

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

БЕЗОПАСНОСТЬ И РИСК ФАРМАКОТЕРАПИИ

Safety and Risk of Pharmacotherapy

www.risksafety.ru

ГЛАВНАЯ ТЕМА

Тонкое искусство врачевания души: камо грядеши?



ТОМ
VOL. 13

№
NO. 4

2025

Выбор редакции — 2025 | Editor's Choice — 2025

Публикуем перечень статей журнала «Безопасность и риск фармакотерапии» 2025 г., которые были отобраны редакцией и редакционной коллегией для дальнейшего продвижения в научном информационном пространстве и соответствовали следующим критериям: актуальность, научная новизна, практическая и клиническая значимость, междисциплинарность и востребованность.

Т. 13, № 1



Асеецкая И.Л., Зырянов С.К., Самсонова К.И., Бутранова О.И., Терехина Е.Н., Поливанов В.А. Медицинские ошибки при применении левофлоксацина: анализ данных национальной базы спонтанных сообщений. *Безопасность и риск фармакотерапии*. 2025;13(1):44–57.

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



Мазеркина И.А. Антиамилоидные моноклональные антитела в лечении болезни Альцгеймера — новая надежда? (Обзор). *Безопасность и риск фармакотерапии*. 2025;13(1):7–19.

<https://doi.org/10.30895/2312-7821-2025-13-1-7-19>



Енгальчева Г.Н., Сюбаев Р.Д. Выбор релевантных видов животных для проведения доклинических исследований безопасности лекарственных средств: обзор. *Безопасность и риск фармакотерапии*. 2025;13(1):31–43.

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

Т. 13, № 2



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>



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>



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 препаратов: современное состояние и перспективы (обзор). *Безопасность и риск фармакотерапии*. 2025;13(2):229–239.

<https://doi.org/10.30895/2312-7821-2025-13-2-229-240>

Т. 13, № 3



Султанова К.Т., Мирошников М.В., Бородин А.Ю., Симонова Е.В., Устенко Ж.Ю., Мазукина Е.В., Крышень К.Л., Матичин А.А., Макарова М.Н., Макаров В.Г. Оценка безопасности лекарственных средств в отношении сердечно-сосудистой системы в доклинических исследованиях *in vivo*: обзор. *Безопасность и риск фармакотерапии*. 2025;13(3):263–278.

<https://doi.org/10.30895/2312-7821-2025-475>



Фитилев С.Б., Шкробнева И.И., Ключев Д.А., Возжаев А.В., Оваева А.О. Безопасность двойной антитромбоцитарной терапии после острого инфаркта миокарда и приверженность пациентов лечению: анализ данных ЕМИАС. *Безопасность и риск фармакотерапии*. 2025;13(3):300–312.

<https://doi.org/10.30895/2312-7821-2025-13-3-300-312>



Коваль В.Р., Бутранова О.И., Константинова Т.Г., Аль-Майяхи А. Лекарственно-индуцированная аллергия у взрослых в многопрофильном стационаре: оценка распространенности методом глобальных триггеров. *Безопасность и риск фармакотерапии*. 2025;13(3):313–323.

<https://doi.org/10.30895/2312-7821-2025-481>

Т. 13, № 4



Кирова А.Г., Беллевич Ю.С., Сосин Д.Н., Мосолов С.Н., Сычев Д.А. Фармакогенетические биомаркеры сиалореи, вызванной приемом клозапина: систематический обзор. *Безопасность и риск фармакотерапии*.

<https://doi.org/10.30895/2312-7821-2025-517>



Науменко Л.В., Говорова Ю.А., Таран А.С. Доклинические исследования офтальмотоксичности лекарственных средств: обзор регуляторных подходов и методов исследования. *Безопасность и риск фармакотерапии*.

<https://doi.org/10.30895/2312-7821-2025-406>



Гомон Ю.М., Лаврова В.А., Колбин А.С., Горелов К.В., Незнанов Н.Г., Султанова Ф.М. Безопасность применения антидепрессантов: анализ данных российской базы спонтанных сообщений. *Безопасность и риск фармакотерапии*.

<https://doi.org/10.30895/2312-7821-2025-521>



Рано утром до восхода солнца к хозяйке пришли печники. Иван Дмитрич хорошо знал, что они пришли затем, чтобы перекладывать в кухне печь, но страх подсказал ему, что это полицейские, переодетые печниками. Он потихоньку вышел из квартиры и, охваченный ужасом, без шапки и сюртука, побежал по улице.

А.П. Чехов, «Палата № 6»

Главная тема выпуска — безопасность терапии психических заболеваний. Достижения в области нейрофизиологии позволили лучше понять биологические основы таких нарушений, как депрессия, шизофрения и биполярное расстройство. Углубленное понимание нейронных сетей, механизмов синаптической передачи и патофизиологических основ психических расстройств открывает путь к целевой терапии. Это привело к созданию препаратов, направленных на конкретные нейромедиаторные системы. Параллельно развивается персонализированная психиа-

трия, где выбор препарата и его доза могут основываться на генетических особенностях пациента, что повышает эффективность и снижает риск развития нежелательных реакций.

Но, несмотря на прогресс лекарственной терапии психических заболеваний, их использование может сопровождаться развитием метаболических нарушений (набор веса, диабет при приеме некоторых антипсихотиков), сексуальной дисфункции (антидепрессанты), формированием зависимости и синдромом отмены (бензодиазепины). Положение усугубляет патологизация некоторых нормальных человеческих состояний, что, в свою очередь, увеличивает применение психотропных препаратов.

Перспективы минимизации нежелательных эффектов психофармакотерапии связаны с совершенствованием диагностики психических расстройств, разработкой более тонких диагностических критериев, позволяющих проводить четкую границу между клиническим расстройством и нормальными вариациями человеческой психики, а также с развитием персонализированной медицины, где лечение подбирается на основе генетических и биомаркерных профилей пациента. Таким образом, прогресс видится в симбиозе точной фармакологии и глубокого клинического понимания, направленного на помощь именно там, где она объективно необходима.

В этом выпуске журнала, наряду с основной темой, мы вновь обращаемся к ключевым разделам безопасности фармакотерапии. Обеспечение безопасного применения лекарственных препаратов невозможно без глубокого понимания их токсикологического профиля на доклиническом уровне: от комплексной оценки органной токсичности (включая офтальмотоксичность) до валидированных методов анализа соотношения пользы и риска. Практическое применение полученных знаний находит отражение в клинических исследованиях эффективности и безопасности современных фармакотерапевтических подходов, равно как и в анализе данных реальной клинической практики.

С уважением,
Ренад Николаевич АЛЮТДИН,
главный редактор журнала

Безопасность и риск фармакотерапии

Bezопасnost' i risk farmakoterapii

Рецензируемый научно-практический журнал

Основан в 1994 г.

Выходит ежеквартально (четыре раза в год)

Главный редактор

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

Редакционная коллегия

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

Архипов Владимир Владимирович, д-р мед. наук, доцент, НИУ «БелГУ» (Белгород, Россия)

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Заместители главного редактора

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

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

Ответственный секретарь

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Раменская Галина Владиславовна, д-р мед. наук, профессор, Первый МГМУ им. И.М. Сеченова (Москва, Россия)

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

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

Трипати Минакетан, д-р фарм. наук, адъюнкт-профессор, Канадский университет Аль-Ахрам (Гиза, Египет)

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

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

Учредитель и издатель

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

Адрес учредителя, 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

Агафоновичева Тамара Владимировна

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

12.12.2025

Дата выхода в свет

30.12.2025

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 Единый государственный перечень научных изданий (ЕГПНИ) — «Белый список» (уровень 2), а также 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 — 0,826.

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/PHX57055169/>

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

Safety and Risk of Pharmacotherapy

Bezopasnost' i risk farmakoterapii

A peer-reviewed research and practice journal

Founded in 1994

Published quarterly (four issues per year)

Editor-in-Chief

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

Editorial Board

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

Vladimir V. Arkhipov, Dr. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Belgorod State National Research University (Belgorod, Russia)

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

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

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

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

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

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

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

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

Aida A. Zurdinova, Dr. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Kyrgyz Russian Slavic University named after First President of Russia B.N. Yeltsin (Bishkek, Kyrgyzstan)

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

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

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

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

Deputy Editors-in-Chief

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

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

Executive Secretary

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Galina V. Ramenskaya, Dr. Sci. (Med.), Prof., I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Moscow, Russia)

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

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

Minaketan Tripathy, Dr. Sci. (Pharm.), Adjunct Professor, Ahram Canadian University (Giza, Egypt)

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

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

Founder and publisher

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

Postal address of the founder, 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

Tamara V. Agafonycheva

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

12.12.2025

Date of publication

30.12.2025

Subscription codes

Pressa Rossii catalogue: 57940

Ural-Press agency catalogue: 57940

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

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

The journal is included in the Unified State List of Scientific Publications ("White List") and 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 0.826.

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/PHX57055169/>

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

СОДЕРЖАНИЕ

Том 13, № 4, 2025

ГЛАВНАЯ ТЕМА:
ТОНКОЕ ИСКУССТВО ВРАЧЕВАНИЯ ДУШИ:
КАМО ГРЯДЕШИ?

Шесть вопросов о главном: поиск новых мишеней и вызовы персонализированной терапии психических расстройств
М.А. Кинкулькина, Р.Н. Аляутдин

Безопасность применения антидепрессантов: анализ данных российской базы спонтанных сообщений
Ю.М. Гомон, В.А. Лаврова, А.С. Колбин, К.В. Горелов, Н.Г. Незнанов, Ф.М. Султанова

Фармакогенетические биомаркеры сialореи, вызванной приемом клозапина: систематический обзор
А.Г. Кирова, Ю.С. Беллевич, Д.Н. Сосин, С.Н. Мосолов, Д.А. Сычев

Циркулирующие микроРНК – перспективные биомаркеры для оценки риска развития антипсихотик-индуцированного метаболического синдрома (обзор): часть 2
Н.А. Шнайдер, Р.Ф. Насырова, Н.А. Пекарец, В.В. Гречкина, М.М. Петрова

ДОКЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Доклинические исследования офтальмотоксичности лекарственных средств: обзор регуляторных подходов и методов исследования
Л.В. Науменко, Ю.А. Говорова, А.С. Таран

Кетопрофен: сравнительный анализ фармакокинетики у человека и животных (обзор)
Е.М. Петрова, В.М. Косман, М.В. Карлина, М.Н. Макарова, В.Г. Макаров

Валидация метода доклинической оценки пользы и риска применения лекарственных средств на основе WOE и IV
Д.М. Ивашова, О.В. Шредер, Д.В. Горячев

КЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Эффективность и безопасность комбинации валсартан+сакубитрил в лечении гипертонической болезни у взрослых: результаты проспективного рандомизированного исследования
М.А. Засорина, С.Ю. Волкова

Лекарственное обеспечение пациентов с меланомой кожи в амбулаторных условиях: региональный опыт
К.А. Кокушкин, В.С. Крысанова, Е.В. Макарова, И.С. Крысанов, М.В. Журавлева, А.В. Снеговой

CONTENTS

Vol. 13, No. 4, 2025

MAIN TOPIC:
THE SUBTLE ART OF SOUL HEALING: QUO VADIS?

365 Six Essential Questions: Finding New Targets and Meeting the Challenges of Personalised Mental Health Treatment
M.A. Kinkulкина, R.N. Alyautdin

370 Safety of Antidepressants: Analysis of the Russian Database of Spontaneous Reports
Yu.M. Gomon, V.A. Lavrova, A.S. Kolbin, K.V. Gorelov, N.G. Neznanov, F.M. Sultanova

382 Pharmacogenetic Biomarkers of Clozapine-Induced Sialorrhoea: A Systematic Review
A.G. Kirova, Yu.S. Bellevich, D.N. Sosin, S.N. Mosolov, D.A. Sychev

394 Circulating MicroRNAs Are Promising Biomarkers for Assessing the Risk of Antipsychotic-Induced Metabolic Syndrome (Review): Part 2
N.A. Shnayder, R.F. Nasyrova, N.A. Pekarets, V.V. Grechkina, M.M. Petrova

PRECLINICAL STUDIES

411 Preclinical Ophthalmotoxicity Studies of Medicinal Products: A Review of Regulatory Approaches and Research Methods
L.V. Naumenko, Yu.A. Govorova, A.S. Taran

426 Ketoprofen Comparative Pharmacokinetics Analysis in Humans and Animals: A Review
E.M. Petrova, V.M. Kosman, M.V. Karlina, M.N. Makarova, V.G. Makarov

440 Validating Preclinical Assessment of a Medicine Benefit-Risk Ratio Based on WoE and IV Models
D.M. Ivashova, O.V. Shreder, D.V. Goryachev

CLINICAL STUDIES

452 Valsartan+Sacubitril Efficacy and Safety in Hypertensive Disease in Adults: A Prospective Randomised Control Trial
M.A. Zasorina, S.Yu. Volkova

467 Drug Provision for Patients with Cutaneous Melanoma in Outpatient Settings: Regional Experience
K.A. Kokushkin, V.S. Krysanova, E.V. Makarova, I.S. Krysanov, M.V. Zhuravleva, A.V. Snegovoy

<https://doi.org/10.30895/2312-7821-2025-13-4-365-369>

Интервью | Interview



Шесть вопросов о главном: поиск новых мишеней и вызовы персонализированной терапии психических расстройств

М.А. Кинкулькина¹ , Р.Н. Аляутдин² 

¹ Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2, Москва, 119048, Российская Федерация

² 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

РЕЗЮМЕ

Современные исследования в психофармакологии дополняют традиционные моноаминовые теории, интегрируя новые данные о роли нейровоспаления, микробиома и нарушений нейропластичности в развитии психических расстройств. Для получения экспертной оценки реальных рисков и перспектив, а также понимания комплексных этических, медицинских и социальных вызовов, сопровождающих развитие новых психотропных препаратов, крайне полезен взгляд изнутри — интервью со специалистом-практиком. Главный редактор журнала «Безопасность и риск фармакотерапии», начальник Управления экспертизы безопасности лекарственных средств ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России, доктор медицинских наук, профессор Ренад Николаевич Аляутдин и заведующая кафедрой психиатрии и наркологии ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России, член-корреспондент РАН, доктор медицинских наук, профессор Марина Аркадьевна Кинкулькина в беседе об особенностях лечения психических расстройств в эпоху эволюции психофармакотерапии обсудили поиск новых мишеней для терапевтического воздействия, проблемы разработки и внедрения инновационных препаратов и возможности минимизации рисков лечения через призму персонализированной медицины.

Ключевые слова: психофармакология; психические расстройства; персонализированная медицина; безопасность лекарственных средств; терапевтическая резистентность; моноаминовая теория; нейропластичность; нейровоспаление; глутаматергическая система; биомаркеры; кетамин; немедикаментозные методы лечения; искусственный интеллект

Для цитирования: Кинкулькина М.А., Аляутдин Р.Н. Шесть вопросов о главном: поиск новых мишеней и вызовы персонализированной терапии психических расстройств. *Безопасность и риск фармакотерапии*. 2025;13(4):365–369. <https://doi.org/10.30895/2312-7821-2025-13-4-365-369>

Six Essential Questions: Finding New Targets and Meeting the Challenges of Personalised Mental Health Treatment

Marina A. Kinkulkina¹ , Renad N. Alyautdin² 

¹ I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University),
8/2 Trubetskaya St., Moscow 119048, Russian Federation

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

ABSTRACT

Modern psychopharmacological research complements traditional monoamine theories by adopting new data on the role of neuroinflammation, the microbiome, and impaired neuroplasticity in the development of mental disorders. An insider perspective (an interview with a practicing specialist) is essential for assessing the real risks and prospects at an expert level, as well as understanding the complex ethical, medical, and social challenges associated with the development of new psychotropic medications. Renad N. Alyautdin, Dr. Sci. (Med.), Editor-in-Chief, Safety and Risk of Pharmacotherapy, Department for Medicine Safety Evaluation, Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products, and Marina A. Kinkulkina, Dr. Sci. (Med.), Corresponding Member of RAS, Head of the Department of Psychiatry and Narcology, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, discussed the search for new therapeutic targets, the challenges of developing and implementing innovative drugs, and the options for minimising treatment risks for personalised medicine within the context of mental health treatment in the era of evolving psychopharmacotherapy.

Keywords: psychopharmacology; mental disorders; personalised medicine; drug safety; therapeutic resistance; monoamine theory; neuroplasticity; neuroinflammation; glutamatergic system; biomarkers; ketamine; non-drug treatment; artificial intelligence

For citation: Kinkulkina M.A., Alyautdin R.N. Six essential questions: Finding new targets and meeting the challenges of personalised mental health treatment. *Safety and Risk of Pharmacotherapy*. 2025;13(4):365–369. <https://doi.org/10.30895/2312-7821-2025-13-4-365-369>

Современная психофармакология переживает период революционных изменений. Лекарственные средства, предназначенные для лечения психических расстройств, стали более эффективными и направленными. Созданные в середине прошлого века антипсихотики и антидепрессанты постепенно уходят в прошлое, а лоботомия кажется нам лишь фантазией из романа

«Над кукушкиным гнездом» Кена Кизи. Однако развитие и применение новых поколений психотропных препаратов по-прежнему сопряжено с серьезными этическими, медицинскими и социальными вызовами.

Об этих и других вопросах, встающих перед клиницистами, исследователями и разработчиками препаратов для лечения психических

заболеваний, беседовали главный редактор журнала «Безопасность и риск фармакотерапии», начальник Управления экспертизы безопасности лекарственных средств ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России, доктор медицинских наук, профессор Ренат Николаевич Аляутдин и заведующая кафедрой психиатрии и наркологии ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России, член-корреспондент РАН, доктор медицинских наук, профессор Марина Аркадьевна Кинкулькина.

Р.Н. Аляутдин: Марина Аркадьевна, в научной литературе все чаще говорят о «кризисе» в разработке психофармакологических препаратов, поскольку, создавая новые молекулы, мы используем устаревшие представления о механизмах развития психических заболеваний. По сути, многие новые молекулы нацелены на старые мишени. Считаете ли вы, что моноаминергическая и дофаминергическая теории развития психических заболеваний исчерпали себя? На каких принципиально новых биологических мишенях может быть основана терапия будущего?

М.А. Кинкулькина: Моноаминергическая теория, согласно которой патогенетические механизмы депрессии и тревоги связаны с дефицитом серотонина и норадреналина в структурах головного мозга, сохраняет свою важность как фундаментальный компонент понимания патофизиологии психических расстройств. Современная наука рассматривает моноаминергическую дисрегуляцию как часть сложной многокомпонентной патофизиологической схемы, включающей также глутаматергическую систему, нейротрофические факторы, гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковую ось, процессы нейровоспаления, микробиом (ось кишечник–мозг) и др.

Поиск новых мишеней для терапевтического воздействия ведется с тех пор, как появилась психофармакология, однако большинство этих попыток не привели к значимым клиническим результатам. Следует отметить, что мы не до конца понимаем механизм действия существующих психофармакологических препаратов. Их терапевтический эффект не ограничивается только прямым воздействием на моноаминовые системы и опосредован более сложным и отсроченным действием: молекулярные и клеточные изменения (активация внутриклеточных сигнальных путей, усиление экспрессии нейротрофических факторов), влияние на другие нейромедиаторные системы (ГАМК-ергические и глутаматерги-

ческие). Действие антидепрессантов связывают с нормализацией активности гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси, способностью подавлять нейровоспаление и даже предполагается воздействие на микробиом кишечника (более 90% серотониновых рецепторов находятся в кишечнике). Предполагается, что именно этим опосредованным отсроченным действием объясняется отложенный терапевтический эффект антидепрессантов, несмотря на то что они сразу же начинают блокировать обратный захват серотонина. Именно поэтому столь многообещающими выглядят исследования, направленные на непосредственное и быстрое воздействие на нейропластичность мозга, то есть его способность изменять свою структуру и функции в ответ на новые знания, опыт, обучение или травмы, как, например, в случае с глутаматергическими препаратами.

Р.Н. Аляутдин: Анализ действия кетамина и его производных, ряда психоактивных веществ открыл новую эру быстрого взаимодействия с глутаматергической системой и воздействия на нейропластичность мозга. Означает ли это, что фокус смещается со стратегии коррекции синаптической передачи к восстановлению синаптических связей и когнитивных функций?

М.А. Кинкулькина: Скорее не фокус смещается, а расширяются наши знания о биологии психических расстройств и механизмах действия психофармакологических средств. Действие кетамина связывают с активацией глутаматергической передачи и усилением выработки секретруемых белков нейротрофинов. Предполагается также, что кетамин воздействует на опиоидные и дофаминовые рецепторы, но их вклад в основной антидепрессивный эффект до конца не ясен. В основном его действие при депрессии объясняется способностью увеличивать количество и функцию синапсов (синаптогенез). Клинически действие кетамина отличается от привычных нам антидепрессантов тем, что эффект наступает быстрее. Если тимолептическое действие при приеме селективных ингибиторов обратного захвата серотонина и трициклических антидепрессантов начинается в среднем через 2–4 недели после начала лечения, то при применении кетамина оно может развиваться даже в течение первых суток.

Управление по контролю за качеством продуктов питания и лекарственных средств США (FDA) одобрило применение кетамина для лечения депрессии, в основном для ее резистентных

форм. В России данный препарат не зарегистрирован, его применение может осложняться риском развития зависимости, нарушениями сознания (диссоциативными расстройствами), психозами. Применение кетамина ограничено и возможно только под жестким контролем врача.

Р.Н. Аляутдин: Марина Аркадьевна, в настоящее время вопрос о сравнительной эффективности и безопасности антидепрессантов разных классов остается открытым. Какими критериями следует руководствоваться при выборе препаратов в клинической практике?

М.А. Кинкулькина: Выбор антидепрессанта в клинической практике зачастую принимается исходя из профиля его безопасности. Препараты второго и третьего поколений в целом переносятся пациентами лучше, чем трициклические антидепрессанты, для них ниже риск передозировки и отказа от терапии, однако для этих препаратов также характерны серьезные нежелательные реакции. Антидепрессанты новых поколений, особенно СИОЗС (селективные ингибиторы обратного захвата серотонина) и селективные ингибиторы обратного захвата серотонина и норадреналина (СИОЗСН), имеют повышенный риск серотонинергических осложнений, таких как кровотечения (из-за влияния на функцию тромбоцитов), гипонатриемия (особенно у пожилых; для циталопрама и эсциталопрама риск выше, чем для трициклических антидепрессантов) и более выраженная сексуальная дисфункция, чем при приеме трициклических антидепрессантов. Спектр нежелательных видов действия СИОЗС также включает в себя желудочно-кишечные расстройства, усиление беспокойства, агитацию и нарушения сна.

Из-за антихолинергического и кардиотоксического действия трициклические антидепрессанты не рекомендуются к применению у больных с сердечно-сосудистой патологией и пожилых пациентов. Антидепрессанты новых поколений здесь более предпочтительны, хотя некоторые препараты требуют осторожности в применении (венлафаксин — артериальная гипертензия, циталопрам — удлинение интервала QT).

Применение антидепрессантов также ассоциируется с метаболическими нарушениями в организме (особенно таких препаратов, как миртазапин, амитриптилин, пароксетин). Некоторые антидепрессанты — агомелатин, дулоксетин, трициклические антидепрессанты — являются гепатотоксичными. Крайне осторожно следует назначать антидепрессанты при наличии у па-

циента суицидальных мыслей, так как возможно усиление суицидальной готовности, такие состояния необходимо лечить в стационаре.

Р.Н. Аляутдин: Существуют ли биомаркеры (генетические, нейровизуализационные, лабораторные), позволяющие оценить эффективность и безопасность используемых в психиатрии лекарственных препаратов? Могут ли они позволить перейти от установленных схем к индивидуализированной терапии?

М.А. Кинкулькина: Несмотря на прогресс в области нейробиологии психических расстройств, переход от фундаментальных открытий к клинической практике сталкивается с системными трудностями. Многие биомаркеры, выявленные в фундаментальных исследованиях, оказываются недостаточно специфичными или чувствительными для широкого клинического применения, сохраняется проблема воспроизводимости результатов, необходимость валидации на больших гомогенных когортах, существует разрыв между биологическими данными и клиническими параметрами.

При этом важно подчеркнуть, что терапия в психиатрии всегда назначается персонализированно, однако эта индивидуализация основана прежде всего на клинических и прагматических критериях. Врачи учитывают клиническую картину и симптоматику, динамику и этап заболевания. Оценивается профиль нежелательных эффектов и переносимость препарата, индивидуальные особенности и образ жизни пациента (например, распределение схемы терапии по времени или выбор пролонгированных форм с учетом активности, удобства приема, подбор терапии с учетом профессиональных особенностей и др.). Врачи нуждаются в появлении точных измеряемых характеристик, которые позволят прогнозировать результат лечения, быстрее подобрать эффективную и наиболее безопасную терапию. Однако в настоящее время таких инструментов в практике психиатра нет, кроме возможности прогнозировать риск развития нежелательных реакций при фармакогенетическом тестировании на полиморфизмы генов изоферментов системы цитохрома P450.

Перспективы в поиске биомаркеров сейчас связывают с возможностями интеллектуального анализа больших данных. В долгосрочной перспективе создание ИИ-управляемых диагностических систем, включающих множество биологических и клинических параметров, может обеспечить переход к прецизионной терапии.

Р.Н. Аляутдин: Серьезной проблемой в психиатрии, особенно в случаях депрессии и психозов, остается резистентность к лекарственной терапии. Каковы, на ваш взгляд, ключевые патофизиологические причины формирования резистентности и какие подходы могут оказаться эффективными?

М.А. Кинкулькина: Обсуждение терапевтической резистентности требует разграничения истинной и ложной (псевдорезистентности). Часто отсутствие эффекта связано не с биологической устойчивостью болезни, а с ошибками ведения пациента: неверным диагнозом (например, когда биполярную депрессию лечат как униполярную), неадекватной дозой или длительностью терапии, низкой коморбидностью или неотслеженными коморбидными соматическими или психическими заболеваниями. Преодоление этой ложной резистентности начинается с уточнения диагноза и оптимизации терапии.

При резистентности рекомендуется проводить смену класса препарата, применять аугментацию или комбинирование с препаратами других психофармакологических групп (антидепрессант + нейролептик или нормотимик). Преодоление истинной резистентности скорее связано со сменой или расширением спектра мишеней фармакологического воздействия. При неэффективности этих методов применяются методы нейромодуляции: электросудорожная терапия, транскраниальная магнитная стимуляция и др. Действие кетамина при терапевтически резистентной депрессии связывают с его быстрым действием на нейропластичность.

Р.Н. Аляутдин: Наши представления о нелекарственных методах терапии психических заболеваний очень ограничены. Однако современный арсенал немедикаментозных методов активно развивается. Каково место нелекарственной терапии в системе лечения психических заболеваний в настоящее время?

М.А. Кинкулькина: В клинических рекомендациях указано, что при неэффективности лекарственной терапии в качестве 4-й линии терапии применяются методы электростимуляции мозга (электросудорожная терапия, транскраниальная магнитная стимуляция, магнитно-конвульсивная терапия), которые являются вариантом высокочастотной импульсной или циклической стимуляции (rTMS). Среди других нелекарственных методов рекомендованы к применению светотерапия, депривация сна, аэробные физические упражнения, лазеротерапия, ультрафиолетовое облучение, плазмаферез, ксенотерапия, гипоксическое воздействие, биологическая обратная связь. В случае признания абсолютной резистентности депрессии возможно рассмотрение вопроса о целесообразности применения некоторых хирургических методов лечения (имплантация программируемой системы в область блуждающего нерва, имплантация внутримозговых электродов в определенных нейроанатомических областях мозга под контролем нейровизуализации для глубокой стимуляции мозга).

Р.Н. Аляутдин: Подводя итоги, отмечу, что психофармакология находится на этапе эволюции парадигмы эффективности и безопасности: происходит переход от контроля известных нежелательных явлений «старых» препаратов к управлению более сложными рисками, связанными с новыми терапевтическими подходами. Будущее видится в интеграции новых мишеней (нейропластичность), технологий (нейромодуляция, ИИ) и взвешенного клинического подхода.

Безопасность современной психофармакотерапии перестала быть просто приложением к инструкции препарата. Это динамическая стратегия, требующая от врача глубоких знаний и умения работать в условиях неопределенности, оценивая строгие показания, конкурирующие риски и возможные лекарственные взаимодействия.

ОБ АВТОРАХ / AUTHORS

Кинкулькина Марина Аркадьевна, член-корреспондент РАН, д-р мед. наук, профессор

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8386-758X>

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

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4647-977X>

Marina A. Kinkulkina, Corr. Member of the Russian Academy of Sciences, Dr. Sci. (Med.), Professor

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8386-758X>

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

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4647-977X>

УДК 615.065:615.214

<https://doi.org/10.30895/2312-7821-2025-521>

Оригинальная статья | Original article



Безопасность применения антидепрессантов: анализ данных российской базы спонтанных сообщений

Ю.М. Гомон¹✉, В.А. Лаврова¹, А.С. Колбин^{1,2}, К.В. Горелов³, Н.Г. Незнанов^{1,4}, Ф.М. Султанова²

¹ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, ул. Льва Толстого, д. 6–8, Санкт-Петербург, 197022, Российская Федерация

² Медицинский институт федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Санкт-Петербургский государственный университет», 21-я линия В.О., д. 8а, Санкт-Петербург, 199106, Российская Федерация

³ Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения, Славянская пл., д. 4, стр. 1, Москва, 109074, Российская Федерация

⁴ Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии им. В.М. Бехтерева, ул. Бехтерева, д. 3, Санкт-Петербург, 192019, Российская Федерация

✉ Гомон Юлия Михайловна gomonmd@yandex.ru

РЕЗЮМЕ

ВВЕДЕНИЕ. На фоне расширения практики применения антидепрессантов по широкому кругу показаний, в том числе вне зарегистрированных показаний, а также в уязвимых группах пациентов, важно обобщить имеющиеся данные о безопасности этих лекарственных препаратов (ЛП).

ЦЕЛЬ. Оценить профиль безопасности антидепрессантов, рекомендованных в Российской Федерации для лечения пациентов с невротическими расстройствами.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ. Изучены спонтанные сообщения, поступившие в базу данных «Фармаконадзор» Автоматизированной информационной системы Росздравнадзора в период 2019–2024 гг. для ЛП с международными непатентованными наименованиями: флувоксамин, циталопрам/эсциталопрам, пароксетин, флуоксетин, сертралин, венлафаксин, дулоксетин, вортиоксетин, амитриптилин, кломипрамин, миртазапин, имипрамин. Для каждого международного непатентованного названия рассчитаны отношения шансов репортирования (ROR), коэффициент пропорциональности репортирования (PRR) в отношении статистически значимой диспропорциональности.

РЕЗУЛЬТАТЫ. Наиболее часто сообщалось о нежелательных реакциях при применении амитриптилина ($n=470$), наиболее редко — имипрамина ($n=2$). Для большинства изученных ЛП общее количество спонтанных сообщений за 5 лет наблюдения не превышало 100. Статистически значимая связь между применением ЛП и развитием НР продемонстрирована для атипичного антидепрессанта вортиоксетина: психические, эндокринные нарушения, нарушения со стороны сердца и репродуктивной системы. Для второго ЛП данной группы агомелатина подтверждена связь с лабораторными и инструментальными нарушениями. В группе селективных ингибиторов обратного захвата серотонина (СИОЗС) статистически значимыми были связи: флуоксетин — желудочно-кишечные нарушения; флувоксамин — нарушения со стороны органа зрения; пароксетин — нарушения системно-органный класса «травмы, отравления и осложнения процедур»; сертралин — эндокринные нарушения. Применение ингибиторов обратного захвата серотонина и норадреналина (ИОЗСН) венлафаксина и дулоксетина статистически значимо связано с нарушениями со стороны иммунной системы. Прием трициклического антидепрессанта амитриптилина ассоциирован с нарушениями со стороны нервной системы. Кроме того, выявлена высокая активность репортирования единичными

© Ю.М. Гомон, В.А. Лаврова, А.С. Колбин, К.В. Горелов, Н.Г. Незнанов, Ф.М. Султанова, 2025

медицинскими организациями и фармацевтическими компаниями о некоторых ЛП (атипичные антидепрессанты, СИОЗС, ИОЗСН) и нежелательных реакциях (СИОЗС — окулогирный криз).

ВЫВОДЫ. В период с 2019 по 2024 г. количество спонтанных сообщений о случаях развития нежелательных реакций на фоне применения антидепрессантов ежегодно возрастало, но общий уровень репортирования остался низким. Малое количество спонтанных сообщений, не соответствующее реальному уровню потребления ЛП, а также выявленная неравномерность поступления спонтанных сообщений с превалированием данных по отдельным ЛП и нежелательным реакциям не позволяют оценить профиль безопасности всех групп антидепрессантов. Для уточнения профиля безопасности рассмотренных ЛП целесообразно проведение дальнейших исследований с использованием данных реальной клинической практики.

Ключевые слова: антидепрессанты; селективные ингибиторы обратного захвата серотонина; атипичные антидепрессанты; трициклические антидепрессанты; вортиоксетин; амитриптилин; фармаконадзор; нежелательная реакция; спонтанное сообщение; отношение шансов репортирования; безопасность лекарственной терапии

Для цитирования: Гомон Ю.М., Лаврова В.А., Колбин А.С., Горелов К.В., Незнанов Н.Г., Султанова Ф.М. Безопасность применения антидепрессантов: анализ данных российской базы спонтанных сообщений. *Безопасность и риск фармакотерапии*. 2025;13(4):370–381. <https://doi.org/10.30895/2312-7821-2025-521>

Финансирование. Работа выполнена без спонсорской поддержки.

Потенциальный конфликт интересов. А.С. Колбин является членом редакционной коллегии журнала «Безопасность и риск фармакотерапии» с 2021 г. Остальные авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Safety of Antidepressants: Analysis of the Russian Database of Spontaneous Reports

Yulia M. Gomon¹ , Viktoria A. Lavrova¹ , Alexey S. Kolbin^{1,2} , Kirill V. Gorelov³ ,
Nikolay G. Neznanov^{1,4} , Flora M. Sultanova² 

¹ Academician I.P. Pavlov First St Petersburg State Medical University,
6–8 Lev Tolstoy St., Saint Petersburg 197022, Russian Federation

² Medical Institute, Saint Petersburg State University,
8a 21st Line of Vasilyevsky Island, Saint Petersburg 199106, Russian Federation

³ Federal Service for Surveillance in Healthcare,
4/1 Slavyanskaya Sq., Moscow 109074, Russian Federation

⁴ V.M. Bekhterev National Medical Research Center for Psychiatry and Neurology,
3 Bekhterev St., St. Petersburg 192019, Russian Federation

✉ Yulia M. Gomon gomonmd@yandex.ru

ABSTRACT

INTRODUCTION. Extensive use of antidepressants in a wide range of indications, including off-label use, as well as application in vulnerable groups of patients, shows the need to summarise the available safety data of these medicinal products.

AIM. This study aimed to evaluate safety profile of antidepressants prescribed for neurotic disorders in the Russian Federation.

MATERIALS AND METHODS. The study analysed spontaneous reports registered by Pharmacovigilance database of Roszdravnadzor Automated Information System in 2019–2024 for medicines with international nonproprietary names: fluvoxamine, citalopram/escitalopram, paroxetine, fluoxetine, sertraline, venlafaxine, duloxetine, vortioxetine, amitriptyline, clomipramine, mirtazapine, and imipramine. Reporting odds ratio and proportional reporting ratio was calculated for each international non-proprietary name with respect to statistically significant disproportionality.

RESULTS. Amitriptyline resulted in the maximum number of reports ($n=470$), the minimum registered for imipramine ($n=2$). For most of the medicines, the total spontaneous reports over the five years of follow-up did not exceed 100. Statistically significant associations between the treatment and adverse drug reactions (ADRs) were demonstrated for the atypical antidepressant vortioxetine, for example, mental, endocrine, cardiac, and reproductive system disorders. Association with laboratory and instrumental disorders was confirmed for agomelatine. Among selective serotonin reuptake inhibitors, the following ADR relationships were statistically significant: fluoxetine — gastrointestinal disorders; fluvoxamine — eye disorders; paroxetine — ADRs in the systemic organ class Injury, Poisoning and Procedural Complications; sertraline — endocrine disorders. Use of selective serotonin reuptake inhibitors venlafaxine and duloxetine was significantly associated with immune system disorders. Treatment with tricyclic antidepressant amitriptyline is associated with nervous system disorders. Moreover, there was a high reporting rate from singular health facilities and pharmaceutical companies regarding certain products (atypical antidepressants, selective serotonin reuptake inhibitors, and norepinephrine reuptake inhibitors) and ADRs (such as oculogyric spasm for selective serotonin reuptake inhibitors).

CONCLUSIONS. In 2019–2024, the number of spontaneous reports on ADRs caused by antidepressants increased every year; however, overall reporting remained low. Low number of spontaneous reports that do not align with actual consumption data, as well as discrepancy defined between incoming spontaneous reports on certain medicinal products and ADRs make it impossible to assess safety profile of the products considered. To determine safety profile of the medicinal products, further studies based on real clinical practice are recommended.

Keywords: antidepressants; selective serotonin reuptake inhibitors; atypical antidepressants; tricyclic antidepressants; vortioxetine; amitriptyline; pharmacovigilance; adverse drug reaction; spontaneous reporting; reporting odds ratio; safety of drug therapy

For citation: Gomon Yu.M., Lavrova V.A., Kolbin A.S., Gorelov K.V., Neznanov N.G., Sultanova F.M. Safety of antidepressants: Analysis of the Russian database of spontaneous reports. *Safety and Risk of Pharmacotherapy*. 2025;13(4):370–381. <https://doi.org/10.30895/2312-7821-2025-521>

Funding. The study was performed without external funding.

Disclosure. Alexey S. Kolbin 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

Потребление психотропных лекарственных препаратов (ЛП), в том числе антидепрессантов, растет во всем мире вместе с увеличением распространенности невротических расстройств [1–4]. Так, в США в период с 1991 по 2018 г. общее количество выписанных рецептов на антидепрессанты группы селективных ингибиторов обратного захвата серотонина (СИОЗС) и ингибиторы обратного захвата серотонина и норадреналина (ИОЗСН) среди населения, застрахованного в рамках системы Medicaid, выросло на 3001% [1]. В Российской Федерации в период с 2019 по 2024 г. отмечен более чем двукратный рост продаж антидепрессантов: с 200 до 500 млн установленных дневных доз (defined daily doses, DDD) соответственно; таким образом, расчетное количество пациентов, получивших годичный курс антидепрессантов, увеличилось с 570 тыс. человек в 2019 г. до 1,38 млн в 2024 г. [5].

СИОЗС, вошедшие в клиническую практику с 1987 г., когда Управлением по контролю за качеством продуктов питания и лекарственных средств (Food and Drug Administration, FDA) был одобрен первый препарат группы флуоксетин,

в настоящее время в значительной степени заменили традиционно применяемые в лечении депрессий ингибиторы моноаминоксидазы, атипичные и трициклические антидепрессанты. По данным ряда исследований [1, 5, 6], доля СИОЗС на рынке в настоящее время составляет 75–87%.

С расширением практики применения антидепрессантов (не только для лечения депрессии, но и в терапии тревожных расстройств, хронического болевого синдрома, мигрени, головной боли напряжения, невропатий, синдрома раздраженного кишечника и других патологий), в том числе вне зарегистрированных показаний, а также в уязвимых группах пациентов оценка рисков развития нежелательных реакций (НР) приобретает первоочередное значение [7, 8]. Так, в крупном исследовании, основанном на данных реальной клинической практики и включавшем более 673 тыс. пациентов с депрессией [9], было продемонстрировано, что через 2 мес. терапии антидепрессантами минимум одна НР была зарегистрирована у 45,6% участников, а 5,6% прекратили лечение в связи с возникшими осложнениями. Через 12 мес. хотя бы одна НР была зарегистрирована уже у 71,2% пациентов, а доля

участников, прервавших терапию по причине развития НР, достигла 12,5% [9].

В Российской Федерации система спонтанного репортирования остается основным методом сбора информации о безопасности ЛП¹. На фоне расширения практики применения антидепрессантов по широкому кругу показаний важно обобщить имеющиеся данные о безопасности, что позволяет сделать анализ данных российской базы фармаконадзора.

Цель работы — оценить профиль безопасности антидепрессантов, рекомендованных в Российской Федерации для лечения пациентов с невротическими расстройствами.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Изучены спонтанные сообщения, поступившие в базу данных «Фармаконадзор» Автоматизированной информационной системы Росздравнадзора (далее — АИС Росздравнадзора) в период с 01.01.2019 по 31.12.2024 для ЛП со следующими международными непатентованными наименованиями (МНН), включенных в российские клинические рекомендации по лечению пациентов с невротическими расстройствами²:

- 1) СИОЗС: флувоксамин, циталопрам/эсциталопрам, пароксетин, флуоксетин, сертралин;
- 2) ИОЗСН: венлафаксин, дулоксетин;
- 3) атипичные антидепрессанты: вортиоксетин, агомелатин;
- 4) трициклические антидепрессанты: амитриптилин, кломипрамин, миртазапин, имипрамин, флувоксамин, циталопрам/эсциталопрам (при анализе эти два препарата рассматривали совместно, так же, как это осуществляется при ведении учета в базе данных спонтанных сообщений).

Полученные данные содержали информацию об уникальном идентификационном номере сообщения, роли ЛП (подозреваемый, сопутствующий), МНН, торговом наименовании, производителе, номере серии, поле и возрасте пациента, дате сообщения, исходе, описании НР, отправителе, регионе отправителя.

Для каждой НР определен соответствующий системно-органный класс согласно медицинскому словарю терминов для регуляторной

деятельности (Medical Dictionary for Regulatory Activities terminology, MedDRA), версия 25.0.

Для каждого МНН рассчитаны отношения шансов репортирования (reporting odds ratio, ROR) и коэффициент пропорциональности репортирования (proportional reporting ratio, PRR) в отношении наиболее часто репортируемых системно-органных классов [10]. Расчеты показателей проводили по следующим формулам:

$$ROR = (a/c) / (b/d), \quad (1)$$

$$SE(\ln ROR) = \sqrt{\frac{1}{a} + \frac{1}{b} + \frac{1}{c} + \frac{1}{d}}, \quad (2)$$

$$95\% \text{ ДИ} = e^{\ln(ROR) \pm 1,96 \sqrt{\frac{1}{a} + \frac{1}{b} + \frac{1}{c} + \frac{1}{d}}}, \quad (3)$$

$$PRR = [a/(a+b)] / [c/(c+d)], \quad (4)$$

$$\chi^2 = \frac{(ad - bc)^2 \times (a + b + c + d)}{(a + b) \times (c + d) \times (a + c) \times (b + d)}, \quad (5)$$

где: a — количество сообщений о рассматриваемой НР при применении оцениваемого ЛП; b — количество сообщений о рассматриваемых НР для других ЛП (за исключением рассматриваемого); c — количество сообщений о других НР для оцениваемого ЛП; d — количество сообщений о других НР для других ЛП; SE — стандартная ошибка (standard error); χ^2 — критерий хи-квадрат Пирсона; ROR — отношение шансов репортирования; PRR — коэффициент пропорциональности репортирования. Критерии применимости: $a > 3$, нижний предел 95% доверительного интервала (ДИ) > 1 , $PRR > 2\chi^2 > 4$.

С помощью коэффициента ранговой корреляции Спирмена произведена оценка связи объемов потребления рассматриваемых ЛП, измеренных в установленных дневных дозах (defined daily doses, DDDs), с частотой репортирования НР. Сведения об объемах потребления получены из базы данных компании IQVIA³. Расчеты производили в программе Statistica, версия 6.0. Показатель статистической значимости p принимали равным 0,01.

РЕЗУЛЬТАТЫ

В указанный период в базу данных «Фармаконадзор» АИС Росздравнадзора поступили

¹ Приказ Росздравнадзора от 17.07.2024 № 3518 «Об утверждении порядка фармаконадзора лекарственных препаратов для медицинского применения».

² Тревожно-фобические расстройства. Клинические рекомендации. Минздрав России; 2024.

Паническое расстройство. Клинические рекомендации. Минздрав России; 2024.

Генерализованное тревожное расстройство. Клинические рекомендации. Минздрав России; 2024.

Обсессивно-компульсивное расстройство. Клинические рекомендации. Минздрав России; 2025.

Посттравматическое стрессовое расстройство. Клинические рекомендации. Минздрав России; 2023.

³ IQVIA. Pricing and market access. <https://www.iqvia.com/solutions/commercialization/commercial-analytics-and-consulting/pricing-and-market-access>

1502 спонтанных сообщения, 1470 из которых были первичными. В период с 2019 по 2024 г. для всех ЛП, за исключением имипрамина, отмечен прирост количества спонтанных сообщений (рис. 1). Тем не менее за 5 лет наблюдения для ряда антидепрессантов получено менее 50 сообщений: для флуоксетина ($n=46$), дулоксетина ($n=16$), мirtазапина ($n=37$), агомелатина ($n=38$), имипрамина ($n=2$).

Частота передачи спонтанных сообщений о НР на фоне применения всех антидепрессантов была статистически значимо связана с объемом их потребления ($r_s=0,73$, p (двусторонний)=0,0047) (табл. 1).

Всего зарегистрировано 20 случаев летального исхода (табл. 2). При этом только для вортиоксетина были получены статистически значимые отличия в частоте репортирования летальных НР в сравнении с другими МНН. Так, за 5 лет наблюдения поступило 59 спонтанных сообщений о случаях серьезных / клини-

чески значимых НР при приеме вортиоксетина, 5 из которых завершились летальным исходом: 4 отнесены к системно-органному классу «психические нарушения» (все являлись случаями завершённых суицидов), 1 — к классу «нарушения со стороны сосудов» (эмболия). Для циталопрама/эсциталопрама сообщалось о 4 случаях (1 — завершённый суицид, 1 — суицидальное поведение, 1 — кома, 1 — токсическое воздействие различных веществ), для амитриптилина — о 6 случаях (2 — угнетение сознания, 2 — завершённый суицид, 2 — смерть). Показатели ROR и PRR для случаев летального исхода не достигали статистически значимых различий в сравнении с другими МНН ($p>0,01$).

За 5 лет наблюдения в АИС Росздравнадзора получено 10 сообщений о случаях преднамеренной передозировки и отравлений при применении антидепрессантов, включенных в анализ: по 3 сообщения о случаях намеренной передозировки для пароксетина и венлафаксина, 2 —

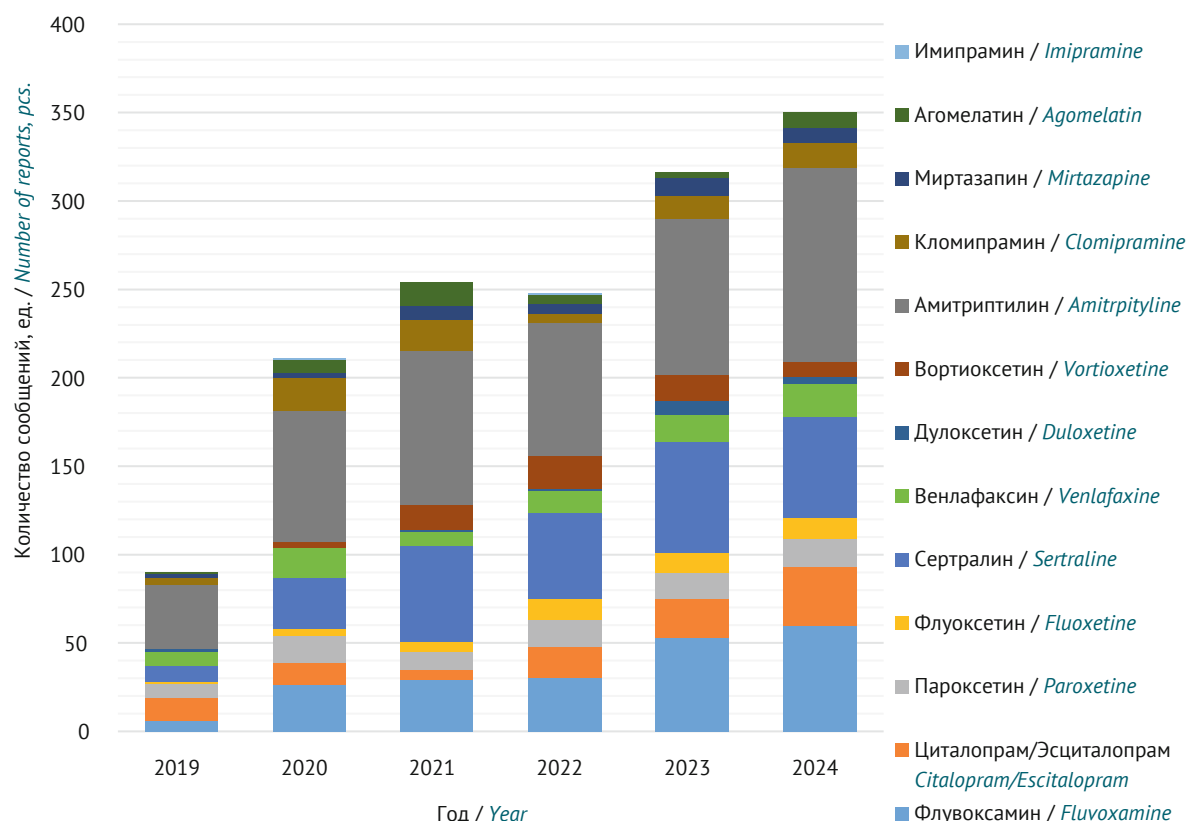


Рисунок подготовлен авторами по собственным данным / The figure is prepared by the authors using their own data

Рис. 1. Динамика поступления сообщений о нежелательных реакциях при применении антидепрессантов в период 2019–2024 гг. (по данным российской базы фармаконадзора)

Fig. 1. Reporting dynamics on adverse drug reactions when using antidepressants in 2019–2024 (according to the Russian pharmacovigilance database)

Таблица 1. Количество спонтанных сообщений о нежелательных реакциях на фоне применения антидепрессантов в период 2019–2024 гг. (по данным российской базы фармаконадзора)

Table 1. Number of spontaneous reports of adverse drug reactions when using antidepressants in 2019–2024 (according to the Russian pharmacovigilance database)

Группа <i>Group</i>	МНН <i>INN</i>	Количество сообщений, ед. <i>Number of reports, pcs</i>	Количество DDDs, ед. <i>Number of DDDs, pcs</i>
Селективные ингибиторы обратного захвата серотонина <i>Selective serotonin reuptake inhibitors</i>	Сертралин / <i>Sertraline</i>	261	405 328 602
	Флувоксамин / <i>Fluvoxamine</i>	204	75 941 720
	Циталопрам / <i>Эсциталопрам</i> <i>Citalopram / Escitalopram</i>	105	344 766 165
	Пароксетин / <i>Paroxetine</i>	79	209 052 581
	Флуоксетин / <i>Fluoxetine</i>	46	221 780 735
Ингибиторы обратного захвата серотонина и норадреналина <i>Serotonin and norepinephrine reuptake inhibitors</i>	Венлафаксин / <i>Venlafaxine</i>	79	110 321 809
	Дулоксетин / <i>Duloxetine</i>	16	35 906 739
Атипичные антидепрессанты <i>Atypical antidepressants</i>	Вортиоксетин / <i>Vortioxetine</i>	59	24 910 954
	Агомелатин / <i>Agomelatin</i>	38	2 607 598
Трициклические антидепрессанты <i>Tricyclic antidepressants</i>	Амитриптилин / <i>Amitriptyline</i>	470	229 645 550
	Кломипрамин / <i>Clomipramine</i>	73	16 705 597
	Миртазапин / <i>Mirtazapine</i>	37	47 639 340
	Имипрамин / <i>Imipramine</i>	2	3 384 137
$r_s=0,73$, p (двусторонний / <i>two-tailed</i>) = 0,0047			

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

Примечание. МНН — международное непатентованное наименование лекарственного препарата; DDDs — установленные дневные дозы; r_s — коэффициент ранговой корреляции Спирмена.

Note. INN, international nonproprietary name of a medicinal product; DDDs, defined daily doses; r_s , Spearman's rank correlation coefficient.

эсциталопрама, 1 — циталопрама. Еще 4 случая отравления (без уточнения намеренности) связаны с приемом сертралина.

Спонтанные сообщения о суицидах или попытках суицида при применении антидепрессантов в АИС Росздравнадзора поступали сравнительно редко. Наибольшее количество (по 7 случаев) зарегистрировано для атипичного антидепрессанта вортиоксетина и трициклического антидепрессанта амитриптилина. Реже сообщалось об ассоциации с применением СИОЗС (эсциталопрам — 5 случаев, флувоксамин — 4, пароксетин — 3, сертралин — 2, флуоксетин — 1) и ИОЗСН (венлафаксин — 3). Еще в 2 спонтанных сообщениях была информация о данной НР для трициклического антидепрессанта кломипрамина.

Статистически значимая связь между приемом ЛП и развитием НР выявлена для антидепрессантов всех групп (табл. 3, опубликована на сайте журнала⁴).

Наибольшее количество статистически значимых связей между применением ЛП и разви-

тием НР нескольких системно-органных классов показано для атипичного антидепрессанта вортиоксетина: психические нарушения (завершенный суицид, суицидальные мысли, кошмары, чувство тревоги), эндокринные нарушения (галакторея, гиперпролактинемия), нарушения со стороны сердца (тахикардия, инфаркт миокарда, аритмия) и нарушения со стороны репродуктивной системы (эректильная дисфункция). Для второго препарата этой группы, агомелатина, подтверждена связь с лабораторными и инструментальными нарушениями (повышение активности трансаминаз, уровня билирубина в крови). В группе СИОЗС статистически значимыми были следующие связи «ЛП–НР»: флуоксетин — желудочно-кишечные нарушения (тошнота, рвота, диарея); флувоксамин — нарушения со стороны органа зрения (окулогирный криз); пароксетин — НР, относящиеся к системно-органному классу «травмы, отравления и осложнения процедур» (токсичное воздействие, передозировка, медикаментозное поражение печени); сертралин — с эндокринными наруше-

⁴ <https://doi.org/10.30895/2312-7821-2025-521-tabl3>

Таблица 2. Количество нежелательных реакций при применении антидепрессантов, приведших к летальному исходу в период 2019–2024 гг. (по данным российской базы фармаконадзора)
Table 2. The number of fatal adverse drug reactions when using antidepressants in 2019–2024 (according to the Russian pharmacovigilance database)

Международное непатентованное название <i>International nonproprietary name</i>	Количество нежелательных реакций, ед. <i>Number of adverse drug reactions, pcs</i>		Отношение шансов репортирования [95% ДИ], <i>p</i> <i>Reporting odds ratio, 95%CI, p</i>	Коэффициент пропорциональности репортирования, χ^2 , <i>p</i> <i>Proportional reporting ratio, χ^2, p</i>
	всего <i>total</i>	с летальным исходом <i>death</i>		
Сертралин / <i>Sertraline</i>	261	0	–	–
Флувоксамин / <i>Fluvoxamine</i>	204	2	–	–
Циталопрам / Эсциталопрам <i>Citalopram / Escitalopram</i>	105	4	3,56 [1,16, 10,94], <i>p</i> =0,013	5,61, <i>p</i> =0,018
Пароксетин / <i>Paroxetine</i>	79	0	–	–
Флуоксетин / <i>Fluoxetine</i>	46	0	–	–
Венлафаксин / <i>Venlafaxine</i>	79	2	–	–
Дулоксетин / <i>Duloxetine</i>	16	0	–	–
Вортиоксетин / <i>Vortioxetine</i>	59	5	8,61 [3,02, 25,57], <i>p</i> =0,000028	24,18, <i>p</i> <0,001
Агомелатин / <i>Agomelatin</i>	38	1	–	–
Амитриптилин / <i>Amitriptyline</i>	470	6	0,98 [0,37, 2,6], <i>p</i> =0,48	0,001, <i>p</i> =0,97
Кломипрамин / <i>Clomipramine</i>	73	0	–	–
Миртазапин / <i>Mirtazapine</i>	37	0	–	–
Имипрамин / <i>Imipramine</i>	2	0	–	–

Таблица составлена авторами по собственным данным / The table is prepared by the authors using their own data
Примечание. «–» – не применимо.
Note. –, not applicable.

ниями (галакторея, гиперпролактинэмия). Применение ЛП группы ИОЗСН венлафаксина и дулоксетина было статистически значимо связано с нарушениями со стороны иммунной системы (ангиоотек, анафилактический шок). Прием трициклического антидепрессанта амитриптилина ассоциирован с нарушениями со стороны нервной системы (угнетение сознания от оглушения до комы).

Сообщения о развитии серотонинового синдрома, редкой и потенциально летальной НР, вызываемой серотонинергическими препаратами и обусловленной повышением концентрации серотонина или активацией 5-НТ-рецептора в центральной нервной системе, за 5 лет в АИС Росздравнадзора поступили всего 3 раза: 2 – в связи с приемом флувоксамина, 1 – с приемом циталопрама.

ОБСУЖДЕНИЕ

Результаты оценки безопасности в Российской Федерации свидетельствуют о невысокой частоте репортирования НР на фоне применения антидепрессантов: для большинства изу-

ченных ЛП общее количество спонтанных сообщений, поступивших в АИС Росздравнадзора за 5 лет, не превышало 100. В то же время в период с 2019 по 2024 гг. уровень репортирования о НР увеличился, что статистически значимо связано с увеличением объемов их потребления.

Наибольшее количество случаев развития НР ассоциировано с применением трициклического антидепрессанта амитриптилина (470 случаев, из них 6 завершились летальным исходом). При этом как статистически значимая была охарактеризована только связь между приемом амитриптилина и развитием нарушений со стороны нервной системы, преимущественно представленных угнетением сознания (от оглушения до комы). Для НР, обусловленных типичными для данного класса антидепрессантов холинолитическими эффектами (острая задержка мочи, запор и др.), связь не достигла уровня статистической значимости, а указанные НР встречались и при применении других классов антидепрессантов из числа рассмотренных. Минимальное число сообщений зарегистрировано для другого трициклического антидепрессанта – имипами-

на. При этом для атипичного антидепрессанта агомелатина, потребление которого за 5 лет наблюдения было даже меньше, чем имипрамина (2,6 тыс. vs 3,4 тыс. DDDs соответственно), частота репортирования была выше, что, вероятно, прежде всего обусловлено высокой активностью отдельных медицинских организаций. Так, из 38 сообщений о НР при применении агомелатина в 10 случаях в качестве отправителя указано одно и то же медицинское учреждение, еще в 12 случаях — фармацевтические компании, из них 10 — компания-производитель. Для других трициклических антидепрессантов (кломипрамин, мirtазапин) статистически значимых связей между приемом ЛП и развитием определенного типа НР не найдено.

Статистически значимые связи между применением ЛП и развитием НР класса систем органов «Нарушения со стороны иммунной системы» продемонстрированы для ИОЗСН венлафаксина (7 случаев ангиоотека, из которых: 1 — жизнеугрожающее событие, 6 — клинически значимое событие, 1 — случай аллергического дерматита (расценен как клинически значимое событие)) и дулоксетина (3 случая ангиоотека, 2 из них клинически значимые, 1 случай потребовал госпитализации), которые описаны в инструкции по медицинскому применению указанных ЛП как «нечастые», т.е. развивающиеся не чаще, чем у 1 из 100 пациентов. С учетом в целом небольшого количества спонтанных сообщений в связи с приемом указанных ЛП требуется дальнейшее наблюдение для оценки дополнительных рисков в отношении иммунных нарушений на фоне терапии препаратами группы ИОЗСН.

В связи с применением СИОЗС — наиболее широко назначаемой группы антидепрессантов (суммарный объем потребления в 2019–2024 гг. составил 1,25 млрд DDDs) — получено 695 сообщений: наибольшее количество было связано с применением сертралина ($n=261$), наименьшее — флуоксетина ($n=46$). Анализ данных FAERS (FDA Adverse Event Reporting System) за весь период нахождения препаратов группы СИОЗС на фармацевтическом рынке (до 2023 г.), проведенный Y. Zhao и соавт. [11], продемонстрировал схожие результаты: самая высокая частота сигналов также была связана с применением сертралина ($n=967$). В то же время количество поступивших в FAERS сообщений о НР при применении флувоксамина ($n = 169$) было наименьшим среди антидепрессантов этой группы, тогда как в базе данных Росздравнадзора флувоксамин по частоте репортирования

находился на втором месте после сертралина, что, возможно, связано с различиями в объемах потребления ЛП данной группы.

Проведенное исследование выявило статистически значимую связь между применением антидепрессантов группы СИОЗС и развитием НР: пароксетин — травмы, отравления и осложнения процедур, сертралин — эндокринные нарушения, флувоксамин — нарушения со стороны органа зрения, флуоксетин — нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта. При этом обращает на себя внимание следующий факт: из 21 сообщения о нарушениях со стороны эндокринной системы на фоне приема сертралина в 20 в качестве отправителя указана одна и та же медицинская организация. Из 10 НР на фоне приема флувоксамина, относящихся к нарушениям со стороны органа зрения, в 8 случаях отправителем также являлась одна организация (та же, что и в случае сообщений об эндокринных нарушениях на фоне приема сертралина). Из 8 сообщений о случаях нарушений со стороны желудочно-кишечного тракта на фоне приема флуоксетина 6 отправили две медицинские организации. Все указанные НР являются предвиденными, описаны в инструкциях по медицинскому применению для всех СИОЗС.

Таким образом, основной вклад в формирование указанных связей внесла активность отдельных медицинских организаций, мотивированных к выявлению и репортированию НР в базу данных Росздравнадзора, с одной стороны, и их ориентированность на выявление отдельных классов НР — с другой. Так, например, в проведенном нами исследовании продемонстрирована взаимосвязь между приемом СИОЗС флувоксамина и развитием окулогирного криза. Все сообщения ($n=8$) были направлены из одной медицинской организации. Более того, для другого СИОЗС, сертралина, все случаи развития окулогирного криза ($n=5$) были также репортированы этой же организацией, в то время как сообщений о случаях выявления НР для других антидепрессантов из данной организации не было, как и не было ни одного сообщения о развитии окулогирного криза ни для одного ЛП из других медицинских организаций. Таким образом, статистически значимая диспропорциональность в репортировании сообщений относительно рисков развития окулогирного криза на фоне приема флувоксамина скорее связана с настороженностью сотрудников указанного учреждения в отношении указанной НР и отсутствия таковой у других участников системы фармаконадзора.

В то же время анализ базы FAERS за период 2004–2023 гг., проведенный J. Li и соавт. (2025), продемонстрировал, что прием практически всех СИОЗС был связан с развитием офтальмологических нарушений: зарегистрированная частота серьезных НР со стороны органа зрения при приеме СИОЗС составила 38,6%, при этом флуоксетин среди всех СИОЗС продемонстрировал самый высокий показатель — 45,9% [12]. Статистически значимые риски ухудшения остроты зрения были отмечены при применении эсциталопрама, манифестации закрытоугольной глаукомы — циталопрама, фотопсии — пароксетина.

Более того, об активности единичных участников системы фармаконадзора и их настороженности в отношении ограниченного круга НР свидетельствует и тот факт, что из 261 сообщения о НР на фоне приема сертралина треть ($n=90$) поступила из одной медицинской организации, при этом преобладали сообщения о случаях дистонии ($n=35$), галакторее ($n=18$), нарушениях мочеиспускания ($n=8$), экстрапирамидных нарушениях ($n=7$), треморе ($n=5$), окулогирном кризе ($n=5$). Этой же организацией направлено 77 сообщений (38% всех полученных сообщений) в отношении НР, развившихся на фоне приема флувоксамина, наиболее часто сообщалось о дистонии ($n=31$), экстрапирамидных нарушениях ($n=9$), окулогирном кризе ($n=8$), галакторее ($n=7$), нарушениях мочеиспускания ($n=6$) и треморе ($n=6$).

При обсуждении НР, ассоциированных с СИОЗС и ИОЗСН, важно упомянуть о специфической НР — серотониновом синдроме. В систему фармаконадзора АИС Росздравнадзора за 5 лет поступило всего 3 спонтанных сообщения (все направлены фармацевтическими компаниями) о развитии указанной НР: 2 — в связи с приемом флувоксамина, 1 — циталопрама. Данный синдром встречается относительно редко, однако в период с 2004 по 2022 г. в FAERS получено 4548 сообщений о его развитии только в связи с приемом СИОЗС (ROR 32,66, 95% ДИ: 31,33–34,04) [13]. Еще 1258 случаев было связано с приемом ИОЗСН. При этом флувоксамин имел самый высокий риск по сравнению со всеми другими СИОЗС (ROR 33,33, 95% ДИ: 27,54–40,34) [14]. Серотониновый синдром часто развивался при использовании СИОЗС в комбинации с антидепрессантами других групп ($n=2395$) и с наркотическими анальгетиками, прежде всего трамадолом и фентанилом

($n=2252$). Низкая частота репортирования о случаях развития серотонинового синдрома в Российской Федерации связана, вероятно, с отсутствием настороженности врачей в отношении риска его развития.

Наибольшее количество случаев статистически значимой связи между приемом ЛП и развитием НР, относящейся к одному классу систем органов, выявлено для атипичного антидепрессанта вортиоксетина. Несмотря на малое количество спонтанных сообщений ($n=59$), такая взаимосвязь выявлена для НР, относящихся к системно-органным классам «психические нарушения», «эндокринные нарушения», «нарушения со стороны сердца» и «нарушения со стороны репродуктивной системы». Обращает на себя внимание, что практически все сообщения (54/59) направлены компанией-производителем ЛП, для всех 54 регион отправителя — Пермский край. Еще 4 сообщения поступило от другого отправителя (регион — Омская область). Указанный факт не позволяет однозначно интерпретировать полученные сведения о профиле безопасности вортиоксетина. Полученные данные, вероятно, в большей степени свидетельствуют об активности компании-производителя в отношении сбора сведений о безопасности ЛП на пострегистрационном этапе.

Спонтанные сообщения о суицидах / попытках суицида при применении антидепрессантов в АИС Росздравнадзора поступали сравнительно редко — 34 случая за весь период наблюдения для всех рассмотренных ЛП. Еще 13 сообщений содержали информацию о случаях намеренного отравления. Явно недостаточная частота репортирования на фоне значительных объемов потребления ЛП этой группы, вероятно, связана с тем, что клиницисты рассматривают случаи суицидов как симптомы основного заболевания, а не НР. Известно, что смертность, например, при рекуррентных депрессивных расстройствах лишь немного уступает смертности при сердечно-сосудистых заболеваниях, поскольку до 15% пациентов с депрессией совершают суициды⁵. По данным М. Fusaroli и соавт. (2023), намеренное отравление антидепрессантами с целью суицида занимает первое место в мире, составляя 14% всех случаев намеренных отравлений среди всех классов ЛП [15]. Более того, в 2004 г. FDA опубликовало специальное предупреждение, касающееся повышенного риска суицида у детей и взрослых

⁵ Депрессивный эпизод, Рекуррентное депрессивное расстройство. Клинические рекомендации. Минздрав России; 2024.

в возрасте до 24 лет на фоне приема СИОЗС, ИОЗСН и атипичных антидепрессантов⁶. Такие же предупреждения содержатся в инструкциях по медицинскому применению для ЛП указанных групп и в Российской Федерации.

Для сравнения, в период 2017–2023 гг. в базу FAERS о суицидах на фоне приема антидепрессантов, по данным A.R. Eugene (2024) [16], для всех зарегистрированных антидепрессантов поступило более 4 тыс. сообщений. Было продемонстрировано, что повышенный риск суицида в сравнении с флуоксетином был установлен для венлафаксина (ROR 1,33, 95% ДИ: 1,11–1,61), эсциталопрама (ROR 1,48, 95% ДИ: 1,21–1,80), миртазапина (ROR 1,92, 95% ДИ: 1,57–2,35) и вортиоксетина (ROR 1,98, 95% ДИ: 1,60–2,45). В исследовании W.L. Xie и соавт. (2025), рассматривавшего 20 ЛП — лидеров по частоте сообщений о появлении суицидальных мыслей или самоповреждений на фоне их приема (всего таких сообщений в период 2014–2023 гг. в FAERS было направлено более 148 тыс.), флуоксетин занял 5-е место после алпразолама, золпидема, амфетамина и кветиапина [17].

Частота репортирования НР, относящихся к нарушениям со стороны сердца, была крайне низкой ($n=25$). Статистически значимые риски сердечно-сосудистых событий в связи с приемом антидепрессантов обнаружены только для атипичного антидепрессанта вортиоксетина (ROR 4,8, 95% ДИ: 1,6–14,5, $p<0,01$), при применении которого выявлены 4 случая НР: аритмия, инфаркт, тахикардия, сердечно-сосудистая патология (все репортированы компанией-производителем). Сопоставимые результаты были получены при анализе данных FAERS: за период 2004–2023 гг. поступило 401 сообщение о НР, относящихся к системно-органному классу «нарушения со стороны сердца», а статистически значимая взаимосвязь с приемом антидепрессантов отсутствовала (ROR 0,59, 95% ДИ: 0,53–0,65) [18]. В другом исследовании было показано, что в 2012–2022 гг. в базе данных FAERS было идентифицировано 132 сообщения о развитии стрессовой кардиомиопатии на фоне приема СИОЗС/ИОЗСН, а статистически значимая связь установлена только с приемом венлафаксина (48%) (информационный компонент шкалы соотношения (ratio-scale information component, RSIC) 2,54, 95% ДИ: 2,06–3,04) и флуоксетина (27%) (RSIC 3,20, 95% ДИ: 2,31–4,47) [19].

В то же время результаты исследования с использованием данных RWD/RWE (real-world evidence data / real-world evidence), проведенного M. Aakjaer и соавт. (2022), в рамках которого по уникальному идентификационному номеру пациента были отслежены все случаи обращения за медицинской помощью пациентов, получавших циталопрам, эсциталопрам, сертралин, венлафаксин, дулоксетин, пароксетин, флуоксетин и флувоксамин, выявили взаимосвязь возникновения сердечно-сосудистых событий с применением некоторых антидепрессантов [20]. В исследование было включено 969,6 тыс. пациентов (суммарно оценена 461 тыс. пациенто-лет), средний возраст составил $52,7\pm 20,7$ года. Было показано, что наиболее частыми НР были переломы костей, ишемический инсульт, аритмия, сердечная недостаточность и инфаркт миокарда с частотой возникновения 186 (95% ДИ: 181–190), 77,0 (95% ДИ: 74,4–79,6), 48,1 (95% ДИ: 46,1–50,2), 40,9 (95% ДИ: 39,1–42,8) и 37,1 (95% ДИ: 35,4–39,0) случая на 10 000 человеко-лет соответственно. При этом из всех сердечно-сосудистых событий статистически значимая связь «ЛП–НР» была продемонстрирована для пар «эсциталопрам–кардиомиопатия» (отношение рисков (hazard ratio, HR) 1,61, 95% ДИ: 1,02–2,51), «эсциталопрам — геморрагический инсульт» (HR 1,28, 95% ДИ: 1,02–1,62), «флуоксетин — желудочковая аритмия» (HR 2,11, 95% ДИ: 1,04–4,29), «пароксетин–кардиомиопатия» (HR 1,93, 95% ДИ: 1,03–3,64), «сертралин — сердечная недостаточность» (HR 1,20, 95% ДИ: 1,03–1,40), «венлафаксин–аритмия» (OR 1,43, 95% ДИ: 1,17–1,75), «циталопрам — остановка сердца» (HR 1,46, 95% ДИ: 1,02–2,09) и «циталопрам — ишемический инсульт» (HR 1,11, 95% ДИ: 1,03–1,19).

Главным недостатком системы спонтанных сообщений является низкая частота репортирования и отсутствие сведений о количестве пациентов, принимавших рассматриваемый ЛП, что не позволяет оценить частоту отдельных НР [9–13]. Для повышения эффективности пострегистрационного фармаконадзора и своевременности обнаружения сигналов целесообразно проведение активного фармаконадзора с использованием эпидемиологических методов. Исследования с использованием данных реальной клинической практики, согласно имеющемуся опыту их проведения, позволяют более эффективно собирать сведения о рисках

⁶ Suicidality in children and adolescents being treated with antidepressant medications. FDA; 2018. <https://www.fda.gov/drugs/postmarket-drug-safety-information-patients-and-providers/suicidality-children-and-adolescents-being-treated-antidepressant-medications>

НР, ранее не выявляемых при использовании традиционных методов сбора данных о безопасности ЛП [9, 21–23].

ВЫВОДЫ

1. В период 2019–2024 гг. количество спонтанных сообщений о случаях НР на фоне применения антидепрессантов в Российской Федерации увеличилось, но общий уровень репортирования остался низким.

2. Получены данные о статистически значимой взаимосвязи между применением трициклического антидепрессанта амитриптилина и развитием НР системно-органный класса «нарушения со стороны нервной системы», а также между применением атипичных антидепрессантов венлафаксина и дулоксетина и нарушениями со стороны иммунной системы, что соответствует профилю безопасности препаратов в инструкциях по медицинскому применению.

Установление взаимосвязи между приемом атипичных антидепрессантов и аллергическими реакциями требует дальнейшего наблюдения с учетом малого количества поступивших спонтанных сообщений.

3. Все выявленные случаи статистически значимой связи «ЛП–НР» для наиболее широко применяемых в клинической практике СИОЗС и ИОЗСН были ассоциированы с активностью единичных медицинских организаций или фармацевтических компаний в отношении репортирования ограниченного круга НР, что не позволяет сделать вывод о профиле безопасности рассмотренных ЛП.

4. Для определения профиля безопасности антидепрессантов, разрешенных к применению в Российской Федерации, целесообразно проведение дальнейших исследований с использованием данных реальной клинической практики.

Литература / References

1. Alrasheed M, Hincapie AL, Guo JJ. Drug expenditure, price, and utilization in the U.S. Medicaid: A trend analysis for SSRI and SNRI antidepressants from 1991 to 2018. *J Ment Health Policy Econ*. 2021;24(1):3–11. PMID: 33739932
2. Marasine NR, Sankhi S, Lamichhane R, et al. Use of antidepressants among patients diagnosed with depression: A scoping review. *Bio-med Res Int*. 2021;2021:6699028. <https://doi.org/10.1155/2021/6699028>
3. Brauer R, Alfageh B, Blais JE, et al. Psychotropic medicine consumption in 65 countries and regions, 2008–19: A longitudinal study. *Lancet Psychiatry*. 2021;8(12):1071–82. [https://doi.org/10.1016/s2215-0366\(21\)00292-3](https://doi.org/10.1016/s2215-0366(21)00292-3)
4. GBD 2019 Mental Disorders Collaborators. Global, regional, and national burden of 12 mental disorders in 204 countries and territories, 1990–2019: A systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *Lancet Psychiatry*. 2022;9(2):137–50. [https://doi.org/10.1016/s2215-0366\(21\)00395-3](https://doi.org/10.1016/s2215-0366(21)00395-3)
5. Гомон ЮМ, Колбин АС, Лаврова ВА, Незнанов НГ. Фармакоэпидемиология антидепрессантов в Российской Федерации. *Реальная клиническая практика: данные и доказательства*. 2025;5(1):49–58. Gomon YuM, Kolbin AS, Lavrova VA, Neznanov NG. Pharmacoepidemiology of antidepressants in the Russian Federation. *Real-World Data & Evidence*. 2025;5(1):49–58 (In Russ.). <https://doi.org/10.37489/2782-3784-myrdw-068>
6. Lunghi C, Dugas M, Leclerc J, et al. Global prevalence of antidepressant drug utilization in the community: Protocol for a systematic review. *BMJ Open*. 2022;12(5):e062197. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2022-062197>
7. Behlke LM, Lenze EJ, Carney RM. The cardiovascular effects of newer antidepressants in older adults and those with or at high risk for cardiovascular diseases. *CNS Drugs*. 2020;34(11):1133–47. <https://doi.org/10.1007/s40263-020-00763-z>
8. Zhou X, Teng T, Zhang Y, et al. Comparative efficacy and acceptability of antidepressants, psychotherapies, and their combination for acute treatment of children and adolescents with depressive disorder: A systematic review and network meta-analysis. *Lancet Psychiatry*. 2020;7(7):581–601. [https://doi.org/10.1016/s2215-0366\(20\)30137-1](https://doi.org/10.1016/s2215-0366(20)30137-1)
9. Aakjær M, De Bruin ML, Kulahci M, Andersen M. Surveillance of Antidepressant Safety (SADS): Active signal detection of serious medical events following SSRI and SNRI initiation using big healthcare data. *Drug Saf*. 2021;44(11):1215–30. <https://doi.org/10.1007/s40264-021-01110-x>
10. Колбин АС, Зырянов СК, Белоусов ДЮ, ред. *Фармаконадзор*. М.: ОКИ, Буки Веди; 2025. Kolbin AS, Zyryanov SK, Belousov DYU, eds. *Pharmacovigilance*. Moscow: OKI, Buki Vedi; 2025 (In Russ.).
11. Zhao Y, Zhang Y, Yang L, et al. Safety profile of selective serotonin reuptake inhibitors in real-world settings: A pharmacovigilance study based on FDA Adverse Event Reporting System. *Ann Pharmacother*. 2024;58(11):1105–16. <https://doi.org/10.1177/10600280241231116>
12. Li J, Zhong R, Guo Y, Zhang F. Eye disorders associated with selective serotonin reuptake inhibitors: A real-world disproportionality analysis of FDA Adverse Event Reporting System. *Expert Opin Drug Saf*. 2025;24(7):853–63. <https://doi.org/10.1080/14740338.2024.2385497>
13. Novella A, Elli C, Pasina L. Selective serotonin reuptake inhibitors and risk of serotonin syndrome as consequence of drug-drug interactions: Analysis of the FDA Adverse Event Reporting System (FAERS). *Med Princ Pract*. 2025;25:1–12. <https://doi.org/10.1159/000546109>
14. Elli C, Novella A, Pasina L. Serotonin syndrome: A pharmacovigilance comparative study of drugs affecting serotonin levels. *Eur J Clin Pharmacol*. 2024;80(2):231–7. <https://doi.org/10.1007/s00228-023-03596-z>
15. Fusaroli M, Pelletti G, Giunchi V, et al. Deliberate self-poisoning: Real-time characterization of suicidal habits and toxidromes in the Food and Drug Administration adverse event reporting system. *Drug Saf*. 2023;46(3):283–95. <https://doi.org/10.1007/s40264-022-01269-x>
16. Eugene AR. Country-specific psychopharmacological risk of reporting suicidality comparing 38 antidepressants and lithium from the FDA Adverse Event Reporting System, 2017–2023. *Front Psychiatry*. 2024;15:1442490. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2024.1442490>
17. Xie WL, Xiang DC, Li YY, et al. An exploratory study evaluating the 20 medications most commonly associated with suicidal ideation and self-injurious behavior in the FAERS database. *BMC Pharmacol Toxicol*. 2025;26(1):24. <https://doi.org/10.1186/s40360-025-00858-7>
18. Wang Z, Lu H, Li Y, et al. Exploring the correlation between cardiovascular adverse events and antidepressant use: A retrospective pharmacovigilance analysis based on the FDA Adverse Event Reporting System database. *J Affect Disord*. 2024;367:96–108. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2024.08.161>

19. Tan B, Chen L, Yan S, et al. Risk of stress cardiomyopathy associated with selective serotonin reuptake inhibitors and serotonin and nor-epinephrine reuptake inhibitors: A real-world pharmacovigilance analysis. *Sci Rep.* 2024;14(1):15167.
<https://doi.org/10.1038/s41598-024-66155-1>
20. Aakjaer M, Werther SK, De Bruin ML, Andersen M. Serious arrhythmia in initiators of citalopram, escitalopram, and other selective serotonin reuptake inhibitors: A population-based cohort study in older adults. *Clin Transl Sci.* 2022;15(9):2105–15.
<https://doi.org/10.1111/cts.13319>
21. Jiao XF, Pu L, Lan S, et al. Adverse drug reaction signal detection methods in spontaneous reporting system: A systematic review. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2024;33(3):e5768.
<https://doi.org/10.1002/pds.5768>
22. Costa C, Abeijon P, Rodrigues DA, et al. Factors associated with underreporting of adverse drug reactions by patients: A systematic review. *Int J Clin Pharm.* 2023;45(6):1349–58.
<https://doi.org/10.1007/s11096-023-01592-y>
23. Jiao XF, Zhang Z, Gong L, et al. The quantity, reliability, transparency, reporting, and interpretation of pharmacovigilance signal detection studies in pregnancy: A meta-epidemiological study. *Eur J Clin Pharmacol.* 2025;81(2):309–19.
<https://doi.org/10.1007/s00228-024-03790-7>

Дополнительная информация. Таблица 3 размещена на сайте журнала «Безопасность и риск фармакотерапии».

<https://doi.org/10.30895/2312-7821-2025-521-tabl3>

Additional information. Table 3 is published on the website of *Safety and Risk of Pharmacotherapy*.

<https://doi.org/10.30895/2312-7821-2025-521-tabl3>

Вклад авторов. Все авторы подтверждают соответствие своего авторства критериям ICMJE. Наибольший вклад распределен следующим образом: Ю.М. Гомон — идея, планирование исследования, статический анализ данных, написание и редактирование текста рукописи; В.А. Лаврова — статический анализ данных, написание и редактирование текста рукописи; А.С. Колбин и Н.Г. Незнанов — редактирование текста рукописи, формулировка выводов, утверждение окончательной версии рукописи для публикации; К.В. Горелов — планирование исследования, сбор материала; Ф.М. Султанова — написание отдельных разделов рукописи.

Authors' contributions. All the authors confirm that they meet the ICMJE criteria for authorship. The most significant contributions were as follows. Yulia M. Gomon conceptualised the idea, planned, calculated, drafted and edited the manuscript text. Victoria A. Lavrova performed calculations, drafted and edited the manuscript text. Alexey S. Kolbin and Nikolay G. Neznanov edited the manuscript text, formalised conclusions, and approved the manuscript text. Kirill V. Gorelov planned the research and collected the materials. Flora M. Sultanova drafted individual sections of a manuscript.

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

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

ОБ АВТОРАХ / AUTHORS

Гомон Юлия Михайловна, д-р мед. наук

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7704-9900>

Лаврова Виктория Анатольевна, канд. мед. наук

ORCID: <https://orcid.org/0009-0004-5852-1519>

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

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1919-2909>

Горелов Кирилл Витальевич

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5751-3347>

Незнанов Николай Григорьевич, д-р мед. наук, профессор

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5618-4206>

Султанова Флора Миргалимовна

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1626-6025>

Yulia M. Gomon, Dr. Sci. (Med.)

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7704-9900>

Viktoria A. Lavrova, Cand. Sci. (Med.)

ORCID: <https://orcid.org/0009-0004-5852-1519>

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

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1919-2909>

Kirill V. Gorelov

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5751-3347>

Nikolay G. Neznanov, Dr. Sci. (Med.), Professor

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5618-4206>

Flora M. Sultanova

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1626-6025>

Поступила 15.07.2025

После доработки 06.08.2025

Принята к публикации 11.09.2025

Online first 25.09.2025

Received 15 July 2025

Revised 6 August 2025

Accepted 11 September 2025

Online first 25 September 2025

УДК 615.065:615.214:616.895.8

<https://doi.org/10.30895/2312-7821-2025-517>

Обзор | Review



Фармакогенетические биомаркеры сиалореи, вызванной приемом клозапина: систематический обзор

А.Г. Кирова¹ , Ю.С. Беллевич¹ , Д.Н. Сосин^{1,2,✉} , С.Н. Мосолов^{1,3} , Д.А. Сычев^{1,2}

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

² Государственный научный центр Российской Федерации
Федеральное государственное бюджетное учреждение науки
«Российский научный центр хирургии имени академика Б.В. Петровского»,
Абрикосовский пер., д. 2 корп. 1, Москва, 119435, Российская Федерация

³ Московский научно-исследовательский институт психиатрии — филиал Национального медицинского исследовательского центра психиатрии и наркологии имени В.П. Сербского, ул. Потешная, д. 3, Москва, 107076, Российская Федерация

✉ Сосин Дмитрий Николаевич sosin.dmitriy@gmail.com

РЕЗЮМЕ

ВВЕДЕНИЕ. Клозапин эффективен при лечении пациентов с терапевтической резистентностью при шизофрении, но его применение может сопровождаться развитием нежелательных реакций, в частности клозапин-индуцированной сиалореей (КИС). Данные о механизме развития КИС ограничены. Выделение фармакогенетических предикторов КИС позволит оценить вероятность возникновения осложнений до назначения терапии, а также уточнить отдельные звенья патогенетического механизма данной нежелательной реакции.

ЦЕЛЬ. Выявление фармакогенетических предикторов клозапин-индуцированной сиалореи при помощи систематического анализа данных литературы.

ОБСУЖДЕНИЕ. Поиск исследований проводили независимо два соавтора по базам PubMed, Google Scholar, GeneCads, PharmGKB. В общей сложности было найдено 6 исследований, в которых рассматривалось 17 генов-кандидатов. Ассоциация с КИС была выявлена для генов *ADRA2A*, *DRD4*. Полиморфизм rs1800544 гена *ADRA2A* регулирует экспрессию адренорецептора альфа 2A типа (*ADRA2A*). При этом α2-адренорецепторы участвуют в регуляции секреции слюны, а антагонистическое действие клозапина на них приводит к возникновению КИС. Носительство полиморфизма 120-bp *DRD4* приводит к снижению уровня экспрессии дофаминового рецептора 4-го типа (*DRD4*). Это, в свою очередь, может вызвать развитие КИС за счет повышения степени блокады рецептора клозапином. Однако полученные данные противоречат результатам ряда других исследований. Возможным объяснением данного несоответствия является анализ различных полиморфизмов в указанных работах. Кроме того, проанализированные исследования имели ряд методологических ограничений.

ВЫВОДЫ. Проведенный систематический обзор литературы позволил определить фармакогенетические предикторы КИС. Но для уточнения полученных ассоциаций и разработки фармакогенетической панели с высокой прогностической точностью в отношении КИС необходимо проведение крупных мультицентровых исследований, использующих строгий проспективный дизайн с учетом выявленных ограничений.

РЕГИСТРАЦИЯ. Протокол систематического обзора зарегистрирован в международном проспективном реестре систематических обзоров (PROSPERO), регистрационный номер CRD420251089235.

© А.Г. Кирова, Ю.С. Беллевич, Д.Н. Сосин, С.Н. Мосолов, Д.А. Сычев, 2025

Ключевые слова: фармакогенетика; клозапин; антипсихотики; шизофрения; терапевтическая резистентность при шизофрении; сialорея; нежелательные реакции; полиморфизмы генов; фармакогенетическое тестирование; систематический обзор

Для цитирования: Кирова А.Г., Беллевич Ю.С., Сосин Д.Н., Мосолов С.Н., Сычев Д.А. Фармакогенетические биомаркеры сialореи, вызванной приемом клозапина: систематический обзор. *Безопасность и риск фармакотерапии*. 2025;13(4):382–393. <https://doi.org/10.30895/2312-7821-2025-517>

Финансирование. Данная работа выполнена при финансовой поддержке Министерства здравоохранения Российской Федерации, тематика государственного задания «Разработка фармакогенетической тест-системы для повышения эффективности и безопасности фармакотерапии пациентов кардиологического и психиатрического профилей» (ЕГИСУ НИОКТР № 124021200054-3).

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

Pharmacogenetic Biomarkers of Clozapine-Induced Sialorrhoea: A Systematic Review

Anastasia G. Kirova¹ , Yuri S. Bellevich¹ , Dmitriy N. Sosin^{1,2,✉} , Sergey N. Mosolov^{1,3} ,
Dmitry A. Sychev^{1,2} 

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

² Russian Research Center of Surgery Named after Academician B.V. Petrovsky,
2/1 Abrikosovsky Lane, Moscow 119435, Russian Federation

³ Moscow Research Institute of Psychiatry – branch of the Serbsky National Medical Research Centre for Psychiatry and Narcology,
3 Poteshnaya St., Moscow 107076, Russian Federation

✉ Dmitriy N. Sosin sosin.dmitriy@gmail.com

ABSTRACT

INTRODUCTION. Despite the proven clozapine effectiveness in patients with treatment-resistant schizophrenia, its use can cause adverse drug reactions, including clozapine-induced sialorrhoea (CIS). Data on CIS pathogenesis are limited. Identifying CIS pharmacogenetic predictors will make it possible to both predict adverse drug reactions prior to therapy and specify individual pathogenetic elements.

AIM. This review aimed to identify CIS predictors using systematic analysis of literature data.

DISCUSSION. Research was conducted independently by two co-authors using PubMed, Google Scholar, GeneCads, and PharmGKB databases. A total of six (6) studies were selected that examined 17 candidate genes. The *ADRA2A* and *DRD4* genes were associated with CIS. Polymorphism rs1800544 of *ADRA2A* gene regulates the expression of alpha-2A adrenoreceptor (*ADRA2A*). Alpha-2-adrenoreceptors regulate salivation, thus clozapine antagonistic effect causes CIS. Polymorphism of 120-bp *DRD4* will reduce expression of type 4 dopamine receptor (*DRD4*). In turn, this may result in CIS as clozapine increases the receptor blockade. However, the results contradicted other studies, presumably due to assessment of different polymorphisms in the above studies. Moreover, the analysed studies had a number of methodological limitations.

CONCLUSIONS. The performed systematic review made it possible to identify CIS pharmacogenetic predictors. However, large multicenter studies using a strong prospective design and considering these limitations are required in order to develop a pharmacogenetic panel with high predictive accuracy for CIS.

REGISTRATION. This systematic review protocol is included in the national systematic review register (PROSPERO), Registry No. CRD420251089235.

Keywords: pharmacogenetics; clozapine; schizophrenia; treatment resistant schizophrenia; sialorrhoea; adverse drug reaction; genetic polymorphisms; pharmacogenomic testing; systematic review

For citation: Kirova A.G., Bellevich Yu.S., Sosin D.N., Mosolov S.N., Sychev D.A. Pharmacogenetic biomarkers of clozapine-induced sialorrhoea: A systematic review. *Safety and Risk of Pharmacotherapy*. 2025;13(4):382–393. <https://doi.org/10.30895/2312-7821-2025-517>

Funding. This study was financially supported by the Ministry of Health of the Russian Federation under state assignment “Development of pharmacogenetic test systems to improve the efficacy and safety of pharmacotherapy in cardiology and psychiatry patients” (Unified National Information System for Research, Development and Civil Engineering No. 124021200054-3).

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

ВВЕДЕНИЕ

Распространенность шизофрении составляет около 1% среди всего мирового населения [1]. Развитие современной психофармакотерапии позволило вывести лечение этого заболевания на новый уровень: помимо позитивных симптомов (таких, как бред, галлюцинации и другие), появилась возможность купировать негативные нарушения (например, эмоционально-волевые нарушения), кроме того, значительно повысился профиль безопасности лекарственных средств [2]. Несмотря на это, примерно 30% пациентов не отвечают на терапию антипсихотическими препаратами, то есть имеют терапевтическую резистентность при шизофрении (ТРШ) [3, 4]. Единственным антипсихотиком, эффективным при ТРШ, является клозапин [3, 5]. Он купирует позитивные симптомы шизофрении, снижает суицидальный риск, а его долгосрочный прием связан с улучшением прогноза пациентов с ТРШ [6–9]. При этом клозапин обладает достаточно широким спектром нежелательных реакций (НР), основные: агранулоцитоз, миокардиты/кардиомиопатии, судороги, метаболические нарушения, запоры, седация, а также сialorrhoea [10, 11].

Сialorrhoea является одной из самых часто встречающихся НР при применении клозапина [12, 13], этот препарат значительно чаще других антипсихотиков вызывает повышенное слюноотечение [14, 15]. Фармакоэпидемиологические данные свидетельствуют о том, что клозапин-индуцированная сialorrhoea (КИС) в той или иной степени развивается у 91,8% пациентов [14], чаще на ранних этапах лечения, и может сохраняться длительное время. Сialorrhoea значительно повышает риск аспирационной пневмонии [16, 17], которая является ведущей причиной смерти у пациентов, получающих лечение клозапином [18].

Точный механизм развития КИС остается неясным. Основная гипотеза патофизиологического механизма ее развития — селектив-

ная стимуляция клозапином мускариновых рецепторов слюнных желез [19, 20]. На клетках слюнных желез экспрессируются мускариновые рецепторы 1-го типа (M1) и 3-го типа (M3), при этом за регуляцию слюноотделения отвечает преимущественно M3 рецептор [21]. Клозапин и его метаболит *N*-десметилклозапин известны как частичные агонисты мускариновых рецепторов [22]. В проведенном в 2020 г. исследовании показано, что именно высокие концентрации *N*-десметилклозапина в сыворотке крови ассоциированы с риском развития КИС [23]. *In vitro* показано, что *N*-десметилклозапин, в отличие от клозапина, индуцирует изменение потока кальция в клетках слюнных желез, а атропин ингибирует этот эффект [23].

В настоящее время активно ведутся фармакогенетические исследования, позволяющие повышать безопасность и эффективность фармакотерапии на основании анализа генома пациента [24]. Успехи достигнуты в общей медицине и кардиологии. В области психиатрии данные пока ограничены, имеющиеся рекомендации предписывают фармакогенетическое тестирование проблемным группам пациентов, в том числе пациентам с терапевтической резистентностью при психических нарушениях [25, 26]. Клозапин является перспективным кандидатом для фармакогенетического тестирования, поскольку препарат эффективен при терапевтической резистентности у пациентов с шизофренией, но его применение ограничено возможным развитием серьезных НР [27]. Выделение отдельными научными группами и последующая систематизация результатов исследований, направленных на поиск фармакогенетических биомаркеров КИС, будет способствовать уточнению механизма развития этой НР, что позволит проводить ее коррекцию на более раннем этапе.

Цель работы — выявление фармакогенетических предикторов клозапин-индуцированной сialorrhoea при помощи систематического анализа данных литературы.

Для подготовки обзора был использован алгоритм согласно рекомендациям PRISMA¹ (рис. 1). Протокол систематического обзора зарегистрирован в международном проспективном реестре систематических обзоров (PROSPERO)², регистрационный номер CRD420251089235, и находится в открытом доступе. Поиск литературы осуществляли независимо два автора (Беллевич Ю.С., Кирова А.Г.). Все разногласия в выборе публикаций решали посредством обсуждения до достижения консенсуса. Если авторы не достигали согласия, они обращались к остальным соавторам (Сосин Д.Н., Мосолов С.Н., Сычев Д.А.).

Поисковые запросы в базах научной информации сформулированы следующим образом: 1) PubMed – “(clozapine OR sialorrhoea) AND (schizophrenia OR pharmacogenetics) AND (polymorphism OR gene)”; Google Scholar – “clozapine”, “sialorrhoea”, “schizophrenia”, “pharmacogenetics”, “polymorphism”, “gene”. Кроме того, осуществляли поиск в специализированных фармакогенетических и генетических базах: GeneCards³

и PharmGKB⁴. Отбор генов-кандидатов осуществляли по ключевому слову “clozapine”. Все гены, найденные по такому запросу, были подробно изучены на предмет участия в развитии КИС. Временные ограничения поиска не устанавливали.

В настоящий обзор литературы включали исследования, удовлетворяющие следующим критериям: 1) исследуемая популяция: пациенты, принимающие клозапин в качестве основной терапии; 2) возраст пациентов от 18 до 65 лет; 3) изучение связи генов и/или их полиморфизмов и развития КИС; 4) работы, опубликованные на русском или английском языках. Не включали в публикации материалы конференций, доклады, тезисы, а также результаты доклинических исследований.

На этапе изучения литературы после удаления дубликатов анализировали аннотации публикаций для отбора работ, соответствующих критериям включения. Затем анализировали полные тексты отобранных работ. В последую-

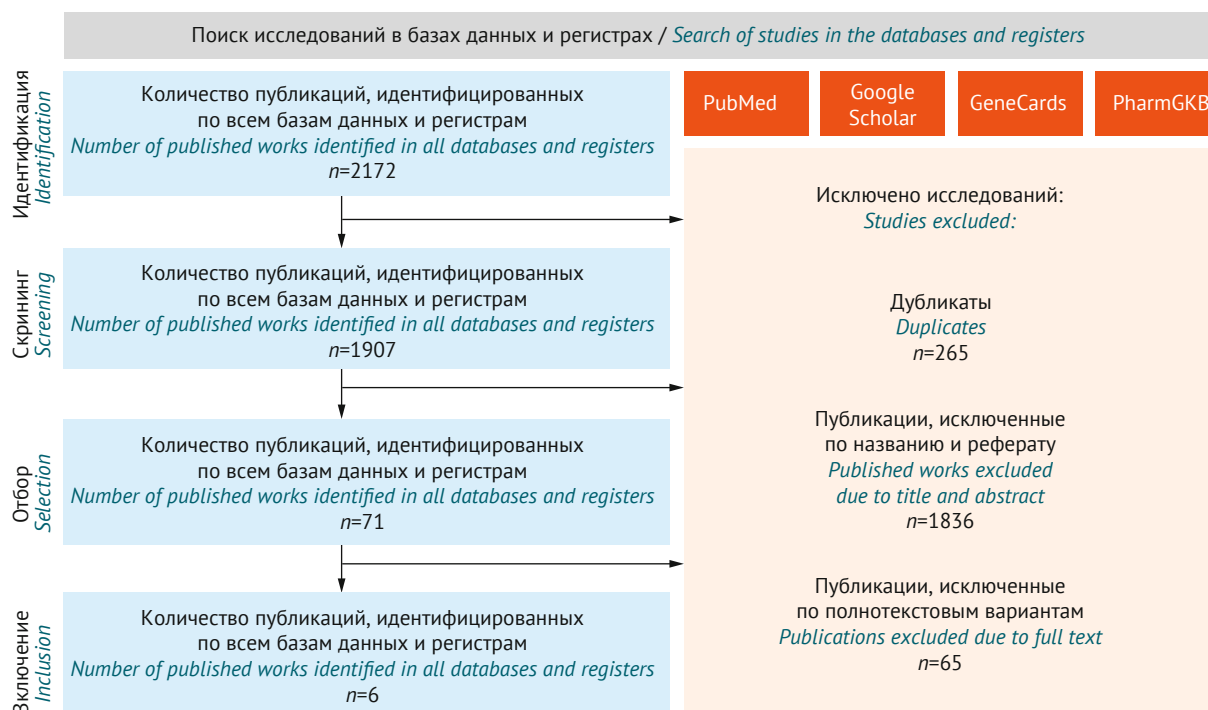


Рисунок подготовлен авторами / The figure is prepared by the authors

Рис. 1. Блок-схема поиска и отбора публикаций для включения в обзор данных литературы

Fig. 1. Flowchart of publication search for inclusion in a literature review

¹ <https://www.prisma-statement.org/prisma-2020>

² <https://www.crd.york.ac.uk/PROSPERO/home>

³ <https://www.genecards.org/> (авторизованный доступ)

⁴ <https://www.pharmgkb.org/> (авторизованный доступ)

щем авторы изучали списки литературы данных работ для поиска публикаций, потенциально подходящих для включения в настоящий обзор литературы (метод «снежного кома», англ. snowball).

Из отобранных публикаций извлекали следующие данные: цель и дизайн исследования, характеристика выборки, диагноз, терапия, специфика КИС, изучаемые полиморфизмы генов, статистическая значимость полученных ассоциаций (*p*-значения). Критическую оценку ассоциаций систематических ошибок и риска смещения, а также метаанализ не проводили из-за ограниченного количества доступных работ. Проанализированные данные сгруппированы по отдельным исследованиям в связи с малочисленностью включенных работ.

РЕЗУЛЬТАТЫ

В настоящий обзор литературы включено 6 публикаций (табл. 1).

S. Tsai и соавт. [28] в 2001 г. выполнили исследование на популяции китайцев хань ($n=97$), проспективное наблюдение за пациентами осуществляли в течение не менее 8 (в среднем $51,3\pm 39,5$) недель. В исследование включались пациенты с ТРШ, которых переводили на терапию клозапином. Некоторым ограничением является тот факт, что авторы не указали критерии выделения пациентов в группу ТРШ. Помимо сIALОРЕИ, авторы оценивали эффективность клозапина, а также ассоциацию с шизофренией полиморфизма rs1800544 гена *ADRA2A* (в дизайне исследования предусмотрена группа здоровых добровольцев для сравнения).

Доза клозапина варьировалась от 50 до 700 мг/сут (в среднем 276 ± 104 мг/сут). При этом авторы в явном виде не указывали, что использовали клозапин в режиме монотерапии. Однако в статье нет данных о сопутствующей терапии, в связи с чем можно сделать предположение о том, что пациенты в период исследования принимали только клозапин. Наличие сIALОРЕИ оценивали при помощи шкалы UKU (Udvald for Kliniske Undersogelser Scale), в которой использовался только подпункт «гиперсаливация». В результате у 35 пациентов развилась КИС, у 48 — нет.

Ученые исследовали связь биаллельного полиморфизма в промоторной области *ADRA2A* (ген адренорецептора альфа 2A типа). В связи с тем что во время проведения исследования еще не были введены современные номенклатуры, в частности dbSNP (database of Single Nu-

cleotide Polymorphisms), авторы использовали методику обозначения участка гена согласно S. Lario и соавт. (1997) [29]. В результате анализа мы установили, что авторы изучали связь полиморфизма *C-1291G* (rs1800544) с КИС. В данном исследовании связь rs1800544 с КИС не подтверждена.

A. Rajkumar и соавт. в 2012 и 2013 гг. провели два исследования [30, 31], выполненные на популяции индийцев ($n=101$). В обеих публикациях представлены идентичные характеристики пациентов, что косвенно указывает на то, что исследования проведены на одной клинической выборке. Дизайн в обоих случаях представлен исследованием с поперечным дизайном по типу «случай–контроль». Включались пациенты с шизофренией согласно критериям Диагностического и статистического руководства по психическим расстройствам Американской ассоциации психиатров (DSM IV-TR), которые принимали клозапин не менее 12 недель. Отмечено, что назначение клозапина осуществлялось при соблюдении критериев ТРШ. Авторы не указывают в явном виде, что пациенты принимали клозапин в режиме монотерапии, однако в публикациях отсутствуют данные о сопутствующей терапии, что косвенно указывает на монотерапию. Средняя доза клозапина составляла $340,84\pm 119,04$ мг/сут (диапазон доз от 100 до 650 мг/сут).

Оценка безопасности осуществлялась клинически: авторы собирали жалобы пациентов, их близких, а также ретроспективно оценивали медицинскую документацию. Помимо сIALОРЕИ, оценивались также другие параметры безопасности и эффективности клозапина, которые мы не рассматриваем в рамках настоящего обзора литературы.

В работе 2012 г. [30] изучались два полиморфизма гена *HTR3A* (рецептор серотонина 3A типа), rs1062613 и rs2276302, а в работе 2013 г. [31] — четыре полиморфизма гена *CYP1A2* (цитохром P450 1A2): rs2069514, rs35694136, rs2069526, rs762551. В результате не выявлено ассоциации изучаемых полиморфизмов с КИС.

Работа V. Rajagopal и соавт. (2014) [32] проведена также на популяции южных индийцев ($n=95$). Ключевые характеристики пациентов совпадают с таковыми для двух описанных ранее исследований [30, 31]. Соответственно дизайн, режим назначения клозапина, длительность его применения, методы оценки безопасности также идентичны предыдущим исследованиям. При этом авторы сконцентрировали

Таблица 1. Исследования фармакогенетических биомаркеров клозапин-индуцированной сialorrhoeи
Table 1. Research of CIS pharmacogenetic biomarkers

Источник Source	Страна Country	Дизайн (раз- мер выборки) Study design (sample size)	Нозология Nosology	Выделение группы ТРШ Selection of treatment resistant schizophrenia	Монотерапия клозапином Monotherapy with clozapine	Доза клозапина, мг/сут Clozapine dosage, mg/day	Ген и полиморфизм Gene and its polymorphism	Связь с сialorrhoeей Association with sialorrhoea	Метод оценки сialorrhoeи Method for sialorrhoea assessment
Tsai S, et al., 2000 [28]	Тайвань Taiwan	Проспектив- ный, случай- контроль (n=35, контроль = 48) Prospective case-control (n=35, con- trol=48)	Шизофрениче- ские расстройства (DSM-IV) Schizophrenic disorders (DSM-IV)	Да Yