,56	0,50	0,46	0,42
60	1,00	0,86	0,75	0,67	0,60	0,55	0,50
65	1,00**	0,93	0,81	0,72	0,65	0,59	0,54
67	1,00	0,96	0,84	0,74	0,67	0,61	0,56
70	1,00	1,00	0,88	0,78	0,70	0,64	0,58
72	1,00	1,00**	0,90	0,80	0,72	0,66	0,60
77	1,00	1,00	0,96	0,86	0,77	0,70	0,64
80	1,00	1,00	1,00	0,89	0,80	0,73	0,67
84	1,00	1,00	1,00**	0,93	0,84	0,76	0,70
85	1,00	1,00	1,00	0,94	0,85	0,77	0,71
90	1,00	1,00	1,00	1,00	0,90	0,82	0,75
95	1,00	1,00	1,00	1,00**	0,95	0,86	0,79
96	1,00	1,00	1,00	1,00	0,96	0,87	0,80
100	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	0,91	0,83
102	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00**	0,93	0,85
108	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	0,98	0,90
110	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	0,92
114	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00**	0,95
120	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00

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

* Условная продолжительность жизни долгожителей.

** Плато максимальной вероятности ($P=1,0$).

* Hypothetical life expectancy of centenarians.

** Maximum probability plateau ($P=1.0$)

0,75–0,60, для субпопуляции старческого возраста (медиана 80 лет) 1,00–0,80.

Следует отметить, что для LE долгожителей 110 лет темп ВРГ составит 0,91% за 1 год, что наилучшим образом согласуется с темпом возрастной регрессии фармакокинетических параметров печеночного и почечного клиренса ЛС у пациентов старших возрастных групп [20]. Такой темп регрессии, предположительно, может соответствовать фактическому минимальному темпу физиологической ВРГ.

Относительный риск и отношение шансов возрастной регрессии гомеостаза

Полученный популяционный прогноз критической регрессии гомеостаза для разных возрастных групп преобразуют в параметры относительного риска и отношения шансов ВРГ, которые интерпретируются как относительные показатели возрастных изменений эффективности и безопасности фармакотерапии. В *таблице 3* приведены расчетные значения RR и OR при сравнении с субпопуляцией молодого (20 лет) и среднего (40 лет) возрастов для вероятности критической регрессии в избранном для модели линейном диапазоне 0,16–0,84.

Так, например, если использовать прогноз критической регрессии для популяционной LE 70 лет, то в сравнении с субпопуляцией молодого возраста (I) для установленных вероятностей критической регрессии в линейном диапазоне (0,29–0,20; 0,57–0,40; 0,86–0,60; 1,00–0,80) относительный риск (RRI) также приобретает вид диапазона и составит 1,5–1,0; 2,9–2,0; 4,3–3,0; 5,0–4,0 соответственно.

В сравнении с субпопуляцией среднего возраста (II) для диапазонов вероятностей критической регрессии (0,29–0,20; 0,57–0,40; 0,86–0,60; 1,00–0,80) относительный риск (RRII) составит 0,7–0,5; 1,4–1,0; 2,2–1,5; 2,5–2,0 соответственно. Для тех же диапазонов вероятностей критической регрессии ОШ негативного изменения эффективности и безопасности фармакотерапии составит для случая OR_I : 1,6–1,0; 5,3–2,7; >21,0–6,0; >21,0–16,0. Для случая OR_{II} : 0,61–0,37; 2,0–1,0; >7,9–2,3; >7,9–6,0 соответственно.

Таким образом, прогнозируемые показатели: относительный риск (RR_I : 4,34,3–3,0, RR_{II} : >2,1–2,0), отношение шансов (OR_I : >21,0–6,0, OR_{II} : >7,9–6,0) при парном сравнении (I) субпопуляций молодого (20 лет) и пожилого (60 лет) возрастов так же, как и при сравнении (II) субпопуляций среднего (40 лет) и старческого (80 лет)

возрастов, вполне согласуются с клиническими данными об увеличении частоты развития нежелательных реакций в 2–7 раз при фармакотерапии у пациентов старших возрастных групп [3–5].

Отмечено также совпадение прогнозируемого минимального темпа физиологической ВРГ (не более 1% в год), характерного для долгожителей, с установленной регрессией фармакокинетики ЛС. Так, в исследованиях на большой группе пожилых пациентов было показано, что снижение почечного и печеночного клиренса ЛС у человека составляет 0,97 и 0,80% в год соответственно [20].

Выбор субпопуляций сравнения для расчета относительного риска и отношения шансов (*табл. 3*) продиктован задачами интерпретации риска фармакотерапии. Сравнение рисков и шансов критической ВРГ в старших возрастных группах с субпопуляцией молодого возраста (I) демонстрирует максимальный диапазон относительной вероятности изменения эффектов фармакотерапии. Сравнение рисков и шансов критической ВРГ в старших возрастных группах с субпопуляцией среднего возраста (II) дает основания для экстраполяции на прогнозируемую возрастную группу информации о безопасности ЛС из инструкции по медицинскому применению лекарственного препарата, которая представляет собой усредненные характеристики, полученные в исследованиях на популяции смешанного возрастного состава, обычно от 18 до 60 лет, то есть с медианой среднего возраста (40 лет).

Прогноз безопасности конкретного ЛС по полученным относительным показателям ОР и ОШ осуществляется посредством пропорционального преобразования и экстраполяции имеющихся клинических данных для других возрастных групп или сведений из инструкции по медицинскому применению соответствующего лекарственного препарата на прогнозируемую возрастную группу. При этом количественные характеристики нежелательных реакций по экстраполируемым клиническим данным изменяют пропорционально прогностическим параметрам RR и OR. Общая схема разработанного алгоритма прогнозирования возрастных изменений риска фармакотерапии представлена на *рисунке 2*.

Практическое применение, ожидаемые преимущества и недостатки модели

Применение разработанной системной математической модели для прогнозирования

Таблица 3. Преобразование вероятности критической регрессии гомеостаза в линейном диапазоне ($P=0,16-0,84$) в относительный риск (RR) и отношение шансов (OR) изменения безопасности фармакотерапии

Table 3. Conversion of the probability of critical decline in homeostasis in a linear range ($P=0.16-0.84$) into the relative risk (RR) and the odds ratio (OR) of changes in the safety of pharmacotherapy

Вероятность критической регрессии гомеостаза (P) <i>Probability of critical decline in homeostasis (P)</i>	RR		OR	
	I*	II**	I*	II**
0,16	0,8	0,40	0,76	0,29
0,18	0,9	0,45	0,87	0,33
0,20 (I*)	1,0	0,50	1,00	0,37
0,22	1,1	0,55	1,12	0,42
0,24	1,2	0,60	1,26	0,47
0,26	1,3	0,65	1,41	0,53
0,28	1,4	0,70	1,56	0,58
0,30	1,5	0,75	1,71	0,64
0,32	1,6	0,80	1,88	0,71
0,34	1,7	0,85	2,06	0,77
0,36	1,8	0,90	2,25	0,84
0,38	1,9	0,95	2,45	0,92
0,40 (II**)	2,0	1,0	2,67	1,00
0,42	2,1	1,05	2,90	1,09
0,44	2,2	1,10	3,14	1,18
0,46	2,3	1,15	3,41	1,28
0,48	2,4	1,20	3,69	1,38
0,50	2,5	1,25	4,00	1,50
0,52	2,6	1,30	4,33	1,63
0,54	2,7	1,35	4,70	1,76
0,56	2,9	1,40	5,09	1,91
0,58	2,9	1,45	5,52	2,07
0,60	3,0	1,50	6,00	2,25
0,62	3,1	1,55	6,53	2,45
0,64	3,2	1,60	7,11	2,67
0,66	3,3	1,65	7,76	2,91
0,68	3,4	1,70	8,50	3,19
0,70	3,5	1,75	9,33	3,50
0,72	3,6	1,80	10,30	3,86
0,74	3,7	1,85	11,40	4,27
0,76	3,8	1,90	12,70	4,75
0,78	3,9	1,95	14,20	5,32
0,80	4,0	2,00	16,00	6,00
0,82	4,1	2,05	18,20	6,83
0,84	4,2	2,10	21,00	7,88

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

* Группа сравнения субпопуляции молодого возраста (20 лет).

** Группа сравнения субпопуляции среднего возраста (40 лет).

* Comparison group of young subpopulation (20 years old).

** Comparison group of middle-aged subpopulation (40 years old).

возрастных изменений относительного риска фармакотерапии у пациентов пожилого и старческого возраста может компенсировать дефи-

цит релевантных клинических данных о безопасности ЛС для данной категории пациентов. В отличие от аналитических ММП, которые

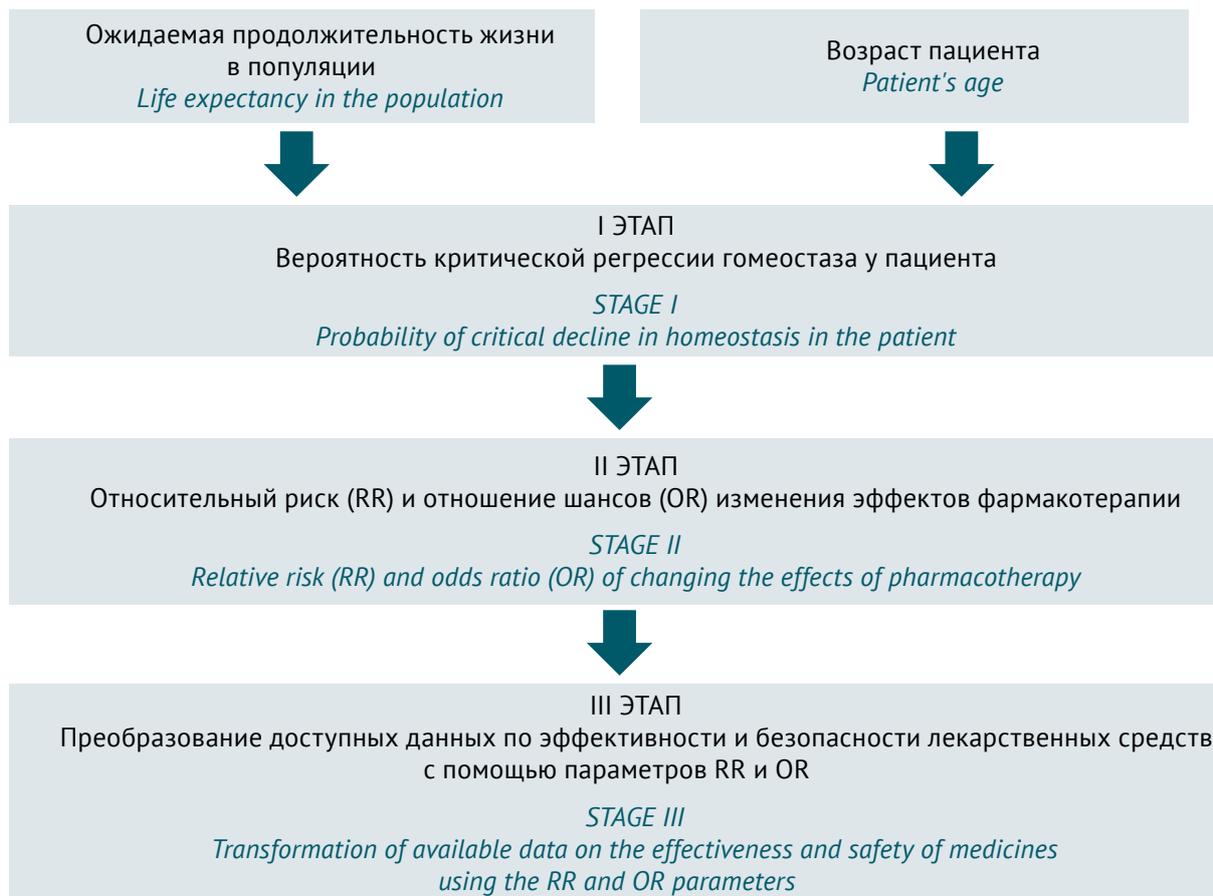


Рисунок подготовлен авторами по собственным данным / The figure is prepared by the authors using their own data

Рис. 2. Алгоритм прогнозирования возрастных изменений риска фармакотерапии

Fig. 2. Algorithm for assessing age-related changes in the risk of pharmacotherapy

разрабатываются по результатам корреляционного анализа доступных параметров и факторов исследования [10–13], системные модели основаны на использовании естественных закономерностей и научных гипотез [9]. Системные и аналитические элементы могут использоваться в ММП в сочетании.

Разработанная системная ММП основана на концепции возрастной регрессии гомеостаза (ВРГ), которая позволяет экстраполировать регрессию гомеостаза на риск фармакотерапии. В данном исследовании был сделан выбор в пользу одномерной модели простой линейной регрессии как исходного варианта с перспективой ее возможной модификации.

В ММП популяционные факторы риска рассматриваются как совокупность всех факторов, влияющих на LE. Несмотря на комплексное воздействие модифицируемых и немодифицируемых факторов риска на заболеваемость и ожидаемую LE, ММП может быть использо-

вана для оценки влияния отдельных факторов на процессы старения. Например, появляется возможность оценить влияние факторов риска для мужчин и женщин с учетом их ожидаемой LE или прогнозировать нозологический спектр возрастной заболеваемости.

Связь разработанной модели со статистическим параметром LE в популяции отражает влияние факторов риска и имеет принципиальное значение, поскольку, по мнению исследователей, ценность прогнозов риска фармакотерапии определяет содержание и соответствие используемых баз данных демографической структуре конкретного региона, традициям оказания медицинской помощи и принятым стандартам лекарственной терапии [21, 22].

Границы диапазона критической регрессии гомеостаза являются популяционными границами нарушения жизненно важных функций организма, которые соответствуют ожидаемой

LE в популяции и условной LE долгожителей. Оценка соотношения границ диапазона позволяет сравнить максимально возможное влияние факторов риска в популяции [17] с их минимально возможным воздействием на организм долгожителей, определяющим у них наименьший темп ВРГ, близкий к физиологическому темпу возрастной морфофункциональной инволюции организма [8, 9].

В приведенном примере прогнозирования представлены расчеты (на основе данных *таблицы 2*) для двух произвольных вариантов LE (80 и 70 лет), которые можно рассматривать как шаблон прогнозирования различий риска ВРГ по отдельным статистическим параметрам LE. Стратификация популяции на основе базовой ВРГ расширяет аналитические возможности модели, в том числе ее применимость для оценки влияния популяционных и индивидуальных факторов риска, прогнозирования возрастных патологий.

В результате проведенного поиска в базах данных eLIBRARY.RU и PubMed за последние 10 лет (до 2025 г.) по ключевым словам: «возрастная регрессия гомеостаза», «модели прогнозирования», «математические модели прогнозирования», «гомеостаз», «возраст», «продолжительность жизни», «старение», «безопасность лекарств», «факторы риска» не удалось обнаружить публикаций об аналогичных линейных однофакторных ММП системного типа, в которых прогнозирование проводится по общему тренду регрессии гомеостаза с использованием возраста в качестве единственной независимой переменной с конечной точкой LE.

Большая часть публикаций посвящена аналитическим и комбинированным системным аналитическим ММП, в которых в качестве предикторов используются разнообразные биомаркеры и факторы механизмов старения (такие как эпигенетические, омиксные факторы, функциональные и морфологические параметры возрастных патологий, показатели сенесценции иммунной и нейроэндокринной системы и др.). Наряду с нелинейными ММП для прогнозирования рисков, связанных с течением заболеваний и результатами воздействия медицинских технологий, применяют также одно- и многофакторные модели линейной регрессии [23–26]. При этом в ММП, как правило, используется стандартный статистический аппарат или модифицированные методы.

Ожидаемые преимущества предлагаемой модели могут быть связаны с ее системным ха-

рактером и принципом выбора статистических характеристик, отвечающих требованиям надежности и понятной логики прогнозирования. К положительным качествам предлагаемой модели, помимо статистических характеристик, следует отнести универсальность прогноза, которую обеспечивает относительный характер параметра риска фармакотерапии.

Предлагаемая линейная модель имеет ряд явных и потенциальных недостатков. Очевидным недостатком и источником возможных погрешностей интерпретации прогноза можно считать необходимость экстраполяции имеющихся клинических данных для конкретизации риска фармакотерапии по относительным параметрам RR и OR. Общим недостатком ММП являются потенциальные погрешности прогноза, которые в предлагаемой модели обусловлены допущениями статистической гипотезы: линейность, выбор конечной точки, условность параметра критической ВРГ. Указанные потенциальные недостатки частично компенсируются надежностью статистических характеристик линейной одномерной ММП [10, 11].

Вместе с тем отсутствие до настоящего времени универсальной математической модели старения и универсальных клинических ММП позволяет усомниться в практической ценности точного прогноза интегративных реакций организма по отдельным процессам или биомаркерам [8–10, 16]. В связи с этим разработанная системная ММП может иметь прогностические преимущества перед аналитическими ММП, поскольку базируется на универсальной гомеостатической концепции, глобальных факторах старения (возраст и LE) и апеллирует исключительно к относительным параметрам прогноза (относительный риск фармакотерапии, относительный тренд ВРГ).

Разработанная линейная модель ММП может стать перспективной базой для возможной многофакторной модификации с включением индивидуальных параметров, таких как генетические маркеры, образ жизни и сопутствующие заболевания, что может улучшить прогностическую способность модели. Дальнейшие исследования могут быть направлены на оценку прогностической эффективности модели и на адаптацию результатов, полученных с применением разработанной ММП, для практического применения при оценке эффективности и безопасности ЛС у пациентов пожилого и старческого возраста.

ВЫВОДЫ

1. На основе предположенной концепции ВРГ разработана линейная математическая модель, которая позволяет экстраполировать прогноз гомеостатической регрессии на риск фармакотерапии.

2. Априорные прогнозы риска фармакотерапии хорошо согласуются с опубликованными клиническими данными.

3. Полученные результаты указывают на целесообразность оценки прогностической эффективности предлагаемой модели.

Литература / References

- Ушколова ЕА, Ткачева ОН, Рунихина НК, Чухарева НА, Бевз АЮ. Особенности фармакотерапии у пожилых пациентов. Введение в проблему. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии*. 2016;12(1):94–100.
- Ushkalova EA, Tkacheva ON, Runikhina NK, Chukhareva NA, Bevz AYU. Features of pharmacotherapy in the elderly patients. Introduction to the problem. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2016;12(1):94–100 (In Russ.). <https://doi.org/10.20996/1819-6446-2016-12-1-94-100>
- Малая ИП. Клинические исследования у пожилых: состояние проблемы и современные регуляторные требования. *Российский журнал гериатрической медицины*. 2021;1(5):97–104.
- Malaya IP. Clinical trials in geriatrics: Actual status and international regulatory guidelines. *Russian Journal of Geriatric Medicine*. 2021;1(5):97–104 (In Russ.). <https://doi.org/10.37586/2686-8636-1-2021-97-104>
- Beijer HJ, de Blaeij CJ. Hospitalisations caused by adverse drug reactions (ADR): A meta-analysis of observational studies. *Pharm World Sci*. 2002;24(2):46–54.
- Turnheim K. When drug therapy gets old: Pharmacokinetics and pharmacodynamics in the elderly. *Exp Gerontol*. 2003;38(8):843–53. [https://doi.org/10.1016/s0531-5565\(03\)00133-5](https://doi.org/10.1016/s0531-5565(03)00133-5)
- Сычев ДА, Черныяева МС, Ниязов РР, Сорокина АЮ. Список EURO-FORTA (Fit FOR The Aged) версия 2: клинический инструмент для оценки медикаментозной терапии у пожилых пациентов. *Клиническая фармакология и терапия*. 2024;33(1):73–80.
- Sychev DA, Cherniaeva MS, Niyazov RR, Sorokina AYU. EURO-FORTA (Fit FOR The Aged) List version 2: A clinical tool for assessing drug therapy in the elderly patients. *Clin Pharmacol Ther*. 2024;33(1):73–80 (In Russ.). EDN: RKDMPO
- Сычев ДА, Остроумова ОД, Переверзев АП, Кочетков АИ, Остроумова ТМ, Клепикова МВ, Эбзеева ЕЮ. Пожилой и старческий возраст пациентов как фактор риска развития лекарственно-индуцированных заболеваний. *Безопасность и риск фармакотерапии*. 2021;9(1):15–24.
- Sychev DA, Ostroumova OD, Pereverzev AP, Kochetkov AI, Ostroumova TM, Klepikova MV, Ebzeeva EYU. Advanced age as a risk factor of drug-induced diseases. *Safety and Risk of Pharmacotherapy*. 2021;9(1):15–24 (In Russ.). <https://doi.org/10.30895/2312-7821-2021-9-1-15-24>
- Сафроненко АВ, Ганцгорн ЕВ, Сафроненко ВА, Кузнецов ИИ, Сухорукова НВ, Криштопа АВ, Осипова АВ. Особенности фармакотерапии пациентов пожилого и старческого возраста. *Южно-Российский журнал терапевтической практики*. 2021;2(4):6–15.
- Safronenko AV, Gantsgorn EV, Safronenko VA, Kuznetsov II, Sukhorukova NV, Krishtopa AV, Osipova AA. Features of pharmacotherapy at elderly and senile patients. *South Russian Journal of Therapeutic Practice*. 2021;2(4):6–15 (In Russ.). <https://doi.org/10.21886/2712-8156-2021-2-4-6-15>
- Troen BR. The biology of aging. *Mt Sinai J Med*. 2003;70(1):3–22. PMID: 12516005
- Викторова АА, Гладких ВД, Назарова ВБ, ред. *Методологические аспекты формирования региональных резервов средств специфической фармакотерапии острых отравлений с учетом оценки потенциального влияния нестационарных факторов воздействия окружающей среды в условиях чрезвычайных ситуаций химической природы*. М.: Комментарий; 2015.
- Viktorova AA, Gladkikh VD, Nazarova VB, eds. *Methodological aspects of the formation of regional reserves of specific pharmacotherapy for acute poisoning, taking into account the assessment of the potential impact of non-stationary environmental factors in emergency situations of a chemical nature*. Moscow: Commentary; 2015 (In Russ.).
- Лучинин АС. Прогностические модели в медицине. *Клиническая онкогематология*. 2023;16(1):27–36.
- Luchinin AS. Prognostic models in medicine. *Clinical Oncohematology*. 2023;16(1):27–36 (In Russ.). <https://doi.org/10.21320/2500-2139-2023-16-1-27-36>
- Румянцев ПО, Саенко УВ, Румянцева УВ. Статистические методы анализа в клинической практике. Часть 1. Одномерный статистический анализ. *Проблемы эндокринологии*. 2009;55(5):48–55.
- Rumyantsev PO, Saenko UV, Rumyantseva UV. Statistical methods for the analyses in clinical practice. Part 1. Univariate statistical analysis. *Problems of Endocrinology*. 2009;55(5):48–55 (In Russ.). <https://doi.org/10.14341/probl20095548-55>
- Осипова ОА, Концевая АВ, Демко ВВ, Гостева ЕВ, Комисов АА, Кузуб АА и др. Использование элементов искусственного интеллекта в прогнозирующей модели персонализированного подхода к выбору фармакотерапии у больных хронической сердечной недостаточностью с умеренно низкой фракцией выброса ишемического генеза. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2023;22(7):3619.
- Osipova OA, Kontsevaya AV, Demko VV, Gosteva EV, Komisov AA, Kuzub AA, et al. Elements of artificial intelligence in a predictive personalized model of pharmacotherapy choice in patients with heart failure with mildly reduced ejection fraction of ischemic origin. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2023;22(7):3619 (In Russ.). <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2023-3619>
- Лучинин АС. Искусственный интеллект в гематологии. *Клиническая онкогематология*. 2022;15(1):16–27.
- Luchinin AS. Artificial intelligence in hematology. *Clinical Oncohematology*. 2022;15(1):16–27 (In Russ.). <https://doi.org/10.21320/2500-2139-2022-15-1-16-27>
- Токарева АС, Боровкова НЮ, Линева НЮ, Полякова ИВ. Прогностические модели риска развития интрадиализной гипертензии: роль параметров артериальной ригидности. *Доктор.Ру*. 2022;21(2):51–5.
- Tokareva AS, Borovkova NYU, Lineva NYU, Polyakova IV. Prediction models of intradialytic hypertension: The role of arterial stiffness parameters. *Doctor.Ru*. 2022;21(2):51–5 (In Russ.). <https://doi.org/10.31550/1727-2378-2022-21-2-51-55>
- Румянцев ПО, Саенко ВА, Румянцева УВ, Чекин СЮ. Статистические методы анализа в клинической практике. Часть 2. Анализ выживаемости и многомерная статистика. *Проблемы эндокринологии*. 2009;55(6):48–56.
- Rumyantsev PO, Saenko VA, Rumyantseva UV, Chekin SYU. Statistical methods for the analyses in clinical practice. Part 2. Survival analysis and multivariate statistics. *Problems of Endocrinology*. 2009;55(6):48–56 (In Russ.). <https://doi.org/10.14341/probl200955648-56>
- Новоселов ВМ, Крутько ВН, Донцов ВИ. *Основы геронтологии*. М.: Экспо; 2024.
- Novoselov VM, Krutko VN, Dontsov VI. *Fundamentals of gerontology*. Moscow: Expo; 2024 (In Russ.).
- Драпкина ОМ, Концевая АВ, Калинина АМ, Авдеев СН, Агальцов МВ, Александрова ЛМ и др. Профилактика хронических неинфекционных заболеваний в Российской Федерации. Национальное руководство 2022. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2022;21(4):3235.
- Drapkina OM, Kontsevaya AV, Kalinina AM, Avdeev SM, Agaltsov MV, Alexandrova LM, et al. 2022 Prevention of chronic non-communicable diseases in the Russian Federation. National guidelines. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2022;21(4):3235 (In Russ.). <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2022-3235>

18. Hamilton JAG, Henry CJ. Aging and immunotherapies: New horizons for the golden ages. *Aging Cancer*. 2020;1(1–4):30–44. <https://doi.org/10.1002/aac2.12014>
19. Сычев ДА, Остроумова ОД, Черныяева МС, Переверзев АП, Кочетков АИ, Остроумова ТМ и др. Факторы риска лекарственно-индуцированных заболеваний. Часть 1. Классификация, немодифицируемые факторы риска. *Фарматека*. 2021;28(11):34–46. Sychev DA, Ostroumova OD, Chernyaeva MS, Pereverzev AP, Kochetkov AI, Ostroumova TM, et al. Risk factors of drug-induced diseases. Part 1. Classification, non-modified risk factors. *Farmateka*. 2021;28(11):34–46 (In Russ.). <https://doi.org/10.18565/pharmateca.2021.11.34-46>
20. Soejima K, Sato H, Hisaka A. Age-related change in hepatic clearance inferred from multiple population pharmacokinetic studies: Comparison with renal clearance and their associations with organ weight and blood flow. *Clin Pharmacokinet*. 2022;61(2):295–305. <https://doi.org/10.1007/s40262-021-01069-z>
21. Kurniawati F, Kristin E, Febriana SA, Pinzon RT. Risk prediction models on adverse drug reactions: A review. *Pharmacy Education*. 2023;23(4):11–5. <https://doi.org/10.46542/pe.2023.234.1115>
22. Кузнецова ЕВ, Журавлева МВ, Михайлов ИА, Курносова ТИ. Разработка методических подходов к формированию риск-ориентированной модели для минимизации возникновения нежелательных реакций при применении лекарственных препаратов в медицинских организациях города Москвы. *Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология*. 2023;16(2):248–57. Kuznetsova EV, Zhuravleva MV, Mikhailov IA, Kursova 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. *Farmakoeconomika. Modern Pharmacoeconomics and Pharmacoepidemiology*. 2023;16(2):248–57 (In Russ.). <https://doi.org/10.17749/2070-4909/farmakoeconomika.2023.164>
23. Tran-Duy A, Knight J, Palmer AJ, Petrie D, Lung TWC, Herman WH, Eliasson B, Svensson A-M, Clarke PM. A patient-level model to estimate lifetime health outcomes of patients with type 1 diabetes. *Diabetes Care*. 2020;43(8):1741–9. <https://doi.org/10.2337/dc19-2249>
24. Anggraini D, Abdollahian M, Marion K. Foetal weight prediction models at a given gestational age in the absence of ultrasound facilities: Application in Indonesia. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2018;18(1):436. <https://doi.org/10.1186/s12884-018-2047-z>
25. Lv F, Gao X, Huang AH, Zu J, He X, Sun X, et al. Excess diabetes mellitus-related deaths during the COVID-19 pandemic in the United States. *EClinicalMedicine*. 2022;5(4):101671. <https://doi.org/10.1016/j.eclinm.2022.101671>
26. Chow FC, Lyass A, Mahoney TF, Massaro JM, Triant VA, Wu K, et al. Baseline 10-year cardiovascular risk scores predict cognitive function in older persons, and particularly women, living with human immunodeficiency virus infection. *Clin Infect Dis*. 2020;71(12):3079–85. <https://doi.org/10.1093/cid/ciz1214>

Дополнительная информация. Таблица 1 размещена на сайте журнала «Безопасность и риск фармакотерапии».

<https://doi.org/10.30895/2312-7821-2025-13-2-184-197-tabl1>

Additional information. Table 1 is published on the website of *Safety and Risk of Pharmacotherapy*.

<https://doi.org/10.30895/2312-7821-2025-13-2-184-197-tabl1>

Вклад авторов. Все авторы подтверждают соответствие своего авторства критериям ICMJE. Наибольший вклад распределен следующим образом: Р.Д. Сюзаев – концепция статьи, написание текста рукописи; Г.Н. Енгальчева – написание текста рукописи.

Authors' contributions. All the authors confirm that they meet the ICMJE criteria for authorship. The most significant contributions were as follows. *Rashid D. Syubaev* conceptualised the study and drafted the manuscript. *Galina N. Engalycheva* drafted the manuscript.

ОБ АВТОРАХ / AUTHORS

Сюзаев Рашид Даутович, д-р мед. наук

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

Енгальчева Галина Нинелевна, канд. биол. наук

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

Поступила 24.01.2025

После доработки 07.05.2025

Принята к публикации 04.06.2025

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

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

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

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

Received 24 January 2025

Revised 7 May 2025

Accepted 4 June 2025

УДК 615.03:615.015.46

<https://doi.org/10.30895/2312-7821-2025-13-2-198-212>

Оригинальная статья | Original article



Локальное введение плазмиды рCMV-VEGF165, кодирующей VEGF, стимулирует регенерацию тканей после холодовой травмы у крыс

О.В. Щеблыкина[✉], Д.А. Костина, В.В. Архипов, Е.А. Патраханов, А.А. Должиков, В.В. Гуреев, Н.И. Жернакова, О.А. Осипова, М.В. Покровский

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

✉ Щеблыкина Олеся Викторовна shcheblykina@bsuedu.ru

РЕЗЮМЕ

ВВЕДЕНИЕ. Отморожения представляют собой относительно распространенные травмы, сопровождающиеся высоким уровнем инвалидизации, лечение которых является трудоемким и длительным. Генотерапевтический препарат плазмиды рCMV-VEGF165, кодирующей фактор роста эндотелия сосудов (VEGF), разработанный для терапевтического ангиогенеза, может быть перспективным средством для стимуляции восстановления микроциркуляции и ускорения заживления повреждений при местной холодовой травме. Для проверки этой гипотезы необходимо проведение экспериментального исследования на животных.

ЦЕЛЬ. Оценка эффективности применения препарата на основе генетической конструкции — плазмиды рCMV-VEGF165 для коррекции нарушений при холодовой травме конечности у крыс.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ. В исследование были включены 42 белые нелинейные лабораторные половозрелые крысы-самки. Местную холодовую травму III–IV степени моделировали в области тыльной поверхности левой задней стопы крыс наложением неодимового магнита, охлажденного в жидком азоте. Исследуемый препарат (дезоксирибонуклеиновая кислота плазмидная сверхспрочеченная кольцевая двуцепочечная в дозе 60 мкг) и плацебо (вода для инъекций) вводили животным паравульнарно на 2 и 7 сутки после моделирования отморожения. Оценивали общее состояние животных, состояние поврежденного участка стопы, размер раневой поверхности, скорость заживления, массу животных, после плановой эвтаназии — массу дистальных отделов задних конечностей.

РЕЗУЛЬТАТЫ. Начиная с 7 суток отмечалась статистически достоверная более быстрая регенерация тканей в области холодовой травмы у крыс в группе исследуемого препарата: уменьшение площади раневой поверхности составило в среднем 47,36% [25,55; 55,45], тогда как в группе контроля — в среднем на 28,95±18,55% ($p<0,05$). Достоверность различий в темпах регенерации поврежденных тканей между экспериментальными группами сохранялась на 10 сутки (58,70±15,35% против 42,01±17,41% соответственно, $p<0,05$). В более поздние сроки статистически достоверные различия между группами в скорости заживления раневой поверхности отсутствовали, что, вероятно, связано с особенностями заживления ран в экспериментальной модели. Заживление раневого дефекта у грызунов происходило преимущественно посредством контракции.

ВЫВОДЫ. Локальное паравульнарное введение препарата плазмиды рCMV-VEGF165 в дозе 60 мкг на 2 и 7 сутки после моделирования холодовой травмы у крыс способствует минимизации повреждений, ускоряет регенерацию тканей под струпом и рубцевание.

Ключевые слова: плазида рCMV-VEGF165; эндотелиальный фактор роста сосудов; отморожение; холодовая травма; регенерация; терапевтический ангиогенез; доклиническое исследование; крысы

© О.В. Щеблыкина, Д.А. Костина, В.В. Архипов, Е.А. Патраханов, А.А. Должиков, В.В. Гуреев, Н.И. Жернакова, О.А. Осипова, М.В. Покровский, 2025

Для цитирования: Щеблыкина О.В., Костина Д.А., Архипов В.В., Патраханов Е.А., Должиков А.А., Гуреев В.В., Жернакова Н.И., Осипова О.А., Покровский М.В. Локальное введение плазмиды pCMV-VEGF165, кодирующей VEGF, стимулирует регенерацию тканей после холодовой травмы у крыс. *Безопасность и риск фармакотерапии*. 2025;13(2):198–212. <https://doi.org/10.30895/2312-7821-2025-13-2-198-212>

Финансирование. Исследование проведено при финансовой поддержке АО «НекстГен» – держателя регистрационного удостоверения лекарственного препарата «Неоваскулген®».

Потенциальный конфликт интересов. В.В. Архипов – член редколлегии журнала «Безопасность и риск фармакотерапии» с 2021 г. Все авторы сообщают о потенциальном конфликте интересов в связи с финансированием исследования держателем регистрационного удостоверения лекарственного препарата «Неоваскулген®», однако заявляют, что при написании рукописи руководствовались соображениями научной ценности полученного материала и беспристрастно оценивали полученные данные. Финансирующая организация не принимала участия в разработке дизайна исследования, сборе и анализе данных, формулировке выводов, подготовке рукописи на всех этапах, принятии решения о публикации.

Local Administration of pCMV-VEGF165 Plasmid Encoding VEGF Stimulates Tissue Regeneration after Cold Injury in Rats

Olesya V. Shcheblykina[✉], Daria A. Kostina, Vladimir V. Arkhipov, Evgeny A. Patrakhanov, Aleksandr A. Dolzhikov, Vladimir V. Gureev, Nina I. Zhernakova, Olga A. Osipova, Mikhail V. Pokrovskii

Belgorod State National Research University,
85 Pobedy St., Belgorod 308015, Russian Federation

✉ Olesya V. Shcheblykina shcheblykina@bsuedu.ru

ABSTRACT

INTRODUCTION. Frostbite is a common cold injury that is associated with high rates of disability and requires long and difficult treatment. A vascular endothelial growth factor (VEGF)-encoding pCMV-VEGF165 plasmid-based gene therapy product designed for therapeutic angiogenesis may be a promising tool to promote microcirculation recovery and accelerate lesion healing in local cold injury. This hypothesis needs to be tested in an experimental animal study.

AIM. This study aimed to evaluate the efficacy of the pCMV-VEGF165 plasmid gene therapy product for the management of cold injury of a limb in rats.

MATERIALS AND METHODS. The study included 42 mature female outbred white laboratory rats. A third- to fourth-degree local cold injury was experimentally induced on the dorsal surface of the left hind paw by applying a neodymium magnet frozen in liquid nitrogen. The animals received periwound injections of the test product (super-coiled circular double-stranded plasmid deoxyribonucleic acid at a dose of 60 µg) and placebo (water for injections) on days 2 and 7 after frostbite modelling. The authors evaluated the general condition of the animals, the condition of the damaged paw, the wound area, the healing rate, the body mass, and, after planned euthanasia, the mass of the hind paws.

RESULTS. Starting from day 7, the rats treated with the test product showed significantly faster tissue regeneration at the site of cold injury than the control animals. The mean wound surface area reduction in the test animals amounted to 47.36% [25.55; 55.45], whereas that in the control animals was 28.95±18.55% ($p<0.05$). On day 10, the test group still had a significantly higher tissue regeneration rate than the control group (58.70±15.35% vs 42.01±17.41%, respectively, $p<0.05$). Later, there was no statistically significant difference in the wound surface healing rates between the groups, which could probably be attributed to the nature of wound healing in the experimental model since rodent wounds heal predominantly by contraction.

CONCLUSIONS. The pCMV-VEGF165 plasmid gene therapy product injected in the periwound area at a dose of 60 µg on days 2 and 7 after cold injury simulation in rats reduces damage, accelerates tissue regeneration under the scab, and expedites scarring.

Keywords: pCMV-VEGF165 plasmid; vascular endothelial growth factor; frostbite; cold injury; regeneration; therapeutic angiogenesis; preclinical study; rats

For citation: Shchablykina O.V., Kostina D.A., Arkhipov V.V., Patrakhanov E.A., Dolzhikov A.A., Gureev V.V., Zhernakova N.I., Osipova O.A., Pokrovskii M.V. Local administration of pCMV-VEGF165 plasmid encoding VEGF stimulates tissue regeneration after cold injury in rats. *Safety and Risk of Pharmacotherapy*. 2025;13(2):198–212. <https://doi.org/10.30895/2312-7821-2025-13-2-198-212>

Funding. The study was conducted with the financial support of NextGen JSC, the holder of the marketing authorisation for Neovasculgen®.

Disclosure. Vladimir V. Arkhipov has been a member of the Editorial Board of *Safety and Risk of Pharmacotherapy* since 2021. There is a potential conflict of interest in connection with the funding received from the holder of the marketing authorisation for Neovasculgen®. However, the authors declare that, when drafting the manuscript, they were guided by considerations of the scientific value of the obtained material and assessed the obtained data impartially. The funding organisation did not participate in the development of the study design, the collection and analysis of data, the formulation of the conclusions, the preparation of the manuscript at any stage, or the decision to publish.

ВВЕДЕНИЕ

Травмы, вызванные воздействием низких температур, представляют собой серьезную проблему как в мирное, так и в военное время, что обусловлено не только их относительной распространенностью, но и трудностью лечения, длительным восстановлением трудоспособности и высоким уровнем инвалидизации. От 30 до 60% пациентов, перенесших глубокие отморожения, становятся инвалидами из-за необходимости проведения ампутаций и экзартикуляций¹.

Определяющим фактором в патогенезе холодовой травмы конечностей является состояние микроциркуляторного русла [1]. При охлаждении тканей сосуды спазмируются, а затем, когда происходит отогревание, спазм сменяется паретическим расширением. Это приводит к стазу и значительному ухудшению кровотока как в микроциркуляторном русле, так и в крупных сосудах вследствие развития ишемии эндотелия. В результате возникает отек тканей, что усугубляет расстройства микроциркуляции и способствует агрегации форменных элементов крови и образованию тромбов [2]. В условиях, когда ткани уже не находятся в состоянии гипотермии, их потребность в кислороде и обмене веществ возрастает. Эта повышенная потребность в кислороде наряду с недостаточным кровообращением в конечности приводит к тяжелой гипоксии и некробиотическим изменениям, известным как реперфузионный синдром [3]. Фактически гибель тканей происходит из-за воздействия внешнего тепла, которое активирует обменные процессы в поверхностных слоях

при отсутствии кровотока в более глубоких тканях. Это подчеркивает критическую важность восстановления нормального кровообращения. В результате через несколько суток после травмы могут развиваться глубокие некрозы, степень которых возрастает при тромбозе крупных сосудов. Кроме того, значительное влияние на патогенез местного холодового поражения оказывают вторичные нарушения микроциркуляции, вызванные прогрессирующим отеком тканей, который приводит к их сжатию в костно-фасциальных оболочках и компрессионной ишемии. Важно подчеркнуть, что в ранние сроки после воздействия холода на ткани наблюдается высокая степень обратимости патологических процессов. Поэтому экстренные лечебные меры, основанные на понимании патогенеза, могут предотвратить возникновение необратимых изменений или значительно снизить их масштаб².

Препарат с международным непатентованным наименованием дезоксирибонуклеиновая кислота плазмидная [сверхскрученная кольцевая двуцепочечная] («Неоваскулген®») разработан для снижения частоты ампутации и смертности в популяции пациентов с хронической ишемией конечности. Он представляет собой высокоочищенную сверхскрученную форму плазмиды pCMV-VEGF165, кодирующей эндотелиальный фактор роста сосудов (vascular endothelial growth factor, VEGF). При проникновении молекул этой плазмиды внутрь клеток млекопитающих происходит выработка VEGF, стимулирующего клетки эндотелия, что приводит к росту кровеносных сосудов (васкуляризации)

¹ Отморожение. Гипотермия. Другие эффекты воздействия низкой температуры. Клинические рекомендации. Минздрав России; 2021.

² Там же.

в области введения³. Эндотелиальные клетки участвуют в таких разнообразных процессах, как регуляция гемостаза, модуляция воспаления, поддержание гемоваскулярного гомеостаза, регуляция ангиогенеза, тонуса сосудов и их проницаемости [4]. Таким образом, стимулируя эндотелиальные клетки, VEGF играет центральную роль в процессе ангиогенеза.

Отморожение и ишемия конечности имеют схожие патогенетические механизмы, связанные с нарушением кровоснабжения тканей, гипоксией и повреждением микроциркуляторного русла [5]. Препарат «Неоваскулген®», разработанный для терапевтического ангиогенеза, может быть перспективным средством для стимуляции восстановления микроциркуляции при ишемии пораженных тканей в зоне холодовой травмы. Это подтверждается как схожестью патогенеза ишемии и отморожения, так и положительными результатами клинического применения препарата off-label при лечении отморожения стопы II–III степени [6]. Для проверки гипотезы эффективности терапевтического ангиогенеза с использованием препарата плазмиды pCMV-VEGF165 для стимуляции регенераторных процессов, снижения частоты и тяжести отсроченных осложнений при местной холодовой травме требуется проведение экспериментального исследования.

Цель работы – оценка эффективности применения препарата на основе генетической конструкции – плазмиды pCMV-VEGF165 для коррекции нарушений при холодовой травме конечности у крыс.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Животные. Исследование проводили на 42 белых нелинейных лабораторных половозрелых крысах-самках массой 275±25 г. Крысы получены от филиала «Столбовая» Федерального государственного бюджетного учреждения науки «Научный центр биомедицинских технологий Федерального медико-биологического агентства» (Московская область, Чеховский район, пос. Столбовая). Экспериментальное исследование проводили с соблюдением этических принципов обращения с лабораторными животными в соответствии с Директивой 2010/63/EU Европейского парламента и Совета Европейского союза от 22.09.2010 по охране животных,

используемых в научных целях. Все процедуры с животными в исследовании были рассмотрены и утверждены внутренней комиссией по уходу и использованию животных на предмет соответствия этическим принципам обращения с животными (протокол заседания локального этического комитета НИИ фармакологии живых систем НИУ «БелГУ» от 18.03.2024 № 03/24).

Крыс содержали в поликарбонатных клетках на подстиле из опилок лиственных пород древесины. На всем протяжении исследования животных содержали на стандартной лабораторной диете (гранулированный корм для лабораторных грызунов, АО «БиоПро», Россия), водопроводной фильтрованной воде *ad libitum*, в контролируемых условиях окружающей среды (18–26 °С, относительная влажность 30–70%). В комнатах содержания животных поддерживали 12-часовой цикл освещения⁴.

В экспериментальные группы были отобраны животные без признаков отклонений внешнего вида методом стратифицированной рандомизации с учетом массы тела так, чтобы отклонение индивидуального значения массы от среднего значения было не более 20%. Каждому животному был присвоен индивидуальный номер. Идентификацию животных проводили с использованием индивидуальных меток на теле.

Исследуемый препарат. Препарат дезоксирибонуклеиновая кислота плазмидная [сверхскрученная кольцевая двуцепочечная] («Неоваскулген®», АО «НекстГен», Россия) представляет собой лиофилизат для приготовления раствора для внутримышечного введения, содержащий дезоксирибонуклеиновую кислоту плазмидную сверхскрученную pCMV-VEGF165. Для приготовления раствора для внутримышечного введения непосредственно перед применением к содержимому флакона добавляли 2 мл воды для инъекций комнатной температуры и оставляли до полного растворения препарата. Приготовленный раствор исследуемого препарата непосредственно перед введением осматривали на прозрачность и отсутствие нерастворенных частиц, а также определяли его температуру: перед введением раствор должен быть комнатной температуры (22–25 °С)⁵. В качестве плацебо использовали растворитель, применяемый для приготовления исследуемого препарата, – воду для инъекций.

³ Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата «Неоваскулген®».

⁴ Рекомендация Коллегии Евразийской экономической комиссии от 14.11.2023 № 33 «О Руководстве по работе с лабораторными (экспериментальными) животными при проведении доклинических (неклинических) исследований».

⁵ Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата «Неоваскулген®».

Моделирование холодовой травмы. В эксперименте моделирована местная холодовая травма III–IV степени. После предварительной наркотизации (Ксила 5 мг/кг + Золетил 10 мг/кг внутривенно) дорсальную поверхность левой задней конечности животного выбривали электрическими ножницами, затем наносили крем для депиляции на 3 мин, чтобы удалить остатки волос. Неодимовый магнит (диаметр 15 мм, толщина 2 мм) охлаждали в жидком азоте (–196 °С) в течение 5 мин, а другой идентичный магнит помещали в пенополистирол при комнатной температуре. Левую заднюю конечность крысы фиксировали на магните, вмонтированном в пенопласт, с помощью пленки. Затем охлажденный магнит помещали на тыльную сторону стопы с помощью пинцета, в результате чего посредством магнитной силы охлажденный магнит плотно прижимался к коже [7]. Время экспозиции охлажденного магнита на коже составляло 1 мин, после чего магнит удаляли, лапу освобождали. Замороженную кожу отогревали при комнатной температуре (22 °С). После восстановления от наркоза животных возвращали в клетки, не перевязывая раны.

Дизайн эксперимента. Согласно данным мировой статистики, большинство жертв обморожения – мужчины [8]. Однако эти различия могут быть обусловлены большей активностью мужчин на открытом воздухе, а не генетически детерминированными факторами. Было отмечено, что женщины подвержены большему риску развития гипотермии, чем мужчины [9, 10], что определило выбор для исследования крыс-самок. Механизмы этих различий остаются недостаточно изученными. Для обеспечения однородности экспериментальной группы в работе использовали крыс одного пола. Использование нелинейных крыс в исследовании обусловлено их генетическим разнообразием, что позволяет лучше моделировать индивидуальные различия в ответе на терапию и повышает репрезентативность результатов для потенциального применения у человека.

Количество используемых животных было минимизировано в соответствии с принципами гуманного обращения и соблюдения этических норм, что соответствует современным требованиям к проведению экспериментов. Используемая выборка обеспечивала не менее 6 наблюдений на каждую контрольную точку, что является минимально необходимым условием для про-

ведения достоверного статистического анализа и получения статистически значимых результатов. Группы были сформированы следующим образом:

- контрольная группа ($n=18$) получала инъекцию плацебо (вода для инъекций) на 2 и 7 сут после моделирования патологии;
- экспериментальная группа ($n=18$) получала инъекцию исследуемого препарата плазмиды pCMV-VEGF165 на 2 и 7 сут после моделирования патологии;
- интактная группа ($n=6$) – животные, не подвергшиеся холодовому воздействию.

На 2 и 7 сут после моделирования отморожения крысам в экспериментальной группе в края раны (паравульнарно) вводили раствор 60 мкг препарата плазмиды pCMV-VEGF165 в 0,1 мл воды для инъекций: по 0,025 мл в четыре точки – справа, слева, сверху и снизу от раны на расстоянии 2 мм под углом 45° иглой 30G (0,3×4 мм). Расчет дозы препарата для локального введения осуществляли с учетом различий метаболизма человека и лабораторных грызунов⁶. Крысам контрольной группы в те же сроки (2 и 7 сут) аналогичным способом вводили воду для инъекций в эквивалентных количествах (по 0,025 мл в каждую точку).

В ходе исследования на 1, 2, 3, 7, 10, 14, 21, 28 и 60 сут после моделирования патологии у животных регистрировали изменения в общем состоянии и проявление клинических признаков отморожения с оценкой ранозаживляющего действия исследуемого препарата. Животных осматривали в клетке и на открытой площадке для выявления наличия патологических симптомов и тяжести общего состояния, а также описывали локальный статус места, подвергнутого воздействию низкой температуры, по следующим параметрам: изменение цвета кожных покровов, наличие пузырей с характеристикой их содержимого; оценивали степень отека мягких тканей, наличие и размеры зоны некроза, наличие нарушений чувствительности (болевой, тактильной и температурной) и движений.

Место отморожения осматривали и фотографировали на 1, 2, 3, 7, 10, 14, 21 и 28 сут после моделирования патологии. Конечность животного размещали поверх миллиметровой бумаги, использующейся в качестве постоянной площадки для стандартизации размера раны, чтобы гарантировать точность последующего контурного количественного анализа. Область раневой поверхности определяли путем прослеживания края

⁶ Крылов А.А. Современные подходы к лечению пациентов с критической ишемией нижних конечностей атеросклеротического генеза при фоновом сахарном диабете: дисс. ... канд. мед. наук. Рязань; 2018.

раны с помощью компьютерной мыши с высоким разрешением в программе QuPath 0.5.1 [11].

Скорость заживления ран в каждый момент времени, зафиксированный на изображении, рассчитывали по формуле (1):

$$\text{скорость заживления раны} = \left(1 - \frac{\text{площадь раны на } n \text{ сут}}{\text{площадь раны на } 2 \text{ сут}} \right) \times 100\%. \quad (1)$$

Массу тела животного регистрировали дважды: при формировании экспериментальных групп непосредственно перед началом эксперимента и некропсией.

Также на 10, 21 и 60 сут случайным образом были отобраны по 6 крыс из контрольной и экспериментальной групп. У выбранных животных после наркотизации (Ксила 5 мг/кг + Золетил 10 мг/кг внутривенно) отбирали кровь из левого желудочка сердца для биохимического исследования, затем их подвергали эвтаназии (обескровливание). Кровь собирали в пробирки без антикоагулянта и центрифугировали после свертывания для получения сыворотки. Сыворотку замораживали и хранили при температуре от -15 до -25 °C до проведения биохимического анализа. В сыворотке крови с помощью автоматического биохимического анализатора MNCHIP Celercare V5 (Китай) с использованием соответствующих для каждого параметра наборов реагентов определяли активность аланиновой трансаминазы (АЛТ), аспарагиновой трансаминазы (АСТ), креатинкиназы, уровни общего билирубина, общего белка, глюкозы, креатинина, мочевины, концентрацию ионов калия (K^+). Выбор критериев для биохимического анализа основан на клинических рекомендациях по лечению пациентов с общим переохлаждением и/или отморожениями⁷, анализ проведен с целью определения тяжести состояния и выявления осложнений.

При некропсии исследовали внешнее состояние тел с регистрацией всех отклонений от нормы. У каждого вскрытого животного были дезартикулированы обе нижние конечности на уровне голеностопных суставов. Определяли массу каждой конечности. Дизайн эксперимента представлен на *рисунке 1* (опубликован на сайте журнала)⁸.

⁷ Отморожение. Гипотермия. Другие эффекты воздействия низкой температуры. Клинические рекомендации. Минздрав России; 2024.

⁸ <https://doi.org/10.30895/2312-7821-2025-13-2-198-212-fig-tabl>

⁹ Гланц С. Медико-биологическая статистика. М.: Практика; 1999.

¹⁰ Отморожение. Гипотермия. Другие эффекты воздействия низкой температуры. Клинические рекомендации. Минздрав России; 2024.

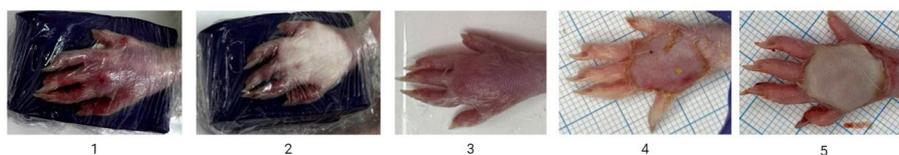
Статистическая обработка данных. Для проверки нормальности распределения использовался критерий Шапиро–Уилка. В случае нормального распределения данные представляли в виде среднего значения и стандартного отклонения ($M \pm SD$), а при ненормальном распределении вычисляли медиану и межквартильный интервал ($Me [Q1; Q3]$, где $Q1$ – 25%, $Q3$ – 75%). Для анализа межгрупповых различий применяли как параметрические, так и непараметрические методы в зависимости от типа распределения. При нормальном распределении для сравнения двух выборок использовали критерий Стьюдента, а для более чем двух выборок – методы дисперсионного анализа с проверкой равенства дисперсий и последующими апостериорными тестами. Если распределение было ненормальным, применяли U -тест Манна–Уитни для двух независимых выборок, тест Уилкоксона для двух зависимых выборок, а для множественных сравнений использовали H -тест Краскела–Уоллиса (для независимых выборок) или тест Фридмана (для зависимых выборок) с корректировкой уровня значимости. Различия считали статистически значимыми при уровне $p < 0,05$ ⁹. Статистический анализ проводили с использованием программ IBM SPSS Statistics 26 и Microsoft Excel 2010.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Общее состояние животных и скорость заживления раневой поверхности

После снятия охлажденного магнита отмечалась выраженная бледность кожи дистального отдела левой задней конечности, наибольшее побледнение наблюдалось в зоне непосредственного контакта с холодом (*рис. 2*). Пассивные движения в межфаланговых и плюснефаланговых суставах пораженной конечности были невозможны, движения в голеностопном суставе ограничены. Наблюдаемая клиническая картина характера для дореактивного периода местной холодовой травмы¹⁰.

Через 15 мин после снятия охлажденного магнита наблюдались признаки отогревания тканей (ранний реактивный период). Отмечалось нарастание гиперемии кожных покровов



Фотографии выполнены авторами / The photos are taken by the authors

Рис. 2. Моделирование отморожения дистального отдела задней левой конечности у крыс. 1 – фиксация лапы на магните до криовоздействия; 2 – вид конечности непосредственно после нанесения охлажденного магнита; 3 – вид конечности через 15 мин после отогревания при комнатной температуре; 4 – вид конечности спустя 24 ч после криовоздействия; 5 – вид конечности спустя 48 ч после криовоздействия

Fig. 2. Modelling of frostbite in the left hind paw in rats, with paw photos taken after paw fixation to a magnet before application of a frozen magnet (1); immediately after removal of the frozen magnet (2); after 15 minutes of warming at room temperature (3); 24 hours after exposure to cold (4); 48 hours after exposure to cold (5)

пораженной конечности. На фоне выраженной гиперемии с цианотичным оттенком наблюдалось быстрое нарастание отека. Отек увеличивался в течение 1,5 сут, однако зона отека ограничивалась голеностопным суставом, не распространяясь на более проксимальные отделы конечности. Участок кожи, находившийся непосредственно под охлажденным магнитом, приобрел темно-фиолетовую окраску. Болевая, тактильная и температурная чувствительность в зоне холодного воздействия отсутствовала.

Размеры раны у животных контрольной и экспериментальной групп на 1 сут не имели достоверных различий и составляли в среднем $1,01 \pm 0,25$ см². Площадь раневой поверхности

в каждой группе в контрольные периоды наблюдения (1, 2, 3, 7, 10, 14, 21, 28 сут) после моделирования отморожения представлена в таблице 1.

На 1 сут после криовоздействия пораженная конечность была отечна и имела розово-синюшную окраску. Отек ограничивался голеностопным суставом. Движения в суставах стопы были резко ограничены из-за отека. По центру тыльной поверхности плюсны определялся раневой дефект округлой формы темно-фиолетового цвета с отслоенным эпидермисом, обеднением волосяного покрова в области раны, участками белесоватого струпа по краям раны. Не отмечалось образования пузырей или экссудации.

Таблица 1. Площадь раневой поверхности на пораженной конечности у крыс после моделирования отморожения
Table 1. Wound area on the injured limb in rats after frostbite modelling

Сутки наблюдения <i>Observation day</i>	Количество животных в каждой группе <i>Number of animals per group</i>	Площадь раневой поверхности, см ² <i>Wound area, cm²</i>	
		Контрольная группа <i>Control group</i>	Экспериментальная группа <i>Test group</i>
1	18	1,00±0,22	1,02±0,28
2*	18	1,15±0,24	1,31±0,29
3	18	1,17±0,26	1,24±0,34
7*	18	0,79 [0,70; 1,09]	0,71±0,24
10	18	0,65±0,19	0,53±0,21
14	12	0,49±0,19	0,42±0,21
21	12	0,17±0,17	0,13±0,15
28	6	0,05±0,03	0,04 [0,01; 0,24]

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

Примечание. Данные представлены в виде среднего значения и стандартного отклонения ($M \pm SD$) в случае нормального распределения или медианы и межквартильного интервала ($Me [Q1; Q3]$) при ненормальном распределении.

* Локальное введение препарата плазмиды pCMV-VEGF165 (экспериментальная группа) или плацебо (контрольная группа).
Note. The data are presented as the mean and standard deviation ($M \pm SD$) values for normal distributions and as the median and interquartile range ($Me [Q1; Q3]$) values for abnormal distributions.

* Local administration of the pCMV-VEGF165 plasmid product (test group) or placebo (control group).

На 2 сут отмечалось увеличение раневого дефекта в среднем на 20% относительно 1 сут. Пораженная конечность была отечна. На тыльной поверхности плюсны наблюдался участок серо-голубого цвета, соответствующий месту контакта с охлажденным магнитом — глубокий некроз кожи с образованием белесоватого струпа, без экссудации. В пределах раневой поверхности отмечалась утрата волосяного покрова. Наблюдалась чувствительные нарушения в виде грубой гипестезии в пальцах стопы до полной анестезии в зоне раневой поверхности. По периферии раневого дефекта наблюдался воспалительный валик с формированием зон демаркации, локальное отслоение струпа по краям раны, умеренно кровоточащее. Клиническая картина соответствовала позднему реактивному периоду местной холодовой травмы.

Отсутствие пузырей при наличии резкого отека, потери всех видов чувствительности и образования некротического струпа в течение 48 ч указывает на IV степень отморожения¹¹.

Исследуемый препарат и плацебо впервые вводили животным на 2 сут после моделирования отморожения. Динамика заживления ра-

невого дефекта в экспериментальных группах представлена на *рисунке 3* и в *таблице 2* (опубликована на сайте журнала¹²). Клиническая картина на 3 сут после моделирования патологии соответствовала позднему реактивному периоду местной холодовой травмы, достоверных различий выявлено не было. Характерные примеры заживления ран в группах контроля и исследуемого препарата представлены на *рисунке 4*.

Начиная с 7 сут отмечалась статистически достоверная более быстрая регенерация тканей у животных в группе, получавшей препарат плазмиды pCMV-VEGF165, по сравнению с плацебо. К 7 сут в группе исследуемого препарата наблюдали уменьшение площади раневой поверхности в среднем на 47%, в то время как в группе контроля — в среднем на 29%.

При осмотре на 7 сут пораженная конечность у крыс в обеих группах была нормальной окраски, сохранялась пастозность мягких тканей. В зоне местного холодового повреждения отмечался сухой некроз тыльной поверхности стопы с четкими краями, сформированной зоной демаркации. Волосяной покров в пределах раны отсутствовал. У части животных отмечалось ча-

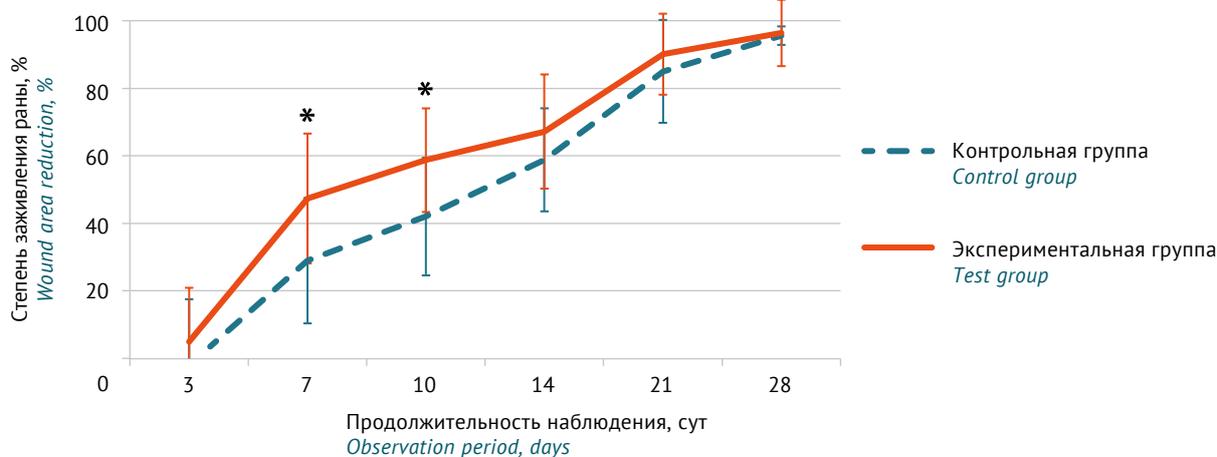


Рисунок подготовлен авторами по собственным данным / The figure is prepared by the authors using their own data

Рис. 3. Динамика заживления раневой поверхности на пораженной конечности у крыс после моделирования отморожения и локального введения препарата плазмиды pCMV-VEGF165 (экспериментальная группа) или плацебо (контрольная группа). * Уровень значимости $p < 0,05$ при сравнении с результатами группы контроля, t -критерий Стьюдента для независимых выборок при нормальном распределении данных, U -критерий Манна–Уитни при распределении отличном от нормального

Fig. 3. Limb wound healing in rats as a function of time after frostbite modelling and local administration of the pCMV-VEGF165 product (test group) or placebo (control group). * $p < 0.05$ compared with the control group (using Student's t -test for independent samples with normal data distribution and the Mann–Whitney U -test for samples with a non-normal distribution)

¹¹ Отморожение. Гипотермия. Другие эффекты воздействия низкой температуры. Клинические рекомендации. Минздрав России; 2024.

¹² <https://doi.org/10.30895/2312-7821-2025-13-2-198-212-fig-tabl>



Рис. 4. Характерные примеры заживления раневой поверхности на пораженной конечности у крыс после моделирования отморожения и локального введения препарата плазмиды pCMV-VEGF165 (экспериментальная группа) или плацебо (контрольная группа)

Fig. 4. Typical examples of limb wound healing in rats after frostbite modelling and local administration of the pCMV-VEGF165 plasmid product (test group) or placebo (control group)

стичное отхождение струпа. В дне раны были видны сухожилия пальцев стопы. Рана не кровоточила. Активной экссудации не наблюдалось.

В группе контроля грануляция тканей под струпом ткани была вялой, наблюдались наложения фибрина, тогда как в группе, получавшей препарат плазмиды pCMV-VEGF165, ткани под струпом и по краям раны активно гранулировались. Наблюдаемая клиническая картина на 7 сут после моделирования патологии соответствовала восстановительному периоду местной холодовой травмы.

На 7 сут после моделирования отморожения повторно вводили паравульнарно исследуемый препарат и плацебо.

К 10 сут после криовоздействия на тыльной поверхности плюсны пораженной стопы у животных в обеих группах наблюдался участок сухого некроза, однако, в отличие от 7 сут, у животных как в экспериментальной, так и контрольной группах отмечалось угасание грануляций. Появились участки краевой эпителизации. Линия демаркации сохранялась. Волосной покров в границах раны отсутствовал. Отмечались нарастание отека конечности и тенденция к расширению зоны некроза на прилежащие ткани как по площади, так и по глубине: некротический процесс затрагивал сухожилия в дне раны. Конечность была бледная, с синюшным оттенком.

При оценке скорости заживления раневого дефекта на 10 сут сохранялась достоверность различий в темпах регенерации поврежденных тканей в группах. Регенерация тканей в группе исследуемого препарата была достоверно более быстрой, чем у животных в контрольной группе: уменьшение зоны раневой поверхности относительно показателей 2 сут в среднем составило 59 и 42% соответственно.

На 14 сут после холодовой травмы у большинства животных в обеих группах рана очистилась от некротизированных тканей (83% в экспериментальной группе, 58% в группе контроля, статистический анализ с использованием точного критерия Фишера не выявил значимых различий между группами $p > 0,05$). Наблюдались вялые краевые грануляции с небольшой экссудацией. Дно раны было образовано сухожилиями с налетом фибрина. Отек конечности значительно уменьшился, сохранялась пастозность. Пораженная конечность была бледно-розовой окраски с синюшным оттенком. У животных в группе, получавшей препарат плазмиды pCMV-VEGF165, грануляции были более выраженными, наблюдались участки краевой эпителизации. По сравнению со 2 сут наблюдения раневой дефект был закрыт в среднем на 67%, в то время как в группе контроля наблюдалось уменьшение раневой поверхности на 59%, однако различия не были статистически достоверными.

Через 21 сут после криовоздействия отмечалось уменьшение размеров раны в среднем на 85% в группе контроля и на 90% в экспериментальной группе. Площадь раневого дефекта тыльной поверхности плюсны составляла $0,17 \pm 0,17$ см² в группе контроля и $0,13 \pm 0,15$ см² в группе, получавшей препарат плазмиды pCMV-VEGF165, однако различия не были статистически достоверными. Сохранялась пастозность пораженной конечности у крыс в обеих группах, рана заживала путем краевой эпителизации и контракции окружающей кожи. Волосной покров в зоне эпителизации отсутствовал.

К 28 сут наблюдения отмечалось полное или практически полное заживление раны: на $95,57 \pm 2,74\%$ в группе контроля и $96,38\%$ [79,52; 99,31] в группе исследуемого препарата. Конечность была нормальной бледно-розовой окраски, несколько пастозна, волосной покров в зоне эпителизации отсутствовал. Клиническая картина соответствовала завершению восстановительного периода патогенеза местной холодовой травмы и началу периода отдаленных последствий. Достоверных различий в показателях между группами зафиксировано не было.

К 60 сут после моделирования холодовой травмы у животных в обеих группах наблюдались лишь слабо заметные рубцы на тыльной поверхности дистальных отделов левых задних лап. Также следует отметить, что у 5 (28%) животных контрольной группы и 2 (11%) животных из экспериментальной группы в период между 3 и 10 сут наблюдения развился некроз фаланг пальцев стопы, что, вероятно, связано с развитием ишемии. Отношение шансов (OR) развития некроза в контрольной группе по сравнению с экспериментальной составило 3,08 (95% ДИ: 0,51–18,50).

Динамика массы тела животных

Показатели массы тела животных контрольной и экспериментальной групп в контрольные точки измерений представлены в *таблице 3* (опубликована на сайте журнала¹³). На момент начала эксперимента масса крыс составляла в среднем $275,72 \pm 16,54$ г. На 10 сут наблюдалось статистически значимое снижение массы тела крыс в обеих группах относительно данных на начало эксперимента. Снижение массы тела было более выражено у животных контрольной группы, чем группы исследуемого препарата,

однако различия не были статистически достоверными. На 21 сут не наблюдалось значимых различий между массой тела крыс до отморожения в обеих группах.

К последней некропии (60 сут) животные обеих экспериментальных групп отличались достоверно большим весом по сравнению с днем начала эксперимента. В группе исследуемого препарата в среднем наблюдалась значительная прибавка в весе: вес животных увеличился в среднем на 10%, в то время как у животных контрольной группы – на 6%. Вероятно, более быстрая регенерация раневого дефекта, а также снижение тяжести отсроченных осложнений положительно сказались на общем состоянии животных группы, получавших препарат плазмиды pCMV-VEGF165. Однако различия в показателях массы на 60 сут наблюдения между группами не имели статистической достоверности.

Биохимические показатели крови

При анализе ключевых параметров (уровни глюкозы, общего белка, билирубина) статистически достоверной разницы между группами не отмечалось. Показатели активности АЛТ и АСТ статистически достоверно различались у крыс обеих групп (*табл. 4*, опубликована на сайте журнала¹⁴), однако оно не имело клинической значимости (показатели были в пределах нормы для животных данного пола и возраста).

На 10 сут эксперимента в группах с отморожением конечности по сравнению с интактными животными было отмечено статистически достоверное увеличение сывороточных концентраций мочевины и креатинина. На 21 сут высокий уровень мочевины сохранялся, а уровень креатинина снижался до показателей интактных животных. Также обращает на себя внимание тенденция к нарастанию концентрации ионов калия в сыворотке крови к 21 сут эксперимента в группе контроля – его уровень составил $5,26 \pm 0,58$ против $4,59 \pm 0,41$ ммоль/л в экспериментальной группе.

Статистически достоверной разницы активности креатинкиназы у интактных животных и в группе контроля не наблюдалось, тогда как в группе исследуемого препарата как на 10, так и на 21 сут эксперимента отмечалось статистически значимое снижение указанного показателя более чем в 3,7 и 2 раза соответственно относительно результатов как интактной, так и контрольной групп.

¹³ <https://doi.org/10.30895/2312-7821-2025-13-2-198-212-fig-tabl>

¹⁴ <https://doi.org/10.30895/2312-7821-2025-13-2-198-212-fig-tabl>

Патоморфологическое исследование

При проведении некропсии не было выявлено видимых патологий внутренних органов ни у одного из исследуемых животных. Волосяной покров в областях, не подвергавшихся воздействию охлажденного магнита, имел нормальный вид, без признаков патологического облысения, кожа оставалась эластичной, тургор нормальным.

У крыс, подвергнутых некропсии на 10 сут эксперимента, на тыльной стороне дистальных отделов задних левых конечностей определялась округлая рана, покрытая коричневатым струпом различной плотности. В случае отделения струпа дно раны выполнено пястными костями и тыльными межкостными мышцами, что соответствовало IV степени отморожения. У животных в группе контроля ткани под струпом гранулировали вяло, наблюдались наложения фибрина, в отличие от группы исследуемого препарата, где ткани под струпом и по краям раны активно гранулировали.

При взвешивании ампутированных задних лап (табл. 5, опубликована на сайте журнала¹⁵) выявлено статистически значимое повышение массы конечностей, подвергнутых криовоздействию, относительно интактных конечностей за счет отека ($2,12 \pm 0,15$ против $1,67 \pm 0,10$ г, $p < 0,05$, в группе контроля и $2,31 \pm 0,29$ против $1,85 \pm 0,21$ г, $p < 0,05$, в группе животных, получавших препарат плазмиды pCMV-VEGF165). При этом достоверных различий между массой лап, подвергнутых криовоздействию, контрольной и экспериментальных групп не было.

У крыс, подвергнутых некропсии на 21 сут, значительных макроскопических различий между группами отмечено не было. На тыльной стороне дистальных отделов задних левых конечностей животных как в экспериментальной, так и контрольной группах, в половине случаев определялся плотноватый рубец без четких границ с нарушением волосяного покрова; во второй половине наблюдений в том же месте определялась небольшая округлая рана с плотным, хорошо фиксированным темно-коричневым струпом. У животных в обеих группах на 21 сут так же, как и у крыс, подвергнутых некропсии на 10 сут, отмечались достоверные различия в массе интактных лап и лап после криовоздействия: $1,66 \pm 0,10$ против $1,91 \pm 0,18$ г, $p < 0,05$,

в группе контроля; $1,75 \pm 0,09$ против $2,09 \pm 0,22$ г, $p < 0,05$, в экспериментальной группе. Однако статистически значимых различий массы конечностей крыс контрольной и экспериментальной групп, подвергнутых криовоздействию, выявлено не было ($p > 0,05$).

Макроскопические изменения лап животных на 60 сут характеризовались слабо заметными рубцами на тыльной поверхности левых стоп. Масса лап, подвергнутых криовоздействию, достоверно отличалась от интактных в обеих группах ($1,85 \pm 0,13$ против $1,66 \pm 0,082$ г, $p < 0,05$, в группе контроля; $1,89 \pm 0,12$ против $1,72 \pm 0,07$ г, $p < 0,05$, для экспериментальной группы), однако между группами значимых различий выявлено не было.

ОБСУЖДЕНИЕ

Экспериментальная модель контактного повреждения, вызванного плотным прикладыванием охлажденного магнита (-196°C) к коже тыльной поверхности левой стопы крыс в течение 1 мин, приводит к формированию местной холодовой травмы IV степени, что подтверждается результатами клинического осмотра: отсутствие пузырей при наличии резкого отека, потеря всех видов чувствительности и образование некротического струпа в течение 48 ч после криовоздействия, а также визуализация сухожилый пальцев стопы в дне раны после отхождения струпа. Характер течения моделируемого патологического процесса соответствует типичным для холодовой травмы периодам¹⁶:

1-й период – дореактивный, от момента снижения температуры тканей под действием низкой температуры до начала согревания тканей;

2-й период – ранний реактивный, после согревания тканей (через 10–15 мин после окончания криовоздействия) и до восстановления кровообращения, продолжается до 48 ч;

3-й период – поздний реактивный, со 2 до 7 сут;

4-й период – восстановительный, с 7 сут до полного восстановления кожного покрова (до 21–28 сут);

5-й период – отдаленных последствий, после восстановления кожного покрова (с 28 сут).

В настоящем исследовании впервые проведена экспериментальная проверка гипотезы о терапевтической эффективности стимуляции ангиогенеза при коррекции последствий

¹⁵ <https://doi.org/10.30895/2312-7821-2025-13-2-198-212-fig-tabl>

¹⁶ Отморожение. Гипотермия. Другие эффекты воздействия низкой температуры. Клинические рекомендации. Минздрав России; 2024.

отморожений с использованием локального введения препарата на основе генетической конструкции — плазмиды pCMV-VEGF165. Полученные данные на крысиной модели местной холодовой травмы демонстрируют перспективность данного подхода, открывая новые возможности для разработки инновационных методов лечения повреждений, вызванных воздействием низких температур.

Крысы являются релевантной моделью для изучения эффектов человеческого VEGF165, учитывая высокую степень сходства аминокислотных последовательностей и консервативность биологических функций VEGF. Сравнение аминокислотных последовательностей показывает, что человеческий VEGF165 и крысиный VEGF164 имеют до 90% идентичности. Человеческий VEGF165 состоит из 191 аминокислоты¹⁷. Крысиный VEGF164 состоит из 190 аминокислот¹⁸. Последовательности сигнального пептида (первые 26 аминокислот) идентичны у крысы и человека. Зрелый белок в обоих случаях начинается с аминокислоты 27 (Ala) после удаления сигнального пептида. Основные функциональные домены VEGF (например, участки связывания с рецепторами VEGFR1 и VEGFR2) высококонсервативны между видами. Активность VEGF (ангиогенез, стимуляция пролиферации эндотелиальных клеток) сохраняется у разных видов, включая крыс и человека [12, 13]. Исследования на крысах с использованием человеческого VEGF165 демонстрируют схожие эффекты в стимуляции ангиогенеза и регенерации тканей, что подтверждает релевантность модели [14, 15]. Использование крыс в качестве модели для изучения VEGF165 человека имеет высокий трансляционный потенциал, так как результаты таких исследований могут быть экстраполированы на клинические испытания у людей [16].

В результате настоящего исследования было показано, что двукратное (на 2 и 7 сут после моделирования повреждения) паравульнарное введение исследуемого препарата плазмиды pCMV-VEGF165 в дозе 60 мкг (в 100 мкл воды для инъекций) достоверно снижает тяжесть течения моделированной патологии и улучшает исход холодовой травмы. По результатам клинического осмотра применение исследуемого препарата уже начиная с 7 сут приводило к статистически достоверной более быстрой регенерации тканей по сравнению с группой, получавшей плацебо: отмечено уменьшение площади ране-

вой поверхности в среднем на 47%, в то время как в группе контроля раневой дефект снизился в среднем на 29%. Ускорение процессов репарации в группе исследуемого препарата обусловлено его стимулирующим влиянием на развитие грануляционной ткани, при осмотре отмечалась более активная грануляция тканей под струпом и по краям раны в группе pCMV-VEGF165.

Также следует отметить, что исследуемый препарат плазмиды pCMV-VEGF165 способствовал снижению риска развития некроза фаланг пальцев стопы. Отношение шансов (OR) развития некроза в контрольной группе по сравнению с экспериментальной составило 3,08 (95% ДИ: 0,51–18,50). Это указывает на тенденцию к снижению риска развития некроза в группе исследуемого препарата, однако различия не достигли статистической значимости. Таким образом, исследуемый препарат может оказывать положительное влияние на снижение частоты некроза, но для подтверждения этого вывода требуется проведение дополнительных исследований с большим объемом выборки.

Отсутствие статистически достоверных различий в клинических показателях между группами в более поздние сроки (14, 21, 28 сут), вероятно, связано с особенностями заживления ран в моделях на грызунах посредством контракции, поскольку рыхлая окружающая кожа способствует быстрому уменьшению размеров раневого дефекта у крыс [7, 17]. В настоящем исследовании наблюдали заживление ран у экспериментальных животных путем краевой эпителизации и контракции окружающей кожи. В отличие от этого, заживление раны у человека происходит главным образом из-за пролиферации нового эпителия по краям раны [18]. Таким образом, клиническое использование препарата плазмиды pCMV-VEGF165 у человека, вероятно, сократит период заживления местной холодовой травмы [6].

Данное предположение находит подтверждение в исследовании клинического применения препарата «Неоваскулген®» off-label при лечении отморожения стопы левой нижней конечности II–III степени у пациента с угрозой дезартикуляции большого, где на конкретном примере из реальной клинической практики показана возможность включения реваскуляризирующей генотерапии в комплекс лечебных мероприятий у пациента с отморожением стопы II–III степени [6]. По мнению авторов, применение этого препарата способствовало

¹⁷ UniProt ID: P15692.

¹⁸ UniProt ID: P16612.

сокращению сроков стационарного лечения и реабилитации по сравнению со стандартным протоколом лечения при аналогичных отморожениях и позволило избежать необходимости проведения инвалидизирующей операции.

В настоящем исследовании отмечено статистически значимое снижение массы тела в обеих группах на 10 сут. Вероятно, симптомы общей интоксикации, а также наличие раневого дефекта, обуславливающего ограничение движений в пораженной конечности и снижение общей активности, провоцировали отказ от пищи у экспериментальных животных и потерю мышечной массы. К моменту второй некропсии (21 сут) не наблюдалось значимых различий между массой тела крыс в исследуемых группах. Улучшение общего самочувствия, а также закрытие раневого дефекта, вероятно, позволили восполнить ранее развившийся дефицит массы тела.

С целью оценки тяжести состояния и выявления возможных осложнений в рамках данного исследования был проведен биохимический анализ крови животных, перенесших отморожение. Выбор критериев для биохимического анализа был основан на клинических рекомендациях по лечению пациентов с общим переохлаждением и/или отморожениями. Анализ результатов биохимических показателей крови свидетельствует о благоприятном профиле безопасности исследуемого препарата.

Наблюдаемую динамику представленных биохимических показателей можно объяснить следующим образом: отморожение способствует развитию повреждений и снижению массы мышечной ткани, нарушению функции почек, а также катаболизму белка [19, 20]. Применение препарата плазмиды pCMV-VEGF165 на 2 и 7 сут эксперимента приводит к менее выраженным негативным последствиям со стороны указанных органов, тканей и систем ввиду уменьшения объема повреждения мышечной ткани и замедления катаболических процессов¹⁹.

Снижение активности креатинкиназы у крыс в группе исследуемого препарата pCMV-VEGF165 можно объяснить, вероятно, уменьшением активности животного при отморожении. Высокий уровень креатинкиназы в группе контроля (сопоставимый с показателями интактных животных) может свидетельствовать о непосредственном повреждении мышц в области нанесения холодной травмы, а низкий уровень этого фермента в группе животных, получавших исследуемый

препарат, – о потенциальном защитном эффекте при экспериментальном отморожении [21]. Однако следует отметить достаточно большой разброс данных, что говорит о необходимости проведения дополнительных исследований с большим числом наблюдений.

Таким образом, исходя из проведенного анализа клинических наблюдений, тенденций заживления повреждений и лабораторных данных, а также результатов некропсии, можно сделать обоснованный вывод о положительном воздействии локального введения генетической конструкции pCMV-VEGF165 при коррекции экспериментальной холодной травмы.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Применение исследуемой генетической конструкции плазмиды pCMV-VEGF165 в дозе 60 мкг (в 100 мкл воды для инъекций) при двукратном (на 2 и 7 сут после моделирования повреждения) паравульнарном (по 0,025 мл справа и слева, сверху и снизу от раны на расстоянии 2 мм) введении крысам по результатам клинического осмотра, анализа динамики заживления, лабораторных данных и результатов некропсии способствует снижению степени некроза, вероятности спонтанных ампутаций, ускоряет процессы эпителизации и формирование рубцовой ткани.

Для обоснования гипотезы о терапевтическом ангиогенезе в дальнейшем необходимо углубить изучение молекулярных механизмов действия препарата плазмиды pCMV-VEGF165, включая анализ экспрессии гена VEGF и активации ангиогенных сигнальных путей, что позволит подтвердить биологическую активность конструкции. Важно оценить степень неоваскуляризации в области раны с использованием гистологических и визуализационных методов, чтобы напрямую связать наблюдаемые эффекты заживления с усилением ангиогенеза. Для повышения эффективности и минимизации потенциальных побочных эффектов необходимы дополнительные исследования по оптимизации дозировки и режима введения, а также долгосрочные наблюдения для более полной оценки безопасности препарата. Эти шаги помогут не только уточнить механизмы действия препарата плазмиды pCMV-VEGF165, но и подготовить научную базу для перехода к клиническим испытаниям, открывая новые возможности для применения терапевтического ангиогенеза в регенеративной медицине.

¹⁹ Демидюк ДИ, ред. Helixbook. Справочник по медицинским лабораторным исследованиям. М.: Практическая медицина; 2016.

Литература / References

1. Rodway GW, Cochran A, Giesbrecht GG, McDevitt M, Imray CH, Johnson EL et al. Wilderness Medical Society Clinical practice guidelines for the prevention and treatment of frostbite: 2019 update. *Wilderness Environ Med.* 2019;30(4S):S19–S32. <https://doi.org/10.1016/j.wem.2019.05.002>
2. Murphy JV, Banwell PE, Roberts AH, McGrouther DA. Frostbite: Pathogenesis and treatment. *J Trauma.* 2000;48(1):171–8. <https://doi.org/10.1097/00005373-200001000-00036>
3. Михайличенко МИ, Фигурский СА, Мудров ВА, Дорзеев ВВ, Михайличенко ЮВ, Шаповалов КГ. Рабдомиолиз в патогенезе местной холодовой травмы. *Тромбоз, гемостаз и реология.* 2023;4:68–74. Mikhailichenko MI, Figurskiy SA, Mudrov VA, Dorzheev VV, Mikhailichenko YuV, Shapovalov KG. Rhabdomyolysis in the pathogenesis of local cold injury. *Thrombosis, Hemostasis and Rheology.* 2023;4:68–74 (In Russ.). <https://doi.org/10.25555/THR.2023.4.1079>
4. Shcheblykina DV, Bolgov AA, Pokrovskii MV, Stepenko JV, Tsvetkova JM, Shcheblykina OV, et al. Endothelial dysfunction: Developmental mechanisms and therapeutic strategies. *Research Results in Pharmacology.* 2022;8(4):115–39. <https://doi.org/10.3897/rrpharmacology.8.80376>
5. Wang W, Liu P, Zhu W, Li T, Wang Y, Wang Y, et al. Skin organoid transplantation promotes tissue repair with scarless in frostbite. *Protein Cell.* 2024;4:pwae055. <https://doi.org/10.1093/procel/pwae055>
6. Ищенко РВ, Фисталь ЭЯ, Филимонов ДА, Покровский МВ, Архипов ВВ, Налетов СВ и др. Применение препарата Неоваскулген off-label при лечении отморожения стопы II–III степени: клинический случай. *Безопасность и риск фармакотерапии.* 2024;12(4):409–19. Ishchenko RV, Fistal EYa, Filimonov DA, Pokrovskii MV, Arkhipov VV, Nalyotov SV, Arefiev VV, Makienko VV, Nalyotova EN. Off-label use of Neovascugen for II–III degree foot frostbite: A case report. *Safety and Risk of Pharmacotherapy.* 2024;12(4):409–19 (In Russ.). <https://doi.org/10.30895/2312-7821-2024-429>
7. Aizawa T, Kuwabara M, Kubo S, Aoki S, Azuma R, Kiyosawa T. Protective effect of extract of *Ginkgo biloba* 761 against frostbite injury in rats. *Plast Reconstr Surg.* 2019;143(6):1657–64. <https://doi.org/10.1097/PRS.00000000000005648>
8. Handford C, Buxton P, Russell K, Imray CE, McIntosh SE, Freer L, et al. Frostbite: A practical approach to hospital management. *Extrem Physiol Med.* 2014;3(1):7. <https://doi.org/10.1186/2046-7648-3-7>
9. DeGroot DW, Castellani JW, Williams JO, Amoroso PJ. Epidemiology of U.S. Army cold weather injuries, 1980–1999. *Aviat Space Environ Med.* 2003;74(5):564–70. PMID: 12751587
10. Есина ДД, Филиппова ЕБ, Мургаева НВ. О различиях терморегуляции у лиц разного пола. *Известия Российской Военно-медицинской академии.* 2022;41(S2):154–6. Esina DD, Filippova EB, Murgaeva NV. On the differences in thermoregulation in individuals of different sexes. *Bulletin of the Russian Military Medical Academy.* 2022;41(S2):154–6 (In Russ.). EDN: NVIBZP
11. Bankhead P, Loughrey MB, Fernández JA, Dombrowski Y, McArt DG, Dunne PD, et al. QuPath: Open source software for digital pathology image analysis. *Scientific Reports.* 2017;7:16878. <https://doi.org/10.1038/s41598-017-17204-5>
12. Ferrara N, Davis-Smyth T. The biology of vascular endothelial growth factor. *Endocrine Reviews.* 1997;18(1):4–25. <https://doi.org/10.1210/edrv.18.1.0287>
13. Holmes K, Roberts OL, Thomas AM, Cross MJ. Vascular endothelial growth factor receptor-2: Structure, function, intracellular signalling and therapeutic inhibition. *Cellular Signalling.* 2007;19(10):2003–12. <https://doi.org/10.1016/j.cellsig.2007.05.013>
14. Klabukov I, Balyasin M, Krasilnikova O, Tenchurin T, Titov A, Krasheninnikov M, et al. Angiogenic modification of microfibrillar poly-caprolactone by pCMV-VEGF165 plasmid promotes local vascular growth after implantation in rats. *Int J Mol Sci.* 2023;24(2):1399. <https://doi.org/10.3390/ijms24021399>
15. Еремин ПС, Деев РВ, Бозо ИЯ, Дешевой ЮБ, Лебедев ВГ, Еремин ИИ и др. Заживление тканей в области тяжелого местного лучевого поражения кожи при генноопосредованной индукции ангиогенеза препаратом «Неоваскулген». *Журнал анатомии и гистопатологии.* 2020;9(2):26–34. Eremin PS, Deev RV, Bozo IYa, Deshevoi YuB, Lebedev VG, Eremin II, et al. Tissue healing after severe cutaneous local radiation injuries under gene-mediated induction of angiogenesis using "Neovascugen". *Journal of Anatomy and Histopathology.* 2020;9(2):26–34 (In Russ.). <https://doi.org/10.18499/2225-7357-2020-9-2-26-34>
16. Червяков ЮВ, Староверов ИН, Московский ИА, Лончакова ОМ, Истомин АВ. Десятилетние результаты консервативного лечения пациентов с атеросклерозом артерий инфраингвинальной зоны с применением плазмидной генно-инженерной конструкции VEGF165. *Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия.* 2023;16(1):110–7. Chervyakov YuV, Staroverov IN, Moskovskiy IA, Lonchakova OM, Istomin AV. Ten-year results of conservative treatment of patients with infrainguinal occlusive disease using VEGF165 plasmid construct. *Russian Journal of Cardiology and Cardiovascular Surgery.* 2023;16(1):110–7 (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/kardio202316011110>
17. Davidson JM. Animal models for wound repair. *Arch Dermatol Res.* 1998;290(Suppl):S1–11. <https://doi.org/10.1007/pl00007448>
18. Greenhalgh DG. Models of wound healing. *J Burn Care Rehabil.* 2005;26:293–305. <https://doi.org/10.1097/01.bcr.0000169885.66639.b5>
19. Liskutin T, Batey J, Li R, Schweigert C, Mestrlil R. Increased heat shock protein expression decreases inflammation in skeletal muscle during and after frostbite injury. *Curr Mol Med.* 2020;20(9):733–40. <https://doi.org/10.2174/1566524020666200407083131>
20. Михайличенко ММ, Шаповалов КГ, Мудров ВА, Михайличенко СИ, Михайличенко АВ, Ханина ЮС, Михайличенко ЮВ. Преренальное поражение почек у больных с местной холодовой травмой. *Acta Biomedica Scientifica.* 2022;7(4):62–70. Mikhailichenko MM, Shapovalov KG, Mudrov VA, Mikhaylichenko SI, Mikhaylichenko AV, Hanina YuS, Mikhailichenko YuV. Prerenal kidney damage in patients with local cold injury. *Acta Biomedica Scientifica.* 2022;7(4):62–70 (In Russ.). <https://doi.org/10.29413/ABS.2022-7.4.7>
21. Myles WS, Brown TE. Serum creatine phosphokinase levels in rats following cold injury. *International Journal of Biometeorology.* 1973;17(2):177–84. <https://doi.org/10.1007/bf01809805>

Дополнительная информация. Рисунок 1 и таблицы 2–5 размещены на сайте журнала «Безопасность и риск фармакотерапии».

<https://doi.org/10.30895/2312-7821-2025-13-2-198-212-fig-tabl>

Вклад авторов. Все авторы подтверждают соответствие своего авторства критериям ICMJE. Наибольший вклад распределен следующим образом: О.В. Щеблыкина – дизайн исследования, проведение экспериментальной работы, статистическая обработка и анализ данных, написание текста рукописи;

Additional information. Figure 1 and tables 2–5 are posted on the website of *Safety and Risk of Pharmacotherapy*.

<https://doi.org/10.30895/2312-7821-2025-13-2-198-212-fig-tabl>

Authors' contributions. All the authors confirm that they meet the ICMJE criteria for authorship. The most significant contributions were as follows. Olesya V. Shcheblykina designed the study, conducted the experiments, performed statistical processing and analysis of the data obtained, and drafted the manuscript.

Д.А. Костина — дизайн исследования, проведение экспериментальной работы, интерпретация полученных данных, написание текста рукописи; *В.В. Архипов* — идея и дизайн экспериментального исследования, интерпретация результатов, формулировка выводов; *Е.А. Патраханов* — проведение экспериментальной работы, подготовка графических материалов; *А.А. Должиков* — анализ данных литературы и нормативных документов, критический пересмотр содержания рукописи; *В.В. Гуреев* — интерпретация результатов, критический пересмотр содержания рукописи; *Н.И. Жернакова* — экспертный анализ результатов, доработка текста рукописи; *О.А. Осипова* — экспертный анализ и интерпретация результатов; *М.В. Покровский* — дизайн и планирование эксперимента, общее научное руководство, анализ полученных результатов, утверждение окончательного варианта рукописи для публикации.

Соответствие принципам этики. Исследование было одобрено локальным этическим комитетом НИУ «БелГУ» НИИ Фармакологии живых систем (протокол заседания от 18.03.2024 № 03/24)

Daria A. Kostina designed the study, conducted the experiments, interpreted the data obtained, and drafted the manuscript. *Vladimir V. Arkhipov* conceived the main idea of the study, designed the study, interpreted the results, and formulated the conclusions. *Evgeny A. Patrakhanov* conducted the experiments and prepared the graphical materials. *Aleksandr A. Dolzhikov* analysed literature data and regulatory documents and critically revised the manuscript. *Vladimir V. Gureev* interpreted the results and critically revised the manuscript. *Nina I. Zhernakova* carried out an expert analysis of the results and finalised the manuscript. *Olga A. Osipova* carried out an expert analysis of the results and interpreted the results. *Mikhail V. Pokrovskii* designed and planned the experiments, provided general scientific guidance, analysed the results obtained, and approved the final version of the manuscript for publication.

Ethics approval. The Bioethics Committee of the Research Institute of Pharmacology of Living Systems, Belgorod State National Research University, approved the study under meeting minutes No. 03/24 of 18 March 2024.

ОБ АВТОРАХ / AUTHORS

Щеблыкина Олеся Викторовна, канд. мед. наук

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0346-9835>

Костина Дарья Александровна, канд. мед. наук

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4505-3988>

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

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

Патраханов Евгений Александрович

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8415-4562>

Должиков Александр Анатольевич, д-р мед. наук, профессор

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7425-8416>

Гуреев Владимир Владимирович, д-р мед. наук, профессор

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1433-1225>

Жернакова Нина Ивановна, д-р мед. наук, профессор

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7648-0774>

Осипова Ольга Александровна, д-р мед. наук, профессор

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7321-6529>

Покровский Михаил Владимирович, д-р мед. наук, профессор

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1493-3376>

Olesya V. Shcheblykina, Cand. Sci. (Med.)

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0346-9835>

Daria A. Kostina, Cand. Sci. (Med.)

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4505-3988>

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

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

Evgeny A. Patrakhanov

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8415-4562>

Aleksandr A. Dolzhikov, Dr. Sci. (Med.), Professor

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7425-8416>

Vladimir V. Gureev, Dr. Sci. (Med.), Professor

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1433-1225>

Nina I. Zhernakova, Dr. Sci. (Med.), Professor

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7648-0774>

Olga A. Osipova, Dr. Sci. (Med.), Professor

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7321-6529>

Mikhail V. Pokrovskii, Dr. Sci. (Med.), Professor

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1493-3376>

Поступила 16.12.2024

После доработки 05.02.2025

Принята к публикации 21.03.2025

Received 16 December 2024

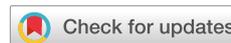
Revised 5 February 2025

Accepted 21 March 2025

УДК 615.256.4:57.084

<https://doi.org/10.30895/2312-7821-2025-457>

Оригинальная статья | Original article



Изучение профиля безопасности оригинального препарата на основе секрета мезенхимных стромальных клеток при интратестикулярном введении кроликам

А.О. Монакова¹, В.Ю. Балабаньян¹, В.А. Вавилова², Н.А. Басалова¹, В.С. Попов¹, Ж.А. Акопян¹, А.Ю. Ефименко^{1,✉}

¹ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова», Ломоносовский пр-т, д. 27, корп. 10, Москва, 119234, Российская Федерация

² Акционерное общество «Научно-производственное объединение «ДОМ ФАРМАЦИИ», ул. Заводская, д. 3, к. 245, Всеволожский р-н, г.п. Кузьмоловский, Ленинградская обл., 188663, Российская Федерация

✉ Ефименко Анастасия Юрьевна efimenkoay@my.msu.ru

РЕЗЮМЕ

ВВЕДЕНИЕ. Данная работа является продолжением исследований оригинального биологического лекарственного препарата на основе секрета мезенхимных стромальных клеток (МСК) человека для восстановления сперматогенеза и фертильности. Для обеспечения безопасности препарата необходимо проведение доклинических исследований на двух видах животных: грызунах (проведено ранее) и негрызунах.

ЦЕЛЬ. Изучение общетоксического действия, фармакологической безопасности, пирогенности, иммунологических свойств, репродуктивной токсичности и местной переносимости оригинального биологического препарата на основе секрета МСК при двукратном введении под белочную оболочку семенников половозрелым кроликам.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ. Исследование проведено на 50 самцах кроликов породы Советская шиншилла (5 групп по 10 животных). Исследуемый препарат МедиРег (восстановленный раствор лиофилизата секрета МСК в смеси с носителем, коллагеновым гелем Аппликолл) вводили под белочную оболочку семенника на 1 и 28 сутки в трех дозах: терапевтической (содержание эндотелиального фактора роста сосудов (VEGF) не менее 0,76 нг), превышающей терапевтическую в 1,5 раза (VEGF не менее 1,14 нг) и превышающей терапевтическую в 2,5 раза (VEGF не менее 1,9 нг). Контроль: интактные кролики и кролики, которым вводили смесь коллагенового геля Аппликолл и воды для инъекций. Оценивали клиническое состояние, температуру тела, результаты модифицированного теста Ирвина, электрокардиограмму, частоту сердечных сокращений, дыхательных движений, артериальное давление, показатели мочи, крови, биохимического анализа, состояние системы гемостаза, газовый состав крови, параметры спермограммы. Проводили патоморфологическое исследование органов. Срок наблюдения – 60 суток.

РЕЗУЛЬТАТЫ. На 3 сутки у животных в группах, получавших 1,5 и 2,5 терапевтической дозы препарата, обнаружено значимое понижение протромбинового времени, однако в период отсроченного наблюдения показатель снижался только в группе плацебо. При гистологическом исследовании у 1–2 из 5 (20–40%) кроликов во всех группах, кроме интактных, обнаружены единичные участки расслоения соединительнотканых перегородок между канальцами с формированием полости, заполненной рыхлым веществом с выраженным эозинофильным окрашиванием, и деформация канальца вдоль стенки полости. Вероятно, это вызвано механическим сдавлением канальца при введении большого объема вещества. У 2 из 5 (40%) животных группы плацебо выявлено обратимое увеличение пузырьковидных желез с выраженным расширением

© А.О. Монакова, В.Ю. Балабаньян, В.А. Вавилова, Н.А. Басалова, В.С. Попов, Ж.А. Акопян, А.Ю. Ефименко, 2025

долек, содержащих прозрачный секрет. Гистологическая картина пузырьковидных желез соответствовала норме.

ВЫВОДЫ. Препарат на основе секретома МСК и носитель в составе препарата (коллагеновый гель) при двукратном введении под белочную оболочку семенника кролика обладают приемлемым профилем безопасности.

Ключевые слова: мезенхимные стромальные клетки; секретом мезенхимных стромальных клеток; кролики; эндотелиальный фактор роста сосудов; фармакологическая безопасность; пирогенность; иммунотоксичность; местная переносимость; доклинические исследования

Для цитирования: Монакова А.О., Балабаньян В.Ю., Вавилова В.А., Басалова Н.А., Попов В.С., Акопян Ж.А., Ефименко А.Ю. Изучение профиля безопасности оригинального препарата на основе секретома мезенхимных стромальных клеток при интратестикулярном введении кроликам. *Безопасность и риск фармакотерапии*. 2025;13(2):213–228. <https://doi.org/10.30895/2312-7821-2025-457>

Финансирование. Работа выполнена в рамках государственного задания МГУ имени М.В. Ломоносова.

Потенциальный конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Safety Profile Evaluation of an Original Mesenchymal Stromal Cell Secretome-Based Medicinal Product after Intratesticular Injection in Rabbits

Anna O. Monakova¹, Vadim Yu. Balabanyan¹, Valeria A. Vavilova², Nataliya A. Basalova¹, Vladimir S. Popov¹, Zhanna A. Akopyan¹, Anastasia Yu. Efimenko^{1,✉}

¹ Lomonosov Moscow State University,
27/10 Lomonosovsky Ave, Moscow 119234, Russian Federation

² Research-and-manufacturing company “HOME OF PHARMACY”,
3/245 Zavodskaya St., Kuzmolovsky urban-type settlement, Vsevolozhsky district,
Leningrad Region 188663, Russian Federation

✉ Anastasia Yu. Efimenko efimenkoay@my.msu.ru

ABSTRACT

INTRODUCTION. This work is a continuation of the studies of an original biological product based on the secretome of human mesenchymal stromal cells (MSCs) and intended for the restoration of spermatogenesis and fertility. To ensure the safety of the product, it is necessary to conduct preclinical studies in two types of animals, including rodents (the results of rodent studies were presented earlier) and non-rodents.

AIM. This study aimed to investigate the systemic toxicity, safety pharmacology, pyrogenicity, immunotoxicity, reproductive toxicity, and local tolerance of the original MSC secretome product in mature rabbits after two injections under the tunica albuginea of the testes.

MATERIALS AND METHODS. The study was conducted in 50 male Soviet chinchilla rabbits (5 groups of 10 animals). The lyophilised MSC secretome product (MediReg) was reconstituted, mixed with collagen gel (Applicoll), and administered to rabbits subalbugineally on days 1 and 28 at a dose equal to the therapeutic dose (≥ 0.76 ng of vascular endothelial growth factor (VEGF)), 1.5 therapeutic doses (≥ 1.14 ng of VEGF), or 2.5 therapeutic doses (≥ 1.9 ng of VEGF). The control groups included intact rabbits and rabbits that received Applicoll mixed with water for injection. The animals were assessed in terms of their clinical condition, body temperature, electrocardiogram changes, heart and respiratory rates, blood pressure, modified Irwin test results, urinalysis findings, blood counts and biochemistry, haemostasis parameters, arterial blood gas measurements, and spermogram changes. Further, the animals were necropsied, and selected organs were weighed and subjected to histopathology. The follow-up period was 60 days.

RESULTS. On day 3, the groups receiving 1.5 and 2.5 therapeutic doses of the medicinal product demonstrated a significant decrease in prothrombin time; however, only the placebo group still had decreased prothrombin time levels during the follow-up period. The histological examination revealed occasional splitting areas in the intertubular connective tissue with the formation of cavities filled with a loose substance with pronounced eosinophilic staining and deformation of the tubules along the walls of the cavities as a result of compression in 1–2 of 5 (20–40%) rabbits in all groups that received either the medicinal product or placebo. This was probably caused by mechanical compression of the tubules by the administration of large volumes of substances. In the placebo group, 2 of 5 (40%) animals had a transient increase in the size of the vesicular glands; the lobules were markedly expanded and contained a transparent secretion. The histological appearance of the vesicular glands was normal.

CONCLUSIONS. When administered twice under the tunica albuginea of the testes of rabbits, the medicinal product comprising the MSC secretome and the Applcoll collagen gel carrier has an acceptable safety profile.

Keywords: mesenchymal stromal cells; MSC; MSC secretome; rabbits; vascular endothelial growth factor; VEGF; safety pharmacology; pyrogenicity; immunotoxicity; local tolerance; preclinical studies

For citation: Monakova A.O., Balabanyan V.Yu., Vavilova V.A., Basalova N.A., Popov V.S., Akopyan Zh.A., Efimenko A.Yu. Safety profile evaluation of an original mesenchymal stromal cell secretome-based medicinal product after intratesticular injection in rabbits. *Safety and Risk of Pharmacotherapy*. 2025;13(2):213–228. <https://doi.org/10.30895/2312-7821-2025-457>

Funding. This study was conducted under a State Assignment of Lomonosov Moscow State University.

Disclosure. The authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Проблема бесплодия затрагивает от 8 до 17% пар во всем мире, причем мужской фактор по разным данным вносит значимый вклад примерно у 30–50% пар. По данным различных исследований, в большинстве случаев мужское бесплодие определяется как идиопатическое [1–5]. В связи с невозможностью точного установления этиологии в этом случае терапевтические подходы включают вспомогательные репродуктивные технологии или эмпирическое лечение, включающее гормональную терапию, селективные модуляторы рецепторов эстрогена, ингибиторы ароматазы или антиоксиданты. Некоторые препараты, такие как бромкриптин, альфа-блокаторы, системные кортикостероиды, магний, гонадотропин, фолликулостимулирующий гормон, назначают не по показаниям, утвержденным в инструкции по медицинскому применению (off-label) для лечения идиопатического мужского бесплодия. По данным Европейской ассоциации урологов (European Association of Urology), перечисленные подходы зачастую не имеют достаточной доказательной базы, часть из них обладает низкой эффективностью или небезопасна для пациентов [6–8]. Таким образом, для результативной терапии мужского бесплодия необходим поиск новых терапевтических подходов.

Патогенез мужского бесплодия может включать повреждение сразу нескольких клеточных

типов, формирующих специфическое микроокружение сперматогонимальной стволовой клетки, или нишу, которая поддерживает ее функционирование для обеспечения сперматогенеза. В связи с этим перспективной стратегией может быть плеiotропное воздействие сразу на несколько поврежденных компонентов ниши. Ранее такая фармакологическая активность нами была показана для мезенхимных стромальных клеток (МСК). МСК оказывают регенеративное действие преимущественно за счет секреции комбинации паракринных компонентов – секрета, который включает факторы роста, цитокины, хемокины, молекулы в составе внеклеточных везикул и белки внеклеточного матрикса [9]. Преимуществом МСК является низкая иммуногенность за счет секреции иммуномодулирующих факторов, а использование только секрета позволяет избежать иммунного ответа на клеточные компоненты. Важно отметить, что использование бесклеточного препарата (секрета МСК) снижает риски, связанные с возможным ответом иммунной системы экспериментальных животных (в данной работе – кроликов) на антигены клеток человека в доклинических исследованиях [10]. Введение секрета МСК под белочную оболочку семенников способствовало восстановлению сперматогенеза у крыс в модели крипторхизма и у мышей в модели химиотерапевтического повреждения сперматогенеза доксорубицином [11, 12].

В соответствии с регуляторными требованиями¹ препарат на основе секретома МСК относится к биологическим лекарственным препаратам, поскольку производится с использованием клеток жировой ткани человека. В предыдущей работе нами была показана безопасность препарата на основе секретома МСК в исследованиях общей, субхронической, иммунологической и репродуктивной токсичности на грызунах [13]. Изучение безопасности на двух видах животных, грызунах и негрызунах, является необходимым этапом доклинических исследований оригинального лекарственного препарата². В данной работе представлены результаты оценки безопасности данного препарата на кроликах как на животных, не относящихся к грызунам.

Цель работы — изучение общетоксического действия, фармакологической безопасности, пирогенности, иммунотоксических свойств и местной переносимости оригинального биологического препарата на основе секретома МСК при двукратном введении под белочную оболочку семенников половозрелым кроликам.

Задачи исследования оригинального биологического препарата на основе секретома МСК следующие.

1. Изучить общетоксическое действие.
2. Изучить фармакологическую безопасность.
3. Выявить потенциальный орган-мишень токсического воздействия.
4. Изучить пирогенность.
5. Изучить токсичность в отношении компонентов иммунной системы.
6. Изучить токсичность в отношении репродуктивной системы.
7. Изучить местную переносимость.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Животные. В исследовании использовали 50 половозрелых самцов кроликов породы Советская шиншилла (5 групп по 10 животных) с массой тела $3493 \pm 380,8$ г на начало эксперимента (питомник ФГУП ОПХ «Манихино»). Проведение исследований было одобрено на заседании биоэтической комиссии

(БЭК) АО «НПО «ДОМ ФАРМАЦИИ» (протокол заседания БЭК от 27.09.2023 № 1.41/23). Животных содержали в стандартных условиях в соответствии с Директивой 2010/63/EU Европейского парламента и совета Европейского Союза от 22.09.2010³ и Руководством по содержанию и использованию лабораторных животных⁴.

Животных содержали в стандартных условиях по одному кролику в клетке. Кролики получали стандартный корм и воду очищенную *ad libitum*. Исследуемый препарат и плацебо вводили предварительно наркотизированным животным. Наркотизацию животных выполняли путем внутривенного введения ветеринарных препаратов Золетил 100 (Virbac, Франция) и Ксила (Interchemie, Нидерланды) в дозах 25 и 5 мг/кг соответственно.

Исследуемый препарат. Биологический лекарственный препарат МедиРег на основе секретома МСК был наработан в составе серии PR120306 на Научно-производственном участке Центра регенеративной медицины Медицинского научно-образовательного института МГУ имени М.В. Ломоносова (лицензия на производство лекарственных средств для медицинского применения № Л012-00102-77/00764252) в соответствии с промышленным регламентом № 001-2023.

Выделение МСК из жировой ткани человека. Образцы жировой ткани здоровых доноров механически измельчали, смешивали с растворами ферментов коллагеназы I типа (200 ед/мл, Worthington Biochemical, США) и диспазы (40 ед/мл, Sigma, Германия) и инкубировали при температуре 37 °С в течение 30–45 мин. Затем ферменты ингибировали добавлением равного объема среды, смесь центрифугировали при 200 g в течение 10 мин. Осадок суспендировали, а затем фильтровали через нейлоновые фильтры с размером пор 100 мкм BD Falcon Cell Strainer (BD, США) и центрифугировали при 200 g 5 мин. Осадок ресуспендировали в культуральной среде AdvanceSTEM™ (HyClone, США), после чего выделенные клетки высаживали в культуральные флаконы. Работу с матери-

¹ Решение Евразийской экономической комиссии от 03.11.2016 № 89 «Об утверждении Правил проведения исследований биологических лекарственных средств Евразийского экономического союза».

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

³ Директива 2010/63/EU Европейского парламента и Совета Европейского союза от 22.09.2010 по охране животных, используемых в научных целях.

⁴ ГОСТ 33215-2014 Руководство по содержанию и уходу за лабораторными животными. Правила оборудования помещений и организации процедур.

ГОСТ 33216-2014 Руководство по содержанию и уходу за лабораторными животными. Правила содержания и ухода за лабораторными грызунами и кроликами.

алом доноров проводили после получения информированного согласия в соответствии с разрешением локального этического комитета (ЛЭК) Университетской клиники МНОИ МГУ имени М.В. Ломоносова, IRB00010587 (протокол заседания ЛЭК от 13.11.2023 № 10/23).

Получение секретома МСК. Для получения секретома МСК клетки 5–6 пассажа, достигшие 80% конфлюентности, промывали трехкратно раствором Хэнкса (ООО НПП «ПанЭко», Россия). Во флаконы добавляли среду DMEM с низким содержанием глюкозы (Gibco, США). Клетки культивировали в течение 7 сут, после чего собирали кондиционированную среду, очищали от клеточного дебриса путем центрифугирования в течение 10 мин при 300 g, а затем 30 мин при 2000 g при температуре 4 °C.

Концентрирование секретома МСК. Для концентрирования использовали фильтры для центрифуги JetSpin (FTT510500, Jet Bio-Filtration, Китай) с размером пор, предназначенным для отсеивания молекул размером меньше 10 кДа. Секретом МСК концентрировали на фильтрах при скорости 3000 g. Полученный концентрат дозировали по 1 мл во флаконы и лиофилизировали.

Выбор дозы и способа введения. Выбор дозы и кратности применения проведен на основании руководства⁵: терапевтическая доза и две дозы, превышающие терапевтическую, в режиме дозирования на одно введение больше, чем предполагается в клинической практике. В клинической практике предполагается однократное введение препарата, количество инъекций в данном исследовании равнялось двум. Летальную дозу в предыдущем исследовании [13] установить не удалось, поэтому помимо терапевтической дозы были изучены максимально переносимые дозы – в 1,5 и 2,5 раза превышающие терапевтическую.

Для определения дозозависимости токсических эффектов выбраны следующие дозы: терапевтическая доза (1 доза с содержанием эндотелиального фактора роста сосудов (vascular endothelial growth factor, VEGF) не менее 0,76 нг), доза, превышающая терапевтическую дозу в 1,5 раза (1,5 дозы с содержанием VEGF не менее 1,14 нг) и в 2,5 раза (2,5 дозы с содержанием VEGF не менее 1,9 нг).

Перед введением животным лиофилизат секретома МСК разводили водой для инъек-

ций в количестве, необходимом для получения дозы, затем смешивали с коллагеновым гелем Аппликолл (ООО «МакМеди», Россия) в объемном соотношении 1:4. Полученный раствор вводили в оба семенника в объеме, максимально возможном для данного вида животного: по 190 мкл в каждый. В качестве плацебо использовали смесь растворителя воды для инъекций и носителя коллагенового геля Аппликолл в соотношении 1:4. Плацебо вводили животным в объеме, эквивалентном максимальному объему введения тестируемого препарата.

Дизайн исследования. Всего в исследование было включено 5 групп животных по 10 особей⁶: группы 1 и 2 – контрольные, группы 3–5 – получавшие исследуемый препарат. В качестве контроля были взяты интактные животные и животные, которым вводили плацебо в объеме, аналогичном объему введения исследуемого биологического лекарственного препарата. Плацебо или препарат на основе секретома МСК вводили на 1 и 28 сут.

За экспериментальными животными проводили наблюдение в течение всего периода введения препарата (всего 30 сут), а также отсроченно – 30 сут после окончания инъекций для определения обратимости возможных патологических изменений. Дизайн исследования представлен в *таблицах 1, 2*.

Общеклиническое наблюдение. У животных регистрировали: поведение, положение тела в пространстве, состояние шерстяного покрова, дефекацию и изменения в месте введения. Более детальный осмотр не выполняли, так как не отмечали выраженных признаков интоксикации, которые свидетельствовали бы об отклонении от нормы состояния животных.

Анализ мочи. Для сбора мочи животных на 4 и 24 ч помещали в индивидуальные метаболические клетки со стеклянным гранулятом. После сбора образцы мочи переносили в центрифужные пробирки и центрифугировали в течение 10 мин при 1500 об/мин. Аликвоты надосадочной жидкости отбирали в 96-луночные планшеты для проведения качественных реакций на патологические компоненты мочи. Общий анализ мочи был проведен по следующим параметрам: эритроциты, общий белок, глюкоза, билирубин, относительная плотность, pH. Для определения pH мочи использовали тест-полоски (DF, Китай). Относительную плотность мочи

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

⁶ Там же.

Таблица 1. Характеристика групп животных для исследования токсичности биологического лекарственного препарата на основе секретома мезенхимных стромальных клеток при двукратном введении под белочную оболочку семенника кролика

Table 1. Characteristics of animal groups for the toxicity study of the mesenchymal stromal cell secretome-based biological product in rabbits after two injections under the testicular tunica albuginea

№ группы <i>Group number</i>	Количество животных <i>Number of animals</i>	Препарат для введения <i>Injected substance</i>	Доза <i>Dose</i>	Эвтаназия животных <i>Euthanasia</i>
1	10	Нет <i>No</i>	Не применимо (интактные животные) <i>Not applicable (intact rabbits)</i>	На 31-е сут – по 5 самцов из каждой группы, 60-е сут – оставшиеся животные <i>5 animals of each group were sacrificed on day 31, and the remaining animals were sacrificed on day 60</i>
2	10	Плацебо <i>Placebo</i>	Вода для инъекций с коллагеновым гелем <i>Water for injection with collagen gel</i>	
3	10	Биологический лекарственный препарат <i>Biological medicinal product</i>	1 доза с содержанием VEGF $\geq 0,76$ нг <i>1 dose (≥ 0.76 ng of VEGF)</i>	
4	10		1,5 дозы с содержанием VEGF $\geq 1,14$ нг <i>1.5 doses (≥ 1.14 ng of VEGF)</i>	
5	10		2,5 дозы с содержанием VEGF $\geq 1,9$ нг <i>2.5 doses (≥ 1.9 ng of VEGF)</i>	

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

Примечание. VEGF – эндотелиальный фактор роста сосудов.
Note. VEGF, vascular endothelial growth factor.

определяли с помощью рефрактометра AMTAST VUR3T (AMTAST, США). Микроскопическое исследование мочевого осадка не проводили, так как в пробах не было выявлено положительной реакции на кровь. Пробы мочи, собранные через 24 ч, использовали для определения точного диуреза. В объединенной пробе с помощью биохимического анализатора Random Access A-25 (Biosystem, Испания) определяли креатинин (с расчетом клиренса креатинина) и мочевины.

Оценка гематологических показателей. Кровь забирали прижизненно из краевой вены уха в объеме 0,2 мл в пробирки Impromini с трикалиевой солью этилендиаминтетрауксусной кислоты (ЭДТА К3) (IMPROVE, Китай). В цельной крови с антикоагулянтом на гематологическом анализаторе Mythic 18 (Orphee, Швейцария) определяли следующие показатели: количество эритроцитов, $10^{12}/л$; уровень гемоглобина, г/л; гематокрит, %; количество лейкоцитов, $10^9/л$; количество тромбоцитов, $10^9/л$; лимфоциты, %; моноциты, %; гранулоциты, %. Дополнительные параметры не проанализированы в связи с отсутствием клинически значимых отклонений основных показателей у животных в группах, получавших исследуемый препарат, от животных интактной группы.

Определение параметров гемостаза. Кровь забирали прижизненно из краевой ушной вены в объеме 0,7 мл в пробирки с 3,8% цитратом натрия. Далее пробы крови центрифугировали с помощью центрифуги Z216МК (Hermle Labortechnik, Германия) 15 мин при 1800 г (4350 об/мин) для получения плазмы. В образцах цитратной плазмы определяли протромбиновое время, активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ) и фибриноген с помощью коагулометра АПГ4-02-П (ООО «ЭМКО», Россия).

Оценка биохимических показателей крови. Кровь отбирали из краевой ушной вены в пробирки Improvacuter с активатором свертывания (IMPROVE, Китай). Для получения сыворотки кровь центрифугировали на центрифуге лабораторной клинической ОПн-3.04 «Дастан» (ОАО «ТНК «Дастан», Кыргызская Республика) 15 мин при 3000 об/мин. Полученную сыворотку переносили во вторичные пробирки. Биохимические показатели крови: аланиновая трансаминаза, аспарагиновая трансаминаза, общий белок, альбумин, креатинин, мочевины, общий билирубин, общий холестерин, триглицериды, щелочная фосфатаза, глюкоза, лактатдегидрогеназа – определяли в сыворотке крови на биохимическом анализаторе Random Access

Таблица 2. График проведения манипуляций

Table 2. Manipulation schedule

Манипуляции <i>Manipulations</i>	Сутки эксперимента <i>Study days</i>
Регистрация массы тела <i>Registration of body weight</i>	1 (до введения препарата или плацебо), далее – еженедельно <i>1 (prior to product/placebo administration) and then weekly</i>
Введение препарата или плацебо под белочную оболочку семенника живот- ным групп № 2–5 <i>Product/placebo injection under the testicular tunica albuginea in animals of groups 2–5</i>	1, 28
Клиническое наблюдение <i>Clinical observation</i>	Ежедневно <i>Daily</i>
Регистрация температуры тела <i>Body temperature measurement</i>	1, 28 (до введения препарата или плацебо и через 3 ч после введения) <i>1 and 28 (prior to and 3 hours after product/placebo administration)</i>
Оценка функционального состояния центральной нервной системы (тест Ирвина с модификацией) <i>Assessment of the central nervous system function (modified Irwin test)</i>	2, 29, 58
Регистрация электрокардиограммы, частоты сердечных сокращений, артериального давления, частоты дыхательных движений <i>Taking of electrocardiograms and heart rate, respiratory rate, and blood pressure measurements</i>	28 (после введения препарата или плацебо), 57 <i>28 (after product/placebo administration), 57</i>
Сбор образцов мочи <i>Collection of urine samples</i>	29–30, 58–59
Взятие образцов крови для общего и биохимического анализа, оценки состояния системы гемостаза <i>Collection of blood samples to assess blood counts, biochemistry, and haemostasis function</i>	3, 30, 59
Взятие образцов крови для определения газового состава крови <i>Collection of blood samples for the arterial blood gas test</i>	30, 59
Оценка спермограммы животных <i>Evaluation of the spermogram of animals</i>	31, 60
Эвтаназия 5 животных каждой группы <i>Euthanasia of 5 animals from each group</i>	31
Эвтаназия оставшихся животных <i>Euthanasia of the remaining animals</i>	60

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

A-25 (Biosystems, Испания) с использованием ре-
агентов фирмы BioSystems (Испания).

Оценка миелограммы. Взятие и анализ (ми-
кроскопия мазка) костного мозга не проводили
в соответствии с планом исследования, посколь-
ку в клиническом анализе крови животных, по-
лучавших исследуемые объекты, не было заре-
гистрировано отклонений в гематологических
показателях.

Оценка фармакологической безопасности.

Влияние на сердечно-сосудистую систему.
Для регистрации электрокардиограммы (ЭКГ)
животное предварительно наркотизировали.
Регистрацию ЭКГ проводили с помощью компью-
терного электрокардиографа для ветеринарии
«Поли-спектр-8/Е» (ООО «Нейрософт», Россия)
не менее 60 с. Для неинвазивного метода исполь-
зовали электроды многоразовые прижимные.

Проводили сравнительную оценку следующих
показателей: частота сердечных сокращений,
RR (мс), P (мс), PQ (мс), QRS (мс), QT (мс). После
регистрации ЭКГ у животных измеряли систоли-
ческое артериальное давление неинвазивным
методом при помощи ветеринарного монитора
давления Zoomed BPM-2 (Zoomed, Россия).

Влияние на дыхательную систему. Оценка ча-
стоты дыхательных движений проводили визу-
ально за 1 мин у предварительно наркотизиро-
ванных животных.

На 30 и 59 сут эксперимента были отобраны
образцы артериальной крови для определения
газового состава крови. Кровь отбирали из цен-
тральной ушной артерии при помощи катетера
26G в шприцы в объеме 50–100 мкл и при помощи
газоанализатора i-STAT (Abbott, США) определяли
следующие параметры: парциальное давление

углекислого газа, парциальное давление кислорода, насыщение гемоглобина кислородом.

Оценка функционального состояния центральной нервной системы. Проводили с помощью батареи тестов, предложенной S. Irwin, с модификациями и рекомендованной для оценки фармакологической безопасности руководством S7A ICH⁷ [14, 15]. Для оценки возможных поведенческих и/или физиологических изменений регистрировали наличие или отсутствие патологических признаков, указывающих на возбуждение или седацию, стереотипные движения, изменения в локомоторной активности, оценку рефлексов, оценку состояния вегетативной нервной системы и дыхания.

Оценка нефротоксичности. Изучение нефротоксичности включало оценку суточного диуреза; показателей общего анализа мочи: относительная плотность, рН, глюкоза, билирубин, белок, кровь, кетоны; показателей биохимического анализа мочи: креатинин и мочевины; клиренс креатинина; оценку массовых коэффициентов и гистологический анализ почек.

Оценка пирогенности. Температуру тела регистрировали на 1 и 28 сут (до введения и через 3 ч после введения исследуемого препарата или плацебо) с помощью ректального термометра (ректального датчика) ветеринарного монитора пациента Zoomed IM-10 (ЗАО «Ист Медикал», Россия). Испытание проводили на кроликах с исходной температурой 38,8–39,1 °С, статистически значимо не различавшейся между группами. В рамках данного эксперимента исследуемый объект признают апиrogenным, если полученный результат $\leq 1,2$ °С, а индивидуальное повышение температуры ни у одного из 5 кроликов в группе не превышает 0,5 °С⁸.

Изучение иммунотоксических свойств. Изучали гематологические и биохимические показатели крови (общее количество лейкоцитов, абсолютные дифференциальные показатели лейкоцитов, уровень глобулинов), гистологическое исследование органов (тимус, селезенка, паховые лимфатические узлы, костный мозг), оценивали массовые коэффициенты органов (тимус, селезенка)⁹.

Эвтаназия. Животных эвтаназировали при помощи наркотизации с последующим удалением жизненно важных внутренних органов

(конечный этап эвтаназии)¹⁰. Данный вид эвтаназии животных сопровождался минимумом боли, страдания и дистресса и проводился компетентными сотрудниками.

Патоморфологическое исследование. После эвтаназии животные были тщательно обследованы на предмет внешних патологических признаков. Органы, извлеченные при некропсии, были взвешены, парные органы взвешивали вместе. Данный показатель использован для расчета процентного отношения массы органов к массе тела по формуле (1):

$$\frac{m_o}{m_m} \times 100, \quad (1)$$

где m_o – масса органа, m_m – масса тела животного.

Процедуру взвешивания внутренних органов осуществляли на электронных весах ВК-300 (ЗАО «Масса-К», Россия). Наименьший предел взвешивания 0,1 г, наибольший – 300 г. Цена поверочного деления 0,01 г, класс точности II.

У животных были взяты следующие органы (фрагменты органов) и ткани: аорта, сердце, трахея, легкие с бронхами, тимус, слюнные железы, пищевод, желудок, двенадцатиперстная кишка, подвздошная кишка, слепая кишка, толстый кишечник, поджелудочная железа, печень, селезенка, почки, мочевой пузырь, желчный пузырь, надпочечники, семенники, придаток левого семенника (эпидидимис), простата, семенные пузырьки, паховые лимфатические узлы, щитовидная и паращитовидная железы, головной мозг, спинной мозг, гипофиз, седалищный нерв, глазные яблоки, гадерова железа, кожа, кость с костным мозгом (бедренная кость с сохранением эпифиза), скелетные мышцы, органы с макроскопическими изменениями, обнаруженными при некропсии. Органы, подлежащие взвешиванию: головной мозг; сердце; легкие с трахеей, тимус, печень, селезенка, почки, надпочечники, семенники.

Для последующего гистологического исследования органы и ткани были зафиксированы в 10% растворе нейтрального формалина в течение 24 ч [16]. После фиксации была проведена гистологическая проводка – дегидратация материала при помощи автоматического гистопроцессора KD-TS3S1 (Китай) в изопропиловых спиртах восходящей концентрации с последую-

⁷ ICH S7A Safety Pharmacology Studies for Human Pharmaceuticals. ICH; 2001.

⁸ ОФС.1.2.4.0005.15 Пирогенность. Государственная фармакопея Российской Федерации. XV изд. М.; 2023.

⁹ ICH S8 Immunotoxicity Studies for Human Pharmaceuticals. ICH; 2006.

¹⁰ Директива 2010/63/EU Европейского парламента и Совета Европейского союза от 22.09.2010 по охране животных, используемых в научных целях.

щей инфильтрацией парафином при температуре 55–57 °С. Полученные фрагменты заливали в парафиновые блоки, из которых изготавливали срезы толщиной 3–5 мкм. Срезы депарафинизировали в растворе ксилола, окрашивали гематоксилином и эозином при помощи автоматической станции для окраски гистологических препаратов KD-RS (Китай) и после просветления заключали под покровное стекло [17]. Анализ гистологических препаратов проводили при помощи светооптического микроскопа Микромед 2 (3–20 inf.) (ООО «Наблюдательные приборы», Россия) при увеличении в 40, 100 и 400 раз. Микрофотографирование проводили при помощи цифровой фотокамеры TourCam UCMS05100KPA (Китай) и программного обеспечения TourView 3.7.7892.

Оценка местной переносимости. Для оценки местной переносимости при некропии визуально оценивали макроскопические изменения в тканях семенника, а также проводили гистологическую оценку тканей, непосредственно контактировавших с исследуемыми объектами.

Анализ данных. Для всех данных была применена описательная статистика: данные проверяли на соответствие закону нормального распределения с помощью критерия Шапиро–Уилка. В случае нормального распределения рассчитывали среднее значение (M) и стандартное отклонение (SD), которые вместе со значением n (количество наблюдений) представлены в итоговых таблицах. В случаях несоответствия данных закону нормального распределения рассчитывали медиану (Me) и квартильный размах ($Q1; Q3$). Оценку наличия выбросов в данных не проводили.

Для оценки независимых данных с признаками нормального распределения использовали однофакторный дисперсионный анализ (one-way ANOVA). Независимые данные были проверены на гомогенность дисперсий с помощью критерия Брауна–Форсайта. Для оценки связанных данных использовали дисперсионный анализ с повторными измерениями (repeated measures ANOVA), данные предварительно проверяли на сферичность дисперсий с помощью теста Моучли. В случае невыполнения предположения о сферичности дисперсий применяли дисперсионный анализ с эпсилон-корректировкой методом Гейссера–Гринхауса. В случае обнаружения достоверного влияния исследуемого фактора последующие межгрупповые сравнения (post-hoc analysis) проводили с использованием критерия Тьюки.

Для анализа независимых данных, не подчиняющихся закону нормального распределения или не соответствующих критериям применения дисперсионного анализа, использовали критерий Краскела–Уоллиса с дальнейшим применением метода средних рангов для множественных сравнений в случае обнаружения достоверного влияния исследуемого фактора. Различия определяли при уровне значимости $p \leq 0,05$. Статистический анализ данных выполняли с помощью лицензированного программного обеспечения Statistica 10.0 (StatSoft, США).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Общетоксическое действие

Случаев гибели и интоксикации животных во всех группах в эксперименте не зарегистрировано. Кролики были в удовлетворительном состоянии, поведенческие реакции и динамика массы тела кроликов, получавших тестируемый препарат, не отличались от показателей интактных и получавших плацебо животных, в том числе в период отсроченного наблюдения.

Общий и биохимический анализы мочи. По окончании периода введения под белочную оболочку семенника в группе животных, получавших плацебо, отмечали повышение уровня креатинина и мочевины в моче относительно интактной группы. Однако по окончании периода отсроченного наблюдения клинически значимых эффектов не наблюдали, что указывает на обратимость выявленного эффекта. Креатинин и мочевина являются почечными факторами, повышение их уровня может указывать на снижение почечной функции или повышенное разрушение мышечных клеток. Уровень креатинина и мочевины может изменяться под влиянием препаратов, при обезвоживании и выполнении различных манипуляций на животных в результате индивидуальных реакций [18]. Для выявления точной причины повышения креатинина и мочевины в моче может потребоваться более тщательное диагностическое обследование.

Гематологические, биохимические показатели крови и параметры системы гемостаза. На 3 сут после введения препарата на основе секреторма МСК в количестве 1,5 и 2,5 терапевтической дозы у животных было обнаружено снижение протромбинового времени относительно интактной группы, которое выходило за пределы референсного интервала 8,7–11,0 с, но не дублировало динамику значений, полученных на 31 сут

эксперимента, где не наблюдали статистически значимых значений между группами (рис. 1). По окончании периода отсроченного наблюдения снижение протромбинового времени ниже референсного интервала отмечали только в группе плацебо, что, по-видимому, является феноменом, не связанным с введением исследуемого препарата и плацебо.

Клинически значимого влияния исследуемого препарата и плацебо на остальные гематологические и биохимические показатели не выявлено.

Фармакологическая безопасность. Не выявлено токсичности препарата на основе секретома МСК и коллагенового геля в отношении сердечно-сосудистой, дыхательной систем и почек. При введении исследуемого препарата (2,5 терапевтической дозы с содержанием VEGF не менее 1,9 нг) не выявлена токсичность в отношении центральной нервной системы. Поскольку не было отклонений при введении максимальной дозы препарата, тест Ирвина у животных, получавших среднюю и минимальную дозу препарата, не проводили.

Результаты патоморфологического исследования. У единичных особей во всех группах по окончании периода введения наблюдали небольшие свежие кровоизлияния в легких (рис. 2А, 2В), эрозивно-язвенные поражения слизистой оболочки желудка (рис. 2С). Данные изменения характеризуются как острый процесс и могут являться как следствием процедуры эвтаназии, так и фоновым спонтанным заболеванием. У всех остальных животных микроскопических изменений в исследованных органах и тканях не выявлено, а строение соответствовало норме.

Пирогенность

Выявлено статистически значимое отличие показателя температуры «до введения» и «через 3 ч после введения» в группах, получивших плацебо, 1 и 2,5 дозы тестируемого объекта. Однако выявленное отличие было меньше 1,2 °С, а индивидуальное повышение температуры ни у одного из пяти кроликов не превышало 0,5 °С, что указывает на апиогенность исследуемых объектов, вводимых в изучаемых дозах¹¹.

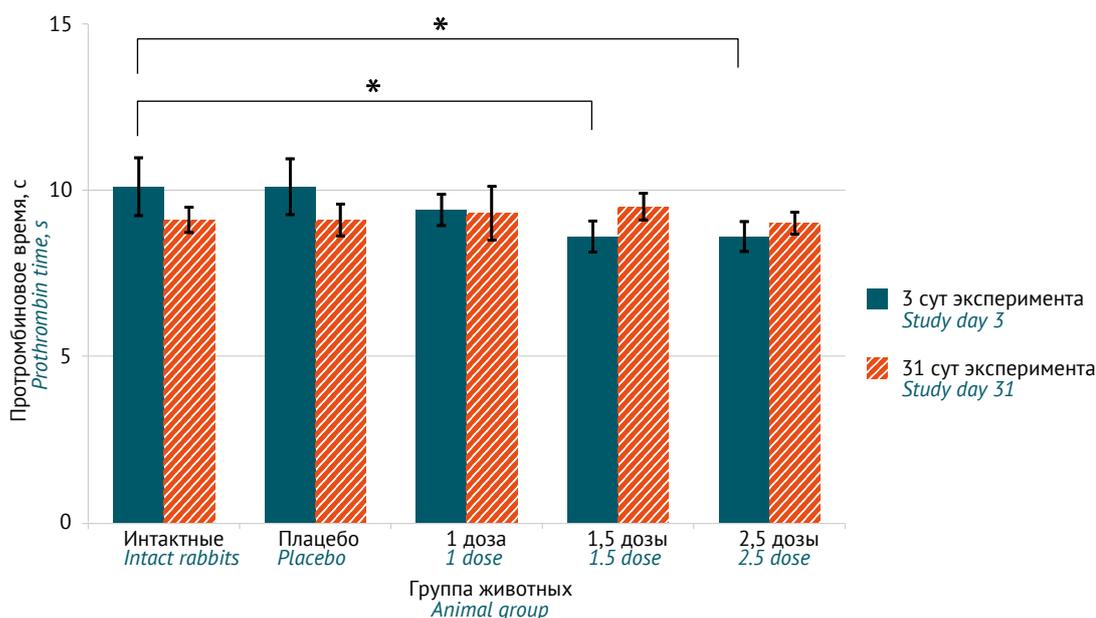
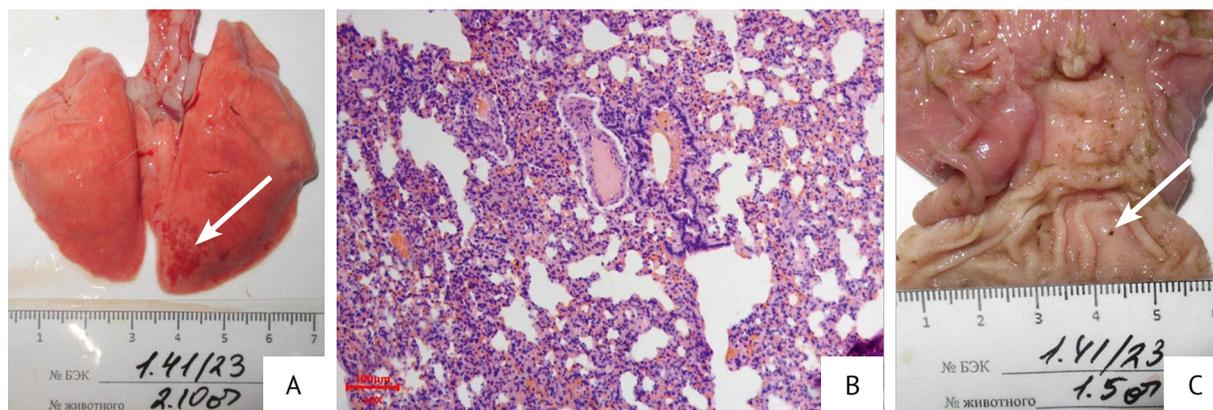


Рисунок подготовлен авторами по собственным данным / The figure is prepared by the authors using their own data

Рис. 1. Протромбиновое время на 3 сут (синие столбцы) и 31 сут (оранжевые столбцы) после введения кроликам под белочную оболочку семенников препарата на основе секретома мезенхимных стромальных клеток и плацебо (данные представлены как среднее и стандартное отклонение $M \pm SD$). * Уровень значимости $p < 0,05$

Fig. 1. Prothrombin time on day 3 (blue columns) and day 31 (orange columns) after administration of the mesenchymal stromal cell secretome-based medicinal product or the placebo under the tunica albuginea of the testes. The data are presented as $M \pm SD$ (mean \pm standard deviation). * $p < 0,05$

¹¹ ОФС.1.2.4.0005.15 Пирогенность. Государственная фармакопея Российской Федерации. XV изд. М.; 2023.



Фотография выполнена авторами / The photograph is taken by the authors

Рис. 2. Макроскопические и микроскопические изменения органов, обнаруженные при плановой некропии кроликов. (А) Эвисцерированные легкие (животное из группы плацебо), кровоизлияния в каудальной доле правого легкого (стрелка). (В) Срез легких (животное из группы с введением 2,5 терапевтической дозы препарата на основе секретомезенхимных стромальных клеток), участок ателектаза. Окраска гематоксилином и эозином, увеличение $\times 100$. (С) Эвисцерированный желудок (интактное животное), эрозивно-язвенное поражение слизистой оболочки (стрелка)

Fig. 2. Macroscopic and microscopic changes detected in organs during routine necropsy of rabbits. (A) Eviscerated lungs with haemorrhages in the caudal lobe of the right lung (marked with an arrow), placebo group. (B) Haematoxylin–eosin-stained lung section with areas of atelectasis (magnification: $100\times$), treatment group (2.5 therapeutic doses of the mesenchymal stromal cell secretome-based medicinal product). (C) Eviscerated stomach with erosive and ulcerative changes (marked with an arrow), intact group

Иммуотоксические свойства

По окончании периода введения и периода отсроченного наблюдения клинически значимых отклонений по общему количеству лейкоцитов, абсолютному количеству лимфоцитов, моноцитов, гранулоцитов, уровню глобулинов не выявлено. Патологических отклонений в тканях паховых лимфатических узлов, тимуса, селезенки, костного мозга у животных всех групп не наблюдали, что говорит об отсутствии иммуотоксического эффекта у исследуемого препарата и коллагенового геля.

Репродуктивная токсичность и местная переносимость

Ранее в расширенных исследованиях репродуктивной токсичности на грызунах было показано отсутствие токсического воздействия на репродуктивную функцию крыс и потомства в первом и втором поколении [13]. У кроликов исследуемый препарат на основе секретомезенхимных стромальных клеток и плацебо не оказали влияния на спермограмму экспериментальных животных. В месте введения в семенниках, прилегающих тканях и органах половой системы макроскопически видимых изменений не обнаружено. У всех кроликов семенники были в форме эллипса,

плотной консистенции, окружены плотной соединительнотканной белочной оболочкой, хорошо просматривалась сосудистая сеть органа. Вместе с тем при проведении патоморфологического анализа по окончании периода введения у 2 из 5 самцов (40%) из группы плацебо выявлено увеличение в размерах пузырьковидных желез, дольки которых были резко расширены и содержали прозрачный секрет, предположительно коллаген, свободно вытекающий при разрезе (рис. 3, табл. 3).

Однако микроскопическое строение пузырьковидной железы у самцов из группы плацебо не было нарушено, дистрофические изменения эпителия отсутствовали, отмечено разглаживание обычно складчатой слизистой оболочки и уплощение эпителия в результате скопления секрета в полости (рис. 4).

Гистологический анализ семенников показал, что у большинства животных их строение соответствовало норме. Семенники покрыты белочной оболочкой, паренхима образована многочисленными извитыми канальцами, выстланными сперматогенным эпителием. Сперматогенез завершённый, представлен большим количеством сперматозоидов в просветах канальцев. В интерстиции обнаружено

большое количество мелких сосудов и группы glandулоцитов, представленных клетками Лейдига (рис. 5А).

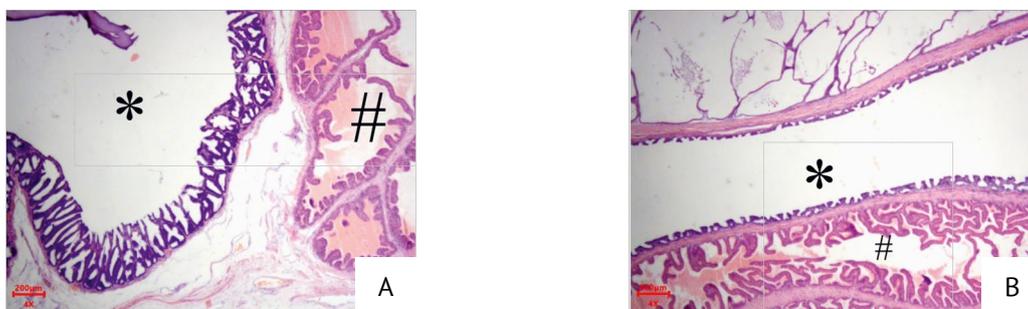
По окончании периода введения (табл. 3) у одного самца, получавшего 1,5 терапевтической дозы препарата на основе секретома МСК, и у одного самца из группы плацебо были выявлены участки значительного расслоения соединительнотканых перегородок с формированием полости, заполненной «рыхлым» веществом, предположительно коллагеном, с выраженным эозинофильным окрашиванием. При этом каналы вдоль стенки полости деформированы в результате сдавливания, но без признаков дистрофических нарушений сперматогенного эпителия (рис. 5В, 5С). В период отсроченного наблюдения подобные изменения наблюдали в среднем у 1–2 животных из 5 в группе (20–



Фотография выполнена авторами / The photograph is taken by the authors

Рис. 3. Вскрытая брюшная полость кролика из группы плацебо: увеличенные пузырьковидные железы (стрелка)

Fig. 3. Opened abdominal cavity of a rabbit from the placebo group, demonstrating enlarged vesicular glands (marked with the arrow)



Фотография выполнена авторами / The photograph is taken by the authors

Рис. 4. Срезы пузырьковидной железы кроликов, 31 сут эксперимента. Окраска гематоксилином и эозином, увеличение $\times 40$. (А) Нормальное строение железы у кролика из группы с введением 2,5 терапевтической дозы препарата на основе секретома мезенхимных стромальных клеток. Стенка пузырьковидной железы (*) состоит из умеренно развитой мышечной оболочки и хорошо развитой слизистой оболочки, образующей многочисленные складки, выстланные псевдостратифицированным цилиндрическим эпителием. Рядом с пузырьковидной железой, отделенная от нее слоем мышечной и соединительной ткани, располагается предстательная железа (#), представляющая собой трубчато-альвеолярную железу, разделенную соединительноткаными трабекулами, внутренняя поверхность складчатая, выстлана простым цилиндрическим или двухрядным цилиндрическим эпителием, в просвете содержится эозинофильный секрет. (В) Изменения в пузырьковидной железе у кролика из группы плацебо. Просвет пузырьковидной железы (*) расширен, при этом стенка истончается, слизистая оболочка уплощается, высота складок снижена, цилиндрический эпителий также уплощен. Рядом с железой, отделенная от нее слоем мышечной и соединительной ткани, располагается предстательная железа (#), представляющая собой трубчато-альвеолярную железу, разделенную соединительноткаными трабекулами, внутренняя поверхность складчатая, выстлана простым цилиндрическим или двухрядным цилиндрическим эпителием, в просвете содержится эозинофильный секрет

Fig. 4. Haematoxylin–eosin-stained rabbit vesicular gland sections (magnification: $40\times$) on day 31. (A) Normal vesicular gland structure, treatment group (2.5 therapeutic doses of the mesenchymal stromal cell secretome-based medicinal product). The vesicular gland wall (*) consists of a moderately developed muscle membrane and a well-developed mucous membrane forming numerous folds lined with pseudostratified columnar epithelium. Next to the vesicular gland, separated from it by a layer of muscle and connective tissue, there is the prostate gland (#), which is a tubuloalveolar gland divided by connective tissue trabeculae. Its inner surface is folded and lined with single- or double-layered columnar epithelium. The lumen of the prostate gland contains eosinophilic secretion. (B) Changes in the vesicular gland, placebo group. The lumen of the vesicular gland (*) is expanded, the wall is thinned, the mucous membrane is flattened, the height of the folds is reduced, and the columnar epithelium is also flattened. Next to the vesicular gland, separated from it by a layer of muscle and connective tissue, there is the prostate gland (#), which is a tubuloalveolar gland divided by connective tissue trabeculae. Its inner surface is folded and lined with single- or double-layered columnar epithelium. The lumen of the prostate gland contains eosinophilic secretion.

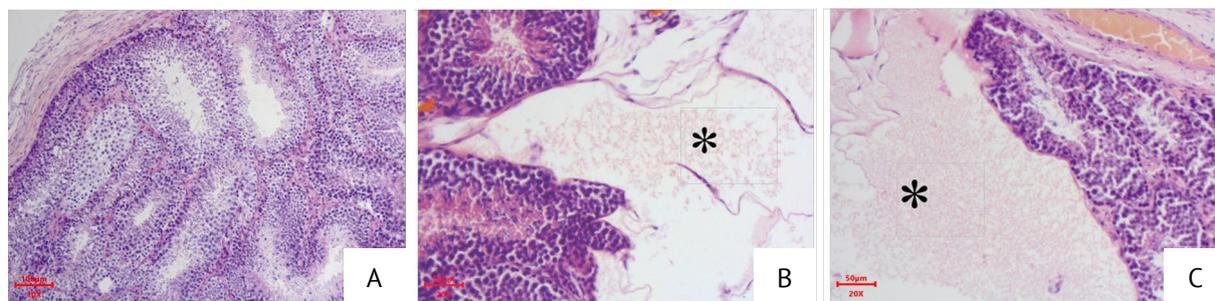
40%) животных, получавших исследуемый препарат (все три группы) и плацебо. У интактных животных подобные изменения не выявлены.

Единичные гистологические изменения – участки расслоения соединительнотканых перегородок с формированием полости между семенными канальцами, вероятно, обусловлены механическим воздействием локального введения максимального объема исследуемого препарата и плацебо. Данный эффект сохранялся вплоть до 60 сут, что, по-видимому, свидетельствует о необходимости более длительного периода для биodeградации коллагена в тканях семенника. Однако следует отметить, что патологические изменения не вызвали развития дистрофических изменений в семенных канальцах и не затрагивали сперматогенез,

что позволяет сделать вывод об отсутствии токсического влияния препарата на основе секретомы МСК и носителя в составе препарата (коллагенового геля) на мужскую репродуктивную систему.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Исследуемый препарат на основе секретомы МСК в изученных дозах и носитель в составе препарата (коллагеновый гель) не оказали негативного влияния на общее состояние животных, динамику массы тела, гематологические и биохимические показатели, состояние репродуктивной, сердечно-сосудистой, дыхательной и центральной нервной системы. Не было выявлено нефротоксичности, иммунотоксичности и пирогенности исследуемого препарата и носителя.



Фотография выполнена авторами / The photograph is taken by the authors

Рис. 5. Срезы органов репродуктивной системы кроликов, окраска гематоксилином и эозином. А – нормальное строение семенника кролика из группы с введением 1,5 терапевтической дозы препарата на основе секретомы мезенхимных стромальных клеток (31 сут эксперимента, по окончании периода введения). Увеличение $\times 100$. (А) Семенник снаружи покрыт соединительнотканной капсулой из плотно расположенных коллагеновых волокон с тонкими кровеносными и лимфатическими сосудами. Компактно расположенные семенные канальцы, окруженные соединительноткаными прослойками с клетками Лейдига, фиброцитами и гистиоцитами, выстланы немногочисленными sustentоцитами (клетки Сертоли) и сперматогенным эпителием, клетки которого находятся на разных стадиях сперматогенеза: сперматогонии, первичные и вторичные сперматоциты, сперматиды и сперматозоиды. (В) Место введения 1,5 терапевтической дозы препарата на основе секретомы мезенхимных стромальных клеток в семенник кролика (31 сут эксперимента, по окончании периода введения). Увеличение $\times 200$. (С) Место введения плацебо в семенник кролика (60 сут эксперимента, по окончании периода отсроченного наблюдения). Увеличение $\times 200$. На фотографиях В и С видна полость (*) в области белочной оболочки, стенками которой являются соединительнотканые прослойки семенных канальцев, в просвете полости определяется зернистая эозинотропная окрашенная субстанция, которая визуально раздвигает канальца в стороны

Fig. 5. Haematoxylin-eosin-stained rabbit reproductive organ sections on day 31. (A) Normally structured rabbit testicle (magnification: 100 \times) on study day 31 (end of administration), treatment group (1.5 therapeutic doses of the mesenchymal stromal cell secretome-based medicinal product). The outer side of the testicle is covered by a connective tissue capsule of tightly packed collagen fibers with thin blood and lymphatic vessels. Seminiferous tubules are closely located, are surrounded by connective tissue layers with Leydig cells, fibrocytes, and histiocytes, and are lined with a few sustentacular cells (Sertoli cells) and seminiferous epithelium. The seminiferous epithelial cells are at different stages of spermatogenesis (spermatogonia, primary and secondary spermatocytes, spermatids, and spermatozoa). (B) injection site of the rabbit testicle (magnification: 200 \times) on study day 31 (end of administration), Treatment group (1.5 therapeutic doses of the mesenchymal stromal cell secretome-based medicinal product). (C) Injection site of the rabbit testicle (magnification: 200 \times) on study day 60 (end of observation), placebo group. Photographs B and C feature areas of the tunica albuginea with cavities (*). Cavity walls are formed by layers of connective tissue of the seminiferous tubules. Cavity lumens contain a granular eosinophilic substance, which visually pushes the tubules apart.

Таблица 3. Патоморфологические изменения в семенниках кроликов после двукратного введения под белочную оболочку семенника биологического лекарственного препарата на основе секретома мезенхимных стромальных клеток или плацебо

Table 3. Pathology findings at the injection site of the rabbit testicle after double subalbugineal administration of the mesenchymal stromal cell secretome-based medicinal product or the placebo

Характеристика изменений <i>Characteristics of the findings</i>	Количество животных с изменениями в репродуктивной системе / количество животных в группе <i>Animals with changes in the reproductive system / animals per group</i>				
	Интактные животные <i>Intact animals</i>	Введение препарата <i>Medicinal product administration</i>			Введение плацебо <i>Placebo administration</i>
		1 доза (VEGF $\geq 0,76$ нг) <i>1 dose (≥ 0.76 ng of VEGF)</i>	1,5 дозы (VEGF $\geq 1,14$ нг) <i>1.5 doses (≥ 1.14 ng of VEGF)</i>	2,5 дозы (VEGF $\geq 1,9$ нг) <i>2.5 doses (≥ 1.9 ng of VEGF)</i>	
31 сут эксперимента / <i>Study day 31</i>					
Семенники <i>Testicles</i>					
Формирование полости в пределах соединительнотканых перегородок <i>Cavity formation inside connective tissue septa</i>	0/5	0/5	1/5	0/5	1/5
Пузырьковидная железа <i>Vesicular gland</i>					
Увеличена в размерах, содержит секреторное включение <i>Increase in size, secretory inclusion</i>	0/5	0/5	0/5	0/5	2/5
Растяжение слизистой оболочки, уплощение складок <i>Stretching of the mucous membrane, flattening of folds</i>	0/5	0/5	0/5	0/5	2/5
60 сут эксперимента / <i>Study day 60</i>					
Пузырьковидная железа <i>Vesicular gland</i>					
Формирование полости в пределах соединительнотканых перегородок <i>Cavity formation inside connective tissue septa</i>	0/5	2/5	1/5	1/5	1/5

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

Примечание. VEGF – vascular endothelial growth factor.

Note. VEGF, vascular endothelial growth factor.

У животных из группы плацебо были выявлены обратимые гистологические изменения в пузырьковидной железе. В группах с введением препарата и с введением плацебо в семенниках выявлены участки значительного расщепления соединительнотканых перегородок с формированием полости, заполненной рыхлым веществом с выраженным эозинофильным окрашиванием, и деформация канальца вдоль стенки полости в результате сдавлива-

ния. Обнаруженные изменения, по-видимому, обусловлены механическим воздействием довольно большого объема исследуемых объектов и не связаны с их фармакологическим действием.

Таким образом, исследуемый препарат на основе секретома МСК и носитель в составе препарата (коллагеновый гель) при введении под белочную оболочку семенника кролика обладают приемлемым профилем безопасности.

Литература / References

1. Punab M, Poomlamets O, Paju P, Vihlajev V, Pomm K, Ladva R, et al. Causes of male infertility: A 9-year prospective monocentre study on 1737 patients with reduced total sperm counts. *Hum Reprod.* 2017;32(1):18–31. <https://doi.org/10.1093/humrep/dew284>
2. Jungwirth A, Giwercman A, Tournaye H, Diemer T, Kopa Z, Dohle G, et al. European Association of Urology guidelines on male infertility: The 2012 update. *Eur Urol.* 2012;62(2):324–32. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2012.04.048>
3. Sagaradze G, Basalova N, Kirpatovsky V, Ohobotov D, Nimiritsky P, Grigorieva O, et al. A magic kick for regeneration: Role of mesenchymal stromal cell secretome in spermatogonial stem cell niche recovery. *Stem Cell Res Ther.* 2019;10(1):342. <https://doi.org/10.1186/s13287-019-1479-3>
4. Caroppo E, Colpi GM. Male infertility: A review of key papers appearing in the reproductive medicine and andrology section of the Journal of Clinical Medicine. *J Clin Med.* 2023;12(6):2366. <https://doi.org/10.3390/jcm12062366>
5. Fainberg J, Kashanian JA. Recent advances in understanding and managing male infertility. *F1000Res.* 2019;8:(F1000 Faculty Rev):670. <https://doi.org/10.12688/f1000research.17076.1>
6. Chen G, Kathrins M, Ohlander S, Niederberger C. Medical management of male infertility: Now and future. *Curr Opin Urol.* 2023;33(1):10–5. <https://doi.org/10.1097/MOU.0000000000001056>
7. Dissanayake DMDH, Keerthirathna WLR, Peiris LDC. Male infertility problem: A contemporary review on present status and future perspective. *Gender and the Genome.* 2019;3:1–7. <https://doi.org/10.1177/2470289719868240>
8. Minhas S, Bettocchi C, Boeri L, Capogrosso P, Carvalho J, Cileziz NC, et al. European Association of Urology Guidelines on male sexual and reproductive health: 2021 update on male infertility. *Eur Urol.* 2021;80(5):603–20. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2021.08.014>
9. Kalinina N, Kharlampieva D, Loguinova M, Butenko I, Pobeguts O, Efimenko A, et al. Characterization of secretomes provides evidence for adipose-derived mesenchymal stromal cells subtypes. *Stem Cell Res Ther.* 2015;6:221. <https://doi.org/10.1186/s13287-015-0209-8>
10. Fujii S, Miura Y. Immunomodulatory and regenerative effects of MSC-derived extracellular vesicles to treat acute GVHD. *Stem Cells.* 2022;40(11):977–90. <https://doi.org/10.1093/stmcls/sxac057>
11. Sagaradze GD, Basalova NA, Kirpatovsky VI, Ohobotov DA, Grigorieva OA, Balabanyan VY, et al. Application of rat cryptorchidism model for the evaluation of mesenchymal stromal cell secretome regenerative potential. *Biomed Pharmacother.* 2019;109:1428–36. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2018.10.174>
12. Monakova A, Sagaradze G, Basalova N, Popov V, Balabanyan V, Efimenko A. Novel potency assay for MSC secretome-based treatment of idiopathic male infertility employed Leydig cells and revealed vascular endothelial growth factor as a promising potency marker. *Int J Mol Sci.* 2022;23(16):9414. <https://doi.org/10.3390/ijms23169414>
13. Монова АО, Сагарадзе ГД, Балабаныан ВЮ, Басалова НА, Матичина АА, Матичин АА и др. Изучение безопасности оригинального препарата на основе секрета мезенхимных стромальных клеток при локальном введении в яички и при внутримышечном введении препарата крысам. *Безопасность и риск фармакотерапии.* 2023;12(1):99–116. Monakova AO, Sagaradze GD, Balabanyan VYU, Basalova NA, Matichina AA, Matichin AA, et al. Safety study of an original mesenchymal stromal cell secretome-based medicinal product for spermatogenesis restoration. *Safety and Risk of Pharmacotherapy.* 2023;12(1):99–116 (In Russ.). <https://doi.org/10.30895/2312-7821-2023-364>
14. Irwin S. Comprehensive observational assessment: Ia. A systematic, quantitative procedure for assessing the behavioral and physiological state of the mouse. *Psychopharmacologia.* 1968;13(3):222–57. <https://doi.org/10.1007/BF00401402>
15. Palozi RAC, Guarnier LP, Romão PVM, Nocchi SR, Dos Santos CC, Lourenço ELB, et al. Pharmacological safety of Plinia cauliflora (Mart.) Kausel in rabbits. *Toxicol Rep.* 2019;6:616–24. <https://doi.org/10.1016/j.toxrep.2019.06.017>
16. Гушин ЯА, Мужикян АА. Влияние фиксирующих жидкостей на микроскопическую структуру органов мелких лабораторных животных. *Международный вестник ветеринарии.* 2014;(3):88–95. Gushchin YaA, Muzhikyan AA. Effect of fixing liquids on the microscopic structure of organs of small laboratory animals. *International Bulletin of Veterinary Science.* 2014;(3):88–95 (In Russ.). EDN: SUEDYF
17. Мужикян АА, Макарова МН, Гушин ЯА. Особенности гистологической обработки органов и тканей лабораторных животных. *Международный вестник ветеринарии.* 2014;(2):103–9. Muzhikyan AA, Makarova MN, Gushchin YaA. Features histological processing of organs and tissues of laboratory animals. *International Bulletin of Veterinary Medicine.* 2014;(2):103–9 (In Russ.). EDN: SFLHTJ
18. Melillo A. Rabbit clinical pathology. *Journal of Exotic Pet Medicine.* 2007;16(3):135–45. <https://doi.org/10.1053/j.jepm.2007.06.002>

Вклад авторов. Все авторы подтверждают соответствие своего авторства критериям ICMJE. Наибольший вклад распределен следующим образом: *А.О. Монова* – дизайн исследования, контроль основных точек экспериментов, написание и редактирование текста рукописи; *В.Ю. Балабаныан* – дизайн и методология исследования, редактирование текста рукописи; *В.А. Вавилова* – планирование и проведение исследования, сбор и анализ данных, написание текста рукописи; *Н.А. Басалова* – подготовка образцов препарата, редактирование текста рукописи; *В.С. Попов* – дизайн исследования, выбор методов работы с животными; *Ж.А. Акопян* – идея исследования; *А.Ю. Ефименко* – идея и планирование исследования, формулировка цели и задач, критический пересмотр текста рукописи.

Authors' contributions. All the authors confirm that they meet the ICMJE criteria for authorship. The most significant contributions were as follows. *Anna O. Monakova* designed the study, controlled the main points of experiments, drafted and edited the manuscript. *Vadim Yu. Balabanyan* designed the study and its methodology and edited the manuscript. *Valeria A. Vavilova* planned and conducted the experiments, collected and analysed data, and drafted the manuscript. *Nataliya A. Basalova* prepared medicinal product samples and edited the manuscript. *Vladimir S. Popov* designed the study and selected the methods for working with animals. *Zhanna A. Akopyan* conceived the study idea. *Anastasia Yu. Efimenko* elaborated the study idea, planned the study, formulated the study aims and objectives, and critically revised the manuscript.

Соответствие принципам этики. Проведение исследования одобрено на заседании биоэтической комиссии (БЭК) АО «НПО «ДОМ ФАРМАЦИИ», (протокол заседания БЭК от 27.09.2023 № 1.41/23). Работу с материалом доноров проводили после получения информированного согласия в соответствии с разрешением локального этического комитета (ЛЭК) Университетской клиники МНОИ МГУ имени М.В. Ломоносова, IRB00010587 (протокол заседания ЛЭК от 13.11.2023 № 10/23).

Ethics approval. The study was approved by the Bioethics Committee of the research-and-manufacturing company "HOME OF PHARMACY", JSC (Meeting Minutes 1.41/23 of 27 September 2023). The work with donor material was performed with informed consent and with permission of the Local Ethics Committee (LEC) of Lomonosov Moscow State University, IRB00010587 (LEC Meeting Minutes 10/23 of 13 November 2023).

ОБ АВТОРАХ / AUTHORS

Монакова Анна Олеговна

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7123-6374>

Балабаньян Вадим Юрьевич, д-р фарм. наук

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5744-7060>

Вавилова Валерия Александровна

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1009-3963>

Басалова Наталия Андреевна, канд. биол. наук

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2597-8879>

Попов Владимир Сергеевич, канд. биол. наук

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5039-7152>

Акопян Жанна Алексеевна, канд. мед. наук

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0989-7825>

Ефименко Анастасия Юрьевна, д-р мед. наук

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0696-1369>

Поступила 28.08.2024

После доработки 24.10.2024

Принята к публикации 06.12.2024

Online first 26.02.2025

Anna O. Monakova

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7123-6374>

Vadim Yu. Balabanyan, Dr. Sci. (Pharm.)

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5744-7060>

Valeria A. Vavilova

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1009-3963>

Nataliya A. Basalova, Cand. Sci. (Biol.)

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2597-8879>

Vladimir S. Popov, Cand. Sci. (Biol.)

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5039-7152>

Zhanna A. Akopyan, Cand. Sci. (Med.)

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0989-7825>

Anastasia Yu. Efimenko, Dr. Sci. (Med.)

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0696-1369>

Received 28 August 2024

Revised 24 October 2024

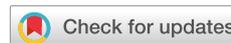
Accepted 6 December 2024

Online first 26 February 2025

УДК 615.076.9

<https://doi.org/10.30895/2312-7821-2025-13-2-229-240>

Обзор | Review



Реализация концепции 3Rs при контроле качества биологических лекарственных препаратов: современное состояние и перспективы (обзор)

Л.А. Гайдерова, Н.А. Алпатова[✉], О.В. Головинская, А.М. Гуськов, Э.К. Липатова, М.Н. Лаврова

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

✉ Алпатова Наталья Александровна alpatova@expmed.ru

РЕЗЮМЕ

ВВЕДЕНИЕ. В рамках концепции «Replacement, reduction and refinement of animal testing» (3Rs) во многих странах увеличивается количество альтернативных методов без использования животных для исследовательских целей, разработки и контроля качества лекарственных средств. Однако внедрение в перечень испытаний альтернативных методов *in vitro* вместо методов *in vivo* при выпуске новых серий биологических лекарственных препаратов, в первую очередь вакцин, является сложной задачей. Процесс интеграции принципов 3Rs в регуляторные и производственные стандарты требует анализа, в том числе с учетом специфики национальных систем.

ЦЕЛЬ. Анализ степени интегрированности принципов 3Rs в процесс контроля качества биологических лекарственных средств в мировой практике и оценка существующих препятствий и возможностей для успешной реализации перехода к контролю качества препаратов без применения животных в Российской Федерации.

ОБСУЖДЕНИЕ. К основным преимуществам биологических методов *in vitro* по сравнению с *in vivo* при контроле качества препаратов относятся меньшая вариабельность, более высокая специфичность, сокращение сроков проведения испытаний. Анализ результатов оценки регуляторными органами и производителями лекарственных средств возможностей и препятствий при реализации концепции 3Rs выявил основные аргументы при замене методов *in vivo*: этический аспект, актуальность сокращения времени тестирования, снижение вариабельности. Интеграция методов *in vitro* сдерживается недостаточностью информации об альтернативных методах, а также отсутствием гармонизации нормативной базы по внедрению 3Rs. На примере внедрения принципов 3Rs в Европейскую фармакопею показано исключение всех общих испытаний по оценке безопасности биологических лекарственных средств на животных. Всемирной организации здравоохранения разработано руководство по поэтапному отказу от испытаний на животных для контроля качества биологических продуктов.

ВЫВОДЫ. Основные проблемы интеграции принципов 3Rs заключаются в сложности подтверждения корреляции между методами *in vivo* и *in vitro*, в том числе при проведении однозначного сравнения указанных методов, отсутствии гармонизации требований регуляторных органов, а также содействия последних производителям в принятии альтернативных методов. Международная гармонизация нормативных требований необходима для эффективного решения обозначенных проблем и успешного внедрения 3Rs в процедуры контроля качества биологических лекарственных препаратов при выпуске в разных странах, включая Российскую Федерацию.

Ключевые слова: 3Rs; животные; методы *in vivo*; альтернативные методы; биологические препараты; вакцина; контроль качества

Для цитирования: Гайдерова Л.А., Алпатова Н.А., Головинская О.В., Гуськов А.М., Липатова Э.К., Лаврова М.Н. Реализация концепции 3Rs при контроле качества биологических лекарственных препаратов: современное состояние и перспективы (обзор). *Безопасность и риск фармакотерапии*. 2025;13(2):229–240.

<https://doi.org/10.30895/2312-7821-2025-13-2-229-240>

Финансирование. Работа выполнена в рамках государственного задания ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России № 056-00001-25-00 на проведение прикладных научных исследований (номер государственного учета НИР 124022200103-5).

Потенциальный конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

© Л.А. Гайдерова, Н.А. Алпатова, О.В. Головинская, А.М. Гуськов, Э.К. Липатова, М.Н. Лаврова, 2025

Implementation of the 3Rs Concept in Quality Control of Biologicals: Status and Prospects (Review)

Lidia A. Gaiderova, Natalia A. Alpatova✉, Olga V. Golovinskaya, Alexander M. Guskov, Elvira K. Lipatova, Marina N. Lavrova

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

✉ Natalia A. Alpatova alpatova@expmed.ru

ABSTRACT

INTRODUCTION. Many countries are implementing an increasing number of alternatives to animal testing in the research, development, and quality control of medicines under the concept of 3Rs (replacement, reduction, and refinement). However, the implementation of *in vitro* alternatives to *in vivo* methods into batch release testing of biologicals, primarily vaccines, is a challenging process. The introduction of the 3Rs principles into regulatory and industry standards requires a comprehensive analysis, including, among other things, a study of specific considerations for national frameworks.

AIM. This study aimed to analyse the degree of global integration of the 3Rs principles in the quality control of biological medicinal products and to assess existing challenges and opportunities for a successful transition to non-animal quality control methods in the Russian Federation.

DISCUSSION. The key advantages of *in vitro* biological methods over *in vivo* approaches for quality control of medicinal products include reduced variability, higher specificity, and shorter testing timelines. Analysis of assessments by regulatory authorities and pharmaceutical manufacturers regarding the opportunities and challenges in implementing the 3Rs principles has identified the following main arguments for replacing *in vivo* methods: ethical considerations, relevance of reducing testing time, decreased variability. The integration of *in vitro* methods is hindered by insufficient information on alternative approaches and the lack of harmonised regulatory frameworks for adopting 3Rs principles. For instance, the European Pharmacopoeia has eliminated all general safety testing of biological medicinal products in animals as part of its 3Rs implementation. Furthermore, the World Health Organization has developed guidelines for the phased discontinuation of animal testing in the quality control of biological products.

CONCLUSIONS. The main challenges associated with 3Rs implementation include the difficulty of confirming the *in vitro*–*in vivo* correlation (particularly, by comparing *in vivo* and *in vitro* methods), the lack of regulatory harmonisation, and the insufficient regulatory support for manufacturers in adopting alternative methods. The international harmonisation of regulatory requirements is necessary to effectively address these issues and successfully implement the 3Rs principles in the quality control procedures for biologicals released in different countries, including the Russian Federation.

Keywords: 3Rs; animals; *in vivo* methods; alternative methods; biological medicinal products; vaccine; quality control

For citation: Gayderova L.A., Alpatova N.A., Golovinskaya O.V., Guskov A.M., Lipatova E.K., Lavrova M.N. Implementation of the 3Rs Concept in Quality Control of Biologicals: Status and Prospects (Review). *Safety and Risk of Pharmacotherapy*. 2025;13(2):229–240. <https://doi.org/10.30895/2312-7821-2025-13-2-229-240>

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. 124022200103-5).

Disclosure. The authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Концепция «Replacement, reduction and refinement of animal testing» (3Rs) как методологическая и этическая основа современных исследований на животных получает все большее признание в международном научном сообществе, но степень ее практического применения в разных странах различна [1].

Принципы 3Rs первые были сформулированы в 1959 г. британскими учеными W.M.S. Russell

и R.L. Burch [2]. Авторы предложили новый подход к проведению испытаний *in vivo* (3Rs), позволяющий улучшить обращение с лабораторными животными и повысить качество научных исследований с их использованием. Были введены такие новые термины, как «replacement» (замена), «reduction» (сокращение) и «refinement» (совершенствование), которые впоследствии получили несколько иное толкование и стали широко применяться как стандарты этичного обращения с животными не только

в науке, но и при разработке и контроле качества лекарственных средств (ЛС) [3, 4].

В настоящее время 3Rs ассоциируются с методами, позволяющими сократить количество животных и минимизировать их потенциальную боль и страдания в биомедицинских исследованиях. В современной интерпретации «замена» — это разработка и внедрение альтернативных методов без использования животных, например биологических методов *in vitro*, иммуноферментного анализа, физико-химических методов и др.; «сокращение» — это поиск методов, требующих минимального количества лабораторных животных для получения достаточного и воспроизводимого объема данных; «совершенствование» — повышение благополучия животных, сведение к минимуму их боли и страданий посредством применения усовершенствованных технологий [5].

На данный момент испытания *in vivo* применяются на разных этапах жизненного цикла биологических лекарственных препаратов (БЛП): разработка (оценка биологических свойств и безопасности), внутрипроизводственный, выпускающий, регистрационный и пострегистрационный контроли (оценка критических показателей качества (critical quality attribute, CQA), таких как активность и безопасность) [6, 7]. В статье будут рассмотрены в основном вопросы применения принципов 3Rs при контроле на этапах производства и выпуска ЛС.

Важность замены тестов *in vivo* признана европейскими и международными регуляторными органами. В поддержку реализации программы 3Rs опубликовано несколько нормативных документов¹. Методы *in vitro* считаются более совершенными не только благодаря своей высокой специфичности и точности, но и за счет меньших финансовых затрат и сокращения сроков испытаний [7, 8]. Однако замена тестов для контроля качества партий БЛП при выпуске, как правило, затруднительна [6, 9]. В качестве основных препятствий для внедрения альтернативных методов рассматриваются отсутствие гармонизации регуляторных требований, сложность подтверждения корреляции между методами *in vivo* и *in vitro*, в том числе при проведении сравнительных исследований, проблемы при внесении регуляторных изменений и др. [9–11].

¹ Guideline on the principles of regulatory acceptance of 3Rs (replacement, reduction, refinement) testing approaches. EMA/CHMP/CVMP/JEG-3Rs/450091/2012. EMA; 2016.

Directive 2010/63/EU of the European Parliament and of the Council of 22 September 2010 on the protection of animals used for scientific purposes. *Off J Eur Union*. 2010;276:33–79.

General chapter 5.2.14 Substitution of *in vivo* methods by *in vitro* methods for the quality control of vaccines. European Pharmacopoeia. 11th ed. Strasbourg: EDQM; 2023.

² <https://www.edqm.eu/en/alternatives-to-animal-testing>

Цель работы — анализ степени интегрированности принципов 3Rs в процесс контроля качества биологических лекарственных средств в мировой практике и оценка существующих препятствий и возможностей для успешной реализации перехода к контролю качества препаратов без использования животных в Российской Федерации.

ОСНОВНАЯ ЧАСТЬ

Область применения биологических методов *in vivo*

Начиная с 1990-х гг. большое внимание уделяется стандартам гуманного обращения с животными, которые распространились как на исследовательскую деятельность, так и на контроль качества в процессе разработки и производства ЛС [12–14]. При этом в соответствии с требованиями регуляторных органов большинства стран относительно доклинических испытаний на этапе разработки оценка потенциальной токсичности ЛС на животных является обязательной. Это позволяет гарантировать безопасность будущих лекарственных препаратов (ЛП). Кроме того, в доклиническую фазу с помощью биологических моделей изучают механизмы действия и биологическую активность БЛП, их фармакокинетические и фармакодинамические свойства [5, 15].

В процессе производства и при выпуске ЛС биологические методы *in vivo* применяются при контроле безопасности и специфической активности следующих групп препаратов: вакцин для использования человеком, биологических и биотехнологических препаратов, антибиотиков и радиофармацевтических препаратов². Отмечается, что для проведения таких испытаний задействуется более 10 млн особей животных в год [16].

Сравнение методов *in vivo* и *in vitro*

При оценке безопасности и активности в процессе производства и на этапе выпускающего контроля качества вакцин, которые давно применяются в медицинской практике (например, против дифтерии, столбняка и коклюша), ранее использовались тесты *in vivo*, поскольку возможности аналитических методов *in vitro* были сильно ограничены. В настоящее время спектр физико-химических, иммунохимических и биологических

методов с использованием клеточных культур, применимых для оценки критических показателей качества БЛП, достаточно широк [1].

Наряду с этическими аспектами (причинение боли и страданий лабораторным животным) существуют аспекты научного, регуляторного и экономического характера относительно целесообразности использования биологических моделей при контроле качества БЛП [6, 7, 15].

С научной точки зрения при включении испытаний *in vivo* в спецификацию БЛП на момент выпуска необходимо учитывать высокую вариабельность биологических тестов, степень релевантности ответных реакций организмов животного и человека, а также соответствие данных тестов современным нормативным требованиям к контролю качества ЛС. Так, из-за межвидовых различий применимость животных для оценки безопасности и активности ЛП, предназначенных для человека, в настоящее время вызывает все больше сомнений у исследователей и разработчиков ЛС [15].

Существенным недостатком тестов *in vivo* является их вариабельность и, как следствие, довольно широкие диапазоны нормативных требований и критериев приемлемости [16–18]. Например, диапазон нормативных требований теста Национального института здоровья (National Institutes of Health, NIH) для оценки активности вакцины против бешенства согласно требованиям Европейской фармакопеи (Ph. Eur.) составляет от 25 до 400%, в то время как альтернативный метод иммуноферментного анализа (enzyme-linked immunosorbent assay, ELISA) на основе G-белка демонстрирует более высокую точность (от 93 до 107% при 95% доверительном интервале) [6, 19].

Кроме того, из-за высокой вариабельности тестов, когда активность близка к нижней границе нормы, производители вынуждены прибегать к выпуску партий БЛП с увеличенным содержанием целевого антигена, чтобы гарантировать соблюдение нормативных требований [7].

Еще одним примером, когда использование методов *in vitro* предпочтительно, являются тесты на наличие посторонних вирусов, которые находят применение при характеристике банков клеток, а также при внутрипроизводственном контроле партий БЛП [20]. При использовании метода секвенирования нового поколения (next-generation sequencing, NGS) показана более высокая чувствительность к обнаружению посторонних вирусов, чем в испытаниях *in vivo* [21].

С экономической точки зрения биологические методы *in vivo* являются дорогостоящими,

требуют значительных временных затрат и человеческих ресурсов. Например, срок выполнения испытаний по оценке активности вакцины составляет от нескольких недель до нескольких месяцев [6, 15]. Кроме того, из-за высокой вариабельности ответов *in vivo* существует риск получения неприемлемых результатов испытаний и, следовательно, признания непригодными партий продукта, которые на самом деле являются безопасными и активными. В данном случае проведение повторных испытаний и исследование причин несоответствия приводит к задержке поступления препарата в оборот [7].

В свою очередь, тесты *in vitro* способны оценивать все соответствующие CQA с достаточной точностью (при условии, что продукт был надлежащим образом охарактеризован), поэтому любые отклонения в процессе производства с большой долей вероятности будут выявлены на ранней стадии, до этапа контроля активности ЛП при выпуске [7, 16].

Также в тестах *in vitro*, например при определении наличия посторонних вирусов, реже регистрируются как ложноположительные, так и ложноотрицательные результаты, что позволяет сократить сроки проведения испытания за счет времени, которое затрачивается на выяснение причин несоответствия результатов при испытании БЛП на животных [22].

Дополнительное увеличение сроков и расходов наблюдается, если национальные контрольные лаборатории (National Control Laboratories, NCL) проводят пострегистрационный независимый контроль партии перед выпуском не одновременно с производителем или если результаты испытаний, полученные NCL и производителем, различаются [23, 24].

С точки зрения глобального регулирования степень гармонизации требований относительно оценки безопасности и/или активности препаратов с применением 3Rs недостаточна [15, 25]. Во-первых, требования регуляторных органов разных стран к испытаниям и/или спецификации при выпуске партии могут иметь отличия для препаратов одного наименования разных производителей. Во-вторых, такая ситуация возможна и в отношении препарата одного производителя, зарегистрированного в нескольких странах [16, 25]. В-третьих, в отдельных регионах стандарты проведения одного и того же испытания могут иметь свою специфику (например, линии животных и/или сроки проведения испытания могут отличаться), что может оказывать влияние на результаты и определе-

ние критериев их приемлемости [6, 15]. Вчетвертых, при регистрации одного и того же БЛП в нескольких странах неизбежно дублирование испытаний на животных [23].

Следует отметить, что соответствие процесса производства действующим Правилам надлежащей производственной практики (Good Manufacturing Practice, GMP) гарантирует стабильность качества выпускаемых ЛС, поэтому подтверждать безопасность и активность БЛП, изготовленных с соблюдением GMP, в испытаниях на животных не всегда целесообразно [26, 27].

В связи с вышеизложенным тесты *in vivo* считаются менее подходящими для контроля последовательности производственного процесса и подтверждения постоянства качества продукта от партии к партии. Отмечается, что методы *in vitro* для подтверждения стабильности производства вакцин надлежащего качества являются перспективными [11, 26].

Принципы 3Rs в рекомендациях ВОЗ

Руководящая роль Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) признается как регуляторными органами, так и производителями ЛС разных стран. Однако ее рекомендации относительно использования животных при контроле качества БЛП давно не обновлялись. Поэтому в 2019 г. Экспертный комитет по биологической стандартизации (Expert Committee on Biological Standardisation, ECBS) предложил проект по пересмотру документов, касающихся БЛП, чтобы гармонизировать их с положениями концепции 3Rs и таким образом ускорить внедрение разработанных и научно обоснованных методов *in vitro* на этапе контроля качества при выпуске [15].

Реализация проекта осуществляется в два этапа. Задачи первого этапа, завершеного в 2023 г., включали: пересмотр текущих рекомендаций ВОЗ для БЛП; взаимодействие с производителями, контролирующими организациями и регуляторными органами для оценки возможностей и препятствий успешной интеграции принципов 3Rs; разработку комплексных рекомендаций по внедрению гармонизированного подхода 3Rs в процессы производства и контроля уже зарегистрированных БЛП [28].

Второй этап проекта продолжается в настоящее время, он должен завершиться утверждением руководства ВОЗ, а также включением поправок, согласующихся с принципами 3Rs, в уже существующие рекомендации ВОЗ по проведению испытаний при внутрипроизводствен-

ном и выпускающем контроле качества вакцин и других БЛП [29].

Внедрение принципов 3Rs при контроле и тестировании партий БЛП — взгляд регуляторных органов и производителей

С целью выявления возможностей и препятствий для успешной интеграции 3Rs со стороны национальных регуляторных органов (National Regulatory Authorities, NRA), NCL и производителей БЛП экспертами ECBS ВОЗ были разработаны и разосланы специальные вопросники. Ответы были получены из стран Европы, Азиатско-Тихоокеанского региона, Северной и Южной Америки: 13 наборов данных от NRA, 29 — от NCL [23] и 30 — от производителей ЛС [24].

В разделе вопросника, посвященном текущей практике контроля качества БЛП, все респонденты NRA подчеркнули важность использования методов *in vitro* (при условии их доступности и научной обоснованности) на этапах внутрипроизводственного и выпускающего контроля качества, однако только 38% участников обсуждали данную тему с производителями БЛП, а 62% указали, что в их странах испытания на животных при контроле качества БЛП обязательны [23].

Несмотря на то что со стороны разработчиков также отмечено стремление к сокращению количества испытаний *in vivo* и подтверждено наличие положительного опыта взаимодействия с NRA, степень внедрения альтернативных методов остается низкой. Так, производителями была представлена информация о контроле качества 154 биологических препаратов, в ходе которого было проведено 416 испытаний на животных, выполненных 20 различными методами: на биологических моделях оценивали активность (в 29,3% случаев), аномальную токсичность (20,5%), наличие посторонних вирусов (11,2%), специфическую токсичность (11%) и пирогенность (9,3%) [24].

Эффективная реализация требований GMP к производству БЛП во многих странах показала возможность отказа от оценки качества препаратов по показателю «Аномальная токсичность» на животных (abnormal toxicity test, ATT). Известно, что ECBS ВОЗ в 2018 г. рекомендовал не включать ATT во все будущие рекомендации и руководства по биологическим продуктам [30]. Это согласуется с требованиями Управления по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных средств (Food and Drug Administration, FDA) США и Европейской

фармакопеи, которые исключили данный тест ранее³ [25]. Несмотря на то что 85% участников из NRA ответили, что им известно о нововведении, АТТ по-прежнему применяется при контроле БЛП. При этом в 69% случаев NRA получают результаты теста без запроса со своей стороны [23]. Также установлено, что большинство производителей БЛП (80%) информированы об отмене испытаний на аномальную токсичность, но при этом 57% продолжают оценивать данный показатель качества [30]. Вероятно, это связано с тем, что производители поставляют свою продукцию в несколько регионов мира, при этом единый регуляторный подход в отношении АТТ не сформирован. Кроме того, отдельные руководства ВОЗ еще не актуализированы и указанный тест в них значителен [24].

Многие респонденты NRA (61%) указали, что предоставляют данные о результатах контроля качества партии БЛП другим странам в своем регионе. Представители NCL также производят обмен результатами испытаний на аномальную токсичность одних и тех же партий БЛП [23]. В данном случае согласованность контролирующих организаций способствует тому, что испытания одной и той же партии не дублируются, а, следовательно, сокращается количество задействованных животных, минимизируются временные и трудозатраты.

Тем не менее 75% NCL при вводе в оборот партий БЛП, произведенных в их стране, повторяют контроль, который уже был выполнен изготовителем, поскольку именно они, согласно документам ВОЗ, признаны ответственными за тестирование выпускаемой партии БЛП. С препаратами зарубежного производства ситуация иная: 52% NCL проводят повторное тестирование партии БЛП, уже прошедшей выпускающий контроль на предприятии-изготовителе, а 48% принимают сертификат анализа и/или сводный протокол в качестве достаточного обоснования [23].

Разделы вопросника, представлявшие основной интерес для его составителей, были посвящены тому, как национальные регуляторы (NRA и NCL) и производители оценивают возможности и препятствия для принятия 3Rs. В целом были отмечены высокая осведомленность респондентов о подходах 3Rs и положительная динамика в их продвижении. Так, например, 60% производителей, знакомых с концепцией, указа-

ли, что применяют ее на практике, остальные же 40% выразили опасения, что данные, полученные альтернативными методами *in vitro*, либо могут быть не приняты регуляторными органами, либо не будут соответствовать нормативным требованиям, однако подтвердили, что готовы заменить применяемые ими методики в будущем [24].

Наиболее значимым обоснованием в пользу замены испытаний *in vivo* и производители, и регуляторы признали этический аспект, далее отмечались актуальность сокращения времени тестирования партии БЛП, достаточно низкая вариабельность данных, получаемых методами *in vitro*, и др. [24, 29], а в качестве основных препятствий для интеграции методов без использования животных были выделены: отсутствие информации о существующих альтернативных методах и опыта в их разработке, а также недостаточное обоснование того, что данные методы имеют преимущества по сравнению с тестами *in vivo* [23, 24].

Среди факторов, которые будут способствовать принятию решения о внедрении тестов *in vitro*, представители NRA выделили следующие: включение конкретного метода *in vitro* в национальную/региональную фармакопею, проведение валидации метода *in vitro* производителем, принятие метода *in vitro* ВОЗ, наличие ссылки на метод *in vitro* в другой национальной фармакопее [23, 25].

Одним из способов доказательства пригодности новых методов для использования по назначению может быть создание специальных программ компании-производителя для разработки моделей и методов и/или внедрения методов без использования животных. Половина опрошенных производителей заявила об опыте применения таких программ на практике [24].

Результаты опроса показали, что возможность отказа от методик испытаний на животных при контроле качества БЛП во многом зависит от гармонизации подходов к внедрению 3Rs и сотрудничества между производителями и регуляторными органами. Так, подавляющее большинство опрошенных сошлось во мнении, что разработка руководства ВОЗ по внедрению 3Rs и пересмотр рекомендаций ВОЗ по отдельным препаратам необходимы, поскольку отсутствие руководящих документов не по-

³ Revocation of general safety test regulations that are duplicative of requirements in biologics license applications. Final rule. *Fed Regist.* 2015;80(127):37971–4. PMID: 26155602

https://www.edqm.eu/en/d/181388?p_l_back_url=%2Fen%2Fsearch%3Fq%3DSuppression%2Bof%2Bthe%2BTest%2Bfor%2BAbnormal%2BToxicity%2Bfrom%2Bthe%2BEuropean%2BPharmacopoeia

звolyет ввести методы *in vitro* в процесс контроля качества и установить требования к испытаниям партий при выпуске БЛП в разных странах. Безусловно, для реализации проекта ECBS ВОЗ требуется время, но готовность принять замещение методов и позитивный опыт взаимодействия по этому вопросу являются важными шагами.

Проект руководства ВОЗ по внедрению принципов 3Rs

В ноябре 2024 г. на официальном сайте ВОЗ был размещен проект Руководства по поэтапному отказу от испытаний на животных при контроле качества биологических продуктов (проект Руководства)⁴, включающий рекомендации как для разработчиков БЛП, так и для регуляторных органов.

Тесты *in vivo* являются неотъемлемой частью разработки биологических ЛС, но ВОЗ признает имеющиеся ограничения для их применения и отмечает, что технологические достижения последних лет способствуют поиску, обоснованию и внедрению альтернативных методов. В проекте Руководства основное внимание уделено вопросам замены методов *in vivo* или их исключения в случаях, когда замену осуществить невозможно. Однако подчеркивается, что при определенных обстоятельствах, когда испытания на животных неизбежны, следует применять подходы «reduction» и «refinement», насколько это возможно с научной точки зрения [29].

Также в Руководстве отмечается, что продвижение методов *in vitro* как более чувствительных в большей степени будет гарантировать стабильность производства, а также позволит минимизировать риск нарушения сроков поставок БЛП и потенциально снизить затраты как производителей, так и контрольных лабораторий. Кроме того, для сокращения количества животных, задействованных в испытаниях, следует рассматривать обмен результатами между контрольными лабораториями разных стран [23].

В рамках подготовки проекта пересмотрен 81 документ ВОЗ, в 63-х из которых были предусмотрены испытания на животных, например для оценки наличия посторонних вирусов, нейровирулентности, пирогенности, определения активности и специфической токсичности биологических продуктов.

Руководство ВОЗ по интеграции стратегии 3Rs будет способствовать гармонизации рекомендаций по контролю качества БЛП для производителей, регуляторных органов и контрольных лабораторий, а также повышению качества тестирования партий биологических препаратов при выпуске с меньшим акцентом на использование животных.

Реализация концепции 3Rs в требованиях фармакопей

Европейский директорат по качеству лекарственных средств и здравоохранения (European Directorate for the Quality of Medicines and HealthCare, EDQM) активно применяет концепцию 3Rs в своей деятельности⁵. Комиссия Ph. Eur. учитывает ее принципы как при пересмотре, так и при разработке новых общих глав и монографий. В настоящее время ни одна из монографий Ph. Eur. для ЛС, полученных из крови и плазмы человека, не содержит требований о проведении испытаний на животных. Ряд человеческих вакцин прошел переоценку релевантности испытаний на животных, введены методы *in vitro* в качестве замены испытаниям *in vivo*⁶ [31].

Достигнуты определенные успехи в данной области: исключено испытание на аномальную токсичность из требований ведущих фармакопей; разработаны альтернативные методы для оценки активности инактивированных вакцин против бешенства; для оценки чувствительности к гистамину бесклеточных коклюшных вакцин; для испытания на реверсию токсичности дифтерийных и столбнячных компонентов комплексных вакцин; для испытания на специфическую безопасность (отсутствие остаточной токсичности) дифтерийного и столбнячного компонентов комплексных вакцин и др. [32, 33].

В 2024 г. из Ph. Eur. исключены 3 общие главы, описывающие испытания на животных, такие как 2.6.8. «Пирогены» (испытания на кролика), 2.6.10. «Гистамин» (испытания на морских свинках) и 2.6.11. «Депрессорные вещества» (испытания на кошках). Вместе с исключением общей главы 2.6.9. «Аномальная токсичность» в 2017 г., из Ph. Eur. исключены все общие испытания по оценке безопасности БЛП на животных. Данное решение вступит в силу с 1 января 2026 г.⁷ Сведения о внедрении подходов 3Rs в Ph. Eur.,

⁴ Guidelines on the phasing out of animal tests for the quality control of biological products. Draft version.

⁵ <https://www.edqm.eu/en/alternatives-to-animal-testing>

⁶ Там же.

⁷ Там же.

начиная с 2012 года, представлены в *таблице 1* (опубликована на сайте журнала⁸).

Программа биологической стандартизации Ph. Eur., в рамках которой проводятся исследования по валидации новых фармакопейных методов и созданию референтных препаратов для контроля качества биологических лекарственных средств, содействует применению подхода 3Rs. До настоящего времени 25 проектов из 170 были посвящены разработке или внедрению альтернативных методов без использования животных⁹.

В Европейскую фармакопею в 2019 г. включена общая глава 5.2.14 «Замена метода(ов) *in vivo* методом(ами) *in vitro* для контроля качества вакцин»¹⁰ (10-е издание Ph. Eur.), а также известно, что соответствующие главы были включены в Британскую фармакопею (2019 г.) [16] и Фармакопею Евразийского экономического союза (2024 г.)¹¹.

Основные положения общей главы 5.2.14 Европейской фармакопеи

Как отмечалось ранее, альтернативные методы *in vitro* имеют ряд преимуществ по сравнению с тестами на животных. Однако при попытке замены методов их сравнение «один к одному» может оказаться затруднительным из-за присущей методам *in vivo* изменчивости и отсутствия результатов их валидации. Так, при контроле качества давно зарегистрированных вакцин изучение правильности, воспроизводимости, предела обнаружения и других валидационных характеристик биологических методов не было предусмотрено¹², хотя ценность этих методов в обеспечении активности и безопасности препаратов исторически доказана.

В общей главе представлены рекомендации по внедрению методов *in vitro* в случаях, когда проведение прямого сравнения тестов не представляется возможным по причинам, не связанным с пригодностью одного или нескольких методов¹³. Также отмечается, что при переходе к системе контроля качества, основанной на методах *in vitro*, следует учитывать, что показате-

ли качества продукта, скорее всего, будут оцениваться по-новому. При этом альтернативные стратегии тестирования должны обеспечивать уверенность в том, что критические параметры, подтверждающие безопасность и активность БЛП, контролируются должным образом.

Согласно требованиям Ph. Eur. замена тестов *in vivo* на тесты *in vitro* для оценки качества вакцин возможна после обоснования применимости последних для контроля соответствующих качественных характеристик препарата, их валидации, а также проведения сравнительных исследований.

Общая глава содержит критерии в отношении процесса замены методов для оценки активности вакцин:

1) методы *in vitro* должны надлежащим образом контролировать постоянство производства. Для подтверждения их способности оценивать CQA вакцин и поддерживать качество вновь выпускаемых вакцин на уровне тех партий, безопасность и активность которых была подтверждена при клинических исследованиях и/или рутинном применении в практике, необходим достаточный объем данных;

2) способность методов *in vitro* определять содержание и функциональность антигена должна быть подтверждена. При внедрении одного метода *in vitro* целесообразно применять нейтрализующие моноклональные антитела, нацеленные на конформационные эпитопы антигена. Если одного метода *in vitro* недостаточно для определения содержания и функциональности антигена в полном объеме, целесообразно использовать несколько методов *in vitro*;

3) при разработке метода *in vitro* следует применять образцы вакцин с разной концентрацией, а также образцы, подвергнутые разным типам стрессовых условий, для оценки потенциала нового метода при изучении стабильности препарата;

4) методам *in vitro*, обладающим более высокой чувствительностью, отдается предпочтение при подтверждении постоянства качества вакцин в процессе производства¹⁴ [16].

⁸ <https://doi.org/10.30895/2312-7821-2025-13-2-229-239-tabl>

⁹ <https://www.edqm.eu/en/bsp-programme-for-3rs>

¹⁰ 5.2.14 Substitution of *in vivo* method(s) by *in vitro* method(s) for the quality control of vaccines. European Pharmacopoeia. 10th ed. 2019.

¹¹ 2.3.1.8. Замена методов *in vivo* на методы *in vitro* для контроля качества вакцин. Фармакопея Евразийского экономического союза. Т. 1. Ч. 3. М.; 2024.

¹² ICH Topic Q2(R2). Guideline on validation of analytical procedures.

¹³ 5.2.14 Substitution of *in vivo* method(s) by *in vitro* method(s) for the quality control of vaccines. European Pharmacopoeia. 10th ed. 2019.

¹⁴ Там же.

Отсутствие возможности доказать соответствие между альтернативными методами не всегда означает, что метод *in vitro* является непригодным, скорее всего, он обнаруживает такие изменения в профиле продукта, которые не были определены методом *in vivo*. В данном случае альтернативный метод является более подходящим для оценки влияния изменений в производстве на качество препарата.

Международные и национальные организации, занимающиеся реализацией концепции 3Rs

Несмотря на то что принципы 3Rs не являются обязательными, Концепция 3Rs во многих странах стала стандартом в законодательстве и реализуется различными государственными и общественными организациями. Принципы 3Rs включены в нормативные акты и руководства по проведению исследований на животных [1, 34]. Данный подход отражается в рекомендациях ВОЗ, международных документах, таких как Европейская директива 2010/63/EU¹⁵, ряде национальных законодательных актов, правилах и руководствах, действующих по всему миру [5, 27].

Различные международные и национальные организации участвуют в продвижении данной концепции, способствуя разработке альтернативных методов и проведению валидационных исследований:

1) Рабочая группа по вакцинам Европейского директората по качеству лекарственных средств и здравоохранению (European Directorate for the Quality of Medicines and Healthcare's Vaccines Working Group (EDQM));

2) Национальный центр Великобритании по замене и сокращению животных в исследованиях (National Centre for the Replacement, Refinement and Reduction of Animals in Research, NC3Rs);

3) Европейская референс-лаборатория по альтернативным методам испытаний на животных (European Union Reference Laboratory for alternatives to animal testing (EURL ECVAM));

4) Европейская сеть лабораторий по валидации альтернативных методов (European Union Network of Laboratories for the Validation of Alternative Methods (EU-NETVAL));

5) Национальный институт здравоохранения, США (National Institutes of Health (NIH), USA);

6) Межведомственный центр по оценке альтернативных токсикологических мето-

дов, США (Interagency Center for the Evaluation of Alternative Toxicological Methods (NICEATM), USA);

7) Индийская фармакопейная комиссия по замене испытаний *in vivo* (Indian Pharmacopoeia Commission (IPC) on replacement of *in vivo* testing);

8) Китайский центр развития сельских технологий Министерства науки и технологий (China Rural Technology Development Centre of the Ministry of Science and Technology of the People's Republic of China);

9) Национальный консультативный комитет по исследованиям на лабораторных животных, Сингапур (National Advisory Committee for Laboratory Animal Research (NACLAR), Singapore);

10) Международный исследовательский проект Консорциума VAC2VAC (International research project of the VAC2VAC Consortium);

11) Ассоциация по оценке безопасности без использования животных при Обществе защиты животных (Animal-Free Safety Assessment Association (AFSA), Humane Society International (HSI)) [1].

Указанные организации играют важную роль в продвижении альтернативных методов и достижении их регуляторного признания. Распространение принципов 3Rs преобладает в Европе, однако страны Азиатско-Тихоокеанского региона также принимают важность согласованности подходов к внедрению концепции. Благодаря гармонизации требований испытания для подтверждения качества ЛС, принятые регуляторными органами западных стран, могут применяться для оценки качества лекарственных препаратов в других регионах мира.

Гармонизация подходов и требований регуляторных органов ведущих стран к внедрению альтернативных методов испытаний представляет особую значимость для фармацевтических компаний, поскольку будет на международном уровне способствовать принятию вносимых ими изменений в нормативную документацию.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В последние годы предприняты значительные усилия для продвижения методов без использования животных в испытаниях и нормативно-правовой базе в качестве нового стандарта. Принятие требований при внедрении принципов 3Rs не исключает полностью испытания на животных из оценки качества лекарственных средств, но вносит ясность в процедуру

¹⁵ Directive 2010/63/EU of the European Parliament and of the Council of 22 September 2010 on the protection of animals used for scientific purposes. *Off J Eur Union*. 2010;276:33–79.

признания альтернативных методов, которые должны быть научно обоснованы и иметь доказанную надежность в обеспечении безопасности и активности препарата при медицинском применении. Обозначены такие важные стратегии замены, как стандартизация требований, содействие обмену результатами испытаний, а также исключение тестов на животных при наличии адекватных альтернативных методов.

В настоящее время отмечается активизация действий как регуляторных органов, так и производителей лекарственных средств разных

стран, включая Россию, по разработке новых надежных методов *in vitro*, сокращению количества животных, задействованных в испытаниях, и совершенствованию методик с целью минимизации страданий животных.

Международное сотрудничество с участием всех заинтересованных сторон (научных кругов, промышленности и регуляторных органов) является ключевым моментом в переходе к контролю при выпуске биологических лекарственных препаратов без использования животных.

Литература / References

1. Poh WT, Stanslas J. The new paradigm in animal testing – “3Rs alternatives”. *Regul Toxicol Pharmacol.* 2024;153:105705. <https://doi.org/10.1016/j.yrtph.2024.105705>
2. Russell WMS, Burch RL, Hume CW. *The principles of humane experimental technique.* London: Methuen & Co Ltd.; 1959.
3. Tannenbaum J, Bennett BT. Russell and Burch’s 3Rs then and now: The need for clarity in definition and purpose. *J Am Assoc Lab Anim Sci.* 2015;54(2):120–32. PMID: 25836957
4. Halder M. Three Rs potential in the development and quality control of immunobiologicals. *ALTEX.* 2001;18(Suppl.1):13–47. PMID: 11854853
5. Grimm H, Biller-Andorno N, Buch T, Dahlhoff M, Davies G, Cederroth CR, et al. Advancing the 3Rs: Innovation, implementation, ethics and society. *Front Vet Sci.* 2023;10:1185706. <https://doi.org/10.3389/fvets.2023.1185706>
6. Hoefnagel MHN, Stickings P, Smith D, Jungbäck C, Van Molle W, Tesolin L. Rational arguments for regulatory acceptance of consistency testing: Benefits of non-animal testing over *in vivo* release testing of vaccines. *Expert Rev Vaccine.* 2023;22(1):369–77. <https://doi.org/10.1080/14760584.2023.2198601>
7. Schutte K, Szczepanska A, Halder M, Cussler K, Sauer UG, Stirling C, et al. Modern science for better quality control of medicinal products “Towards global harmonization of 3Rs in biologicals”: The report of an EPAA workshop. *Biologicals.* 2017;48:55–65. <https://doi.org/10.1016/j.biologics.2017.05.006>
8. Uhlrich S, Coppens E, Moysan F, Nelson S, Nougarede N. 3Rs in quality control of human vaccines: Opportunities and barriers. In: Kojima H, Seidle T, Spielmann H. *Alternatives to animal testing: Proceedings of Asian Congress.* Springer Singapore; 2019. P. 76–82. https://doi.org/10.1007/978-981-13-2447-5_10
9. Bruysters MW, Schiffelers MJ, Hoonakker M, Jungbaeck C, Ragan I, Rommel E, et al. Drivers and barriers in the consistency approach for vaccine batch release testing: Report of an international workshop. *Biologicals.* 2017;48:1–5. <https://doi.org/10.1016/j.biologics.2017.06.006>
10. Akkermans A, Chapsal JM, Coccia EM, Depraetere H, Dierick J-F, Duangkhae P, et al. Animal testing for vaccines. Implementing replacement, reduction and refinement: Challenges and priorities. *Biologicals.* 2020;68:92–107. <https://doi.org/10.1016/j.biologics.2020.07.010>
11. van den Biggelaar RH, Hoefnagel MH, Vandebriel RJ, Sloots A, Hendriksen CF, van Eden W, et al. Overcoming scientific barriers in the transition from *in vivo* to non-animal batch testing of human and veterinary vaccines. *Expert Rev Vaccines.* 2021;20(10):1221–33. <https://doi.org/10.1080/14760584.2021.1977628>
12. Hendriksen CF, Garthoff B, Aggerbeck H, Bruckner L, Castle P, Cussler K, et al. Alternatives to animal testing in the quality control of immunobiologicals: Current status and future prospects. The report and recommendations of ECVAM Workshop 4. *Altern Lab Anim.* 1994;22(6):420–34. <https://doi.org/10.1177/026119299402200606>
13. Ohno Y. ICH guidelines – implementation of the 3Rs (refinement, reduction, and replacement): Incorporating best scientific practices into the regulatory process. *ILAR J.* 2002;43(Suppl):95–8. https://doi.org/10.1093/ilar.43.suppl_1.s95
14. Beken S, Kasper P, van der Laan JW. Regulatory acceptance of alternative methods in the development and approval of pharmaceuticals. *Adv Exp Med Biol.* 2016;856:33–64. https://doi.org/10.1007/978-3-319-33826-2_3
15. Lilley E, Isbrucker R, Ragan I, Holmes A. Integrating 3Rs approaches in WHO guidelines for the batch release testing of biological. *Biologicals.* 2021;74:24–7. <https://doi.org/10.1016/j.biologics.2021.10.002>
16. Zhang X, Wu X, He Q, Wang J, Mao Q, Liang Zh, Xu M. Research progress on substitution of *in vivo* method(s) by *in vitro* method(s) for human vaccine potency assays. *Expert Rev Vaccines.* 2023;22(1):270–7. <https://doi.org/10.1080/14760584.2023.2178421>
17. Stalpers CA, Retmana IA, Pennings JL, Vandebriel RJ, Hendriksen CF, Akkermans AM, Hoefnagel MH. Variability of *in vivo* potency tests of Diphtheria, Tetanus and acellular Pertussis (DTaP) vaccines. *Vaccine.* 2021;39(18):2506–16. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2021.03.078>
18. Stalpers CA, Retmana IA, Pennings JL, Vandebriel RJ, Hendriksen CF, Akkermans AM, Hoefnagel MH. Corrigendum to “Variability of *in vivo* potency tests of Diphtheria, Tetanus and acellular Pertussis (DTaP) vaccines” [Vaccine. 2021;39(18):2506–16]. *Vaccine.* 2022;40(23):3272–3. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2022.04.047>
19. Chabaud-Riou M, Moreno N, Guinard F, Nicolai MC, Niogret-Siohan E, Sève N, et al. G-protein based ELISA as a potency test for rabies vaccines. *Biologicals.* 2017;46:124–9. <https://doi.org/10.1016/j.biologics.2017.02.002>
20. Gombold J, Karakasidis St, Niksa P, Podczasy J, Neumann K, Richardson J, et al. Systematic evaluation of *in vitro* and *in vivo* adventitious virus assays for the detection of viral contamination of cell banks and biological products. *Vaccine.* 2014;32(24):2916–26. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2014.02.021>
21. Charlebois RL, Sathiamoorthy S, Logvinoff C, Gisondi-Lex L, Mallet L, Ng SH. Sensitivity and breadth of detection of high-throughput sequencing for adventitious virus detection. *NPI Vaccines.* 2020;5(1):61. <https://doi.org/10.1038/s41541-020-0207-4>
22. Barone PW, Keumurian FJ, Neufeld C, Koenigsberg A, Kiss R, Leung J, et al. Historical evaluation of the *in vivo* adventitious virus test and its potential for replacement with next generation sequencing (NGS). *Biologicals.* 2023;81:101661. <https://doi.org/10.1016/j.biologics.2022.11.003>
23. Lilley E, Bruysters M, Das P, Gill S, Isbrucker R, Jones D, Holmes A. Integrating 3Rs approaches in WHO guidelines for the batch release testing of biologicals: Responses from a survey of National Control Laboratories and National Regulatory Authorities. *Biologicals.* 2023;84:101721. <https://doi.org/10.1016/j.biologics.2023.101721>
24. Lilley E, Coppens E, Das P, Galaway F, Isbrucker R, Sheridan S, et al. Integrating 3Rs approaches in WHO guidelines for the batch release testing of biologicals: Responses from a survey of vaccines and biological therapeutics manufacturers. *Biologicals.* 2023;81:101660. <https://doi.org/10.1016/j.biologics.2022.11.002>
25. Viviani L, Halder M, Gruber M, Bruckner L, Cussler K, Sanyal G, et al. Global harmonization of vaccine testing requirements: Making

- elimination of the ATT and TABST a concrete global achievement. *Biologicals*. 2020;63:101–5.
<https://doi.org/10.1016/j.biologicals.2019.10.007>
26. Stirling C. Consistency as tool to support *in vitro* batch potency testing in GMP production. *Dev Biol (Basel)*. 2012;134:115–8. PMID: 22888603
27. De Mattia F, Chapsal JM, Descamps J, Halder M, Jarrett N, Kross I, et al. The consistency approach for quality control of vaccines – a strategy to improve quality control and implement 3Rs. *Biologicals*. 2011;39(1):59–65.
<https://doi.org/10.1016/j.biologicals.2010.12.001>
28. Lilley E, Isbrucker R, Holmes A. Integrating 3Rs approaches in WHO guidelines for the batch release testing of biologicals: Reports from a series of NC3Rs stakeholder workshops. *Biologicals*. 2025;89:101777.
<https://doi.org/10.1016/j.biologicals.2024.101777>
29. Lilley E, Isbrucker R, Holmes A. Integrating 3Rs approaches in WHO guidelines for the batch release testing of biologicals: Summary of NC3Rs final report to WHO Expert Committee for Biological Standardisation. *Biologicals*. 2025;89:101778.
<https://doi.org/10.1016/j.biologicals.2024.101778>
30. Lei D, Schmidt H, Knezevic I, Zhou T, Kang HN, Kopp S. Removal of the innocuity test from The International Pharmacopoeia and WHO recommendations for vaccines and biological products. *Biologicals*. 2020;66:17–20.
<https://doi.org/10.1016/j.biologicals.2020.05.003>
31. Lang C, Kolaj-Robin O, Cirefice G, Taconet L, Pel E, Jouette S, Charton E. Replacement, Reduction, Refinement – Animal welfare progress in European Pharmacopoeia monographs: Activities of the European Pharmacopoeia Commission from 2007 to 2017. *Pharmeur Bio Sci Notes*. 2018;2018:12–36. PMID: 29845933
32. Viviani L, Reid K, Gastineau T, Milne C, Smith D, Levis R, et al. Accelerating Global Deletion of the Abnormal Toxicity Test for vaccines and biologicals. Planning common next steps. A workshop Report. *Biologicals*. 2022;78:17–26.
<https://doi.org/10.1016/j.biologicals.2022.06.003>
33. Bratos M, Kolaj-Robin O, Antoni M, Charton E. Ph. Eur. testing for histamine and depressor substances using guinea-pigs and cats: The end of an era. Strategy for removal of animal tests for histamine and depressor substances and their vestiges from the Ph. Eur. *Pharmeur Bio Sci Notes*. 2024;2024:12–26. PMID: 38533690
34. Bayne K, Turner PV. Animal welfare standards and international collaborations. *ILAR J*. 2019;60(1):86–94.
<https://doi.org/10.1093/ilar/ily024>

Дополнительная информация. Таблица 1 размещена на сайте журнала «Безопасность и риск фармакотерапии».

<https://doi.org/10.30895/2312-7821-2025-13-2-229-239-tabl>

Вклад авторов. Все авторы подтверждают соответствие своего авторства критериям ICMJE. Наибольший вклад распределен следующим образом: Л.А. Гайдерова – концепция и дизайн исследования; Н.А. Алпатова – идея исследования, сбор и систематизация данных, написание рукописи, формулировка выводов; О.В. Головинская – анализ и интерпретация результатов; А.М. Гуськов – сбор и систематизация данных литературы; Э.К. Липатова – подбор данных литературы; М.Н. Лаврова – утверждение окончательной версии рукописи для публикации.

Additional information. Table 1 is published on the website of *Safety and Risk of Pharmacotherapy*.

<https://doi.org/10.30895/2312-7821-2025-13-2-229-239-tabl>

Authors' contributions. All the authors confirm that they meet the ICMJE criteria for authorship. The most significant contributions were as follows. Lidia A. Gaiderova conceptualised and designed the study. Natalia A. Alpatova conceived the study idea, drafted the manuscript, and formulated the conclusions. Olga V. Golovinskaya analysed and interpreted the study results. Alexander M. Guskov collected and analysed data. Elvira K. Lipatova collected the data. Marina N. Lavrova approved the final version of the manuscript for publication.

ОБ АВТОРАХ / AUTHORS

Гайдерова Лидия Александровна, канд. мед. наук
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6176-5934>

Алпатова Наталья Александровна, д-р биол. наук
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6807-508X>

Головинская Ольга Вячеславовна, канд. мед. наук
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6966-9859>

Гуськов Александр Михайлович
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4523-5316>

Липатова Эльвира Константиновна
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1471-8737>

Лаврова Марина Николаевна, канд. фарм.наук
ORCID: <https://orcid.org/0009-0001-2197-378X>

Поступила 31.03.2025

После доработки 07.05.2025

Принята к публикации 04.06.2025

Lidia A. Gaiderova, Cand. Sci. (Med.)
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6176-5934>

Natalia A. Alpatova, Dr. Sci. (Biol.)
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6807-508X>

Olga V. Golovinskaya, Cand. Sci. (Med.)
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6966-9859>

Alexander M. Guskov
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4523-5316>

Elvira K. Lipatova
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1471-8737>

Marina N. Lavrova, Cand. Sci. (Pharm.)
ORCID: <https://orcid.org/0009-0001-2197-378X>

Received 31 March 2025

Revised 7 May 2025

Accepted 4 June 2025



Услуги ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России



ФАРМАКОПЕЙНЫЕ СТАНДАРТНЫЕ ОБРАЗЦЫ



ГОСУДАРСТВЕННАЯ КОЛЛЕКЦИЯ ПАТОГЕННЫХ МИКРООРГАНИЗМОВ



ВВОД В ГРАЖДАНСКИЙ ОБОРОТ



ОБРАЗОВАТЕЛЬНЫЕ МЕРОПРИЯТИЯ



ЭКСПЕРТНАЯ НАУЧНАЯ ПОМОЩЬ



МЕЖЛАБОРАТОРНЫЕ СЛИЧИТЕЛЬНЫЕ ИСПЫТАНИЯ



ПРЕДВАРИТЕЛЬНЫЙ РАСЧЕТ ОБРАЗЦОВ



ТРАНСФЕР МЕДИЦИНСКИХ ТЕХНОЛОГИЙ



ИЗДАТЕЛЬСКАЯ ДЕЯТЕЛЬНОСТЬ

Приглашаем к сотрудничеству всех заинтересованных представителей фармацевтического сообщества



БЕЗОПАСНОСТЬ И РИСК
ФАРМАКОТЕРАПИИ

ISSN 2312-7821



9 772312 782004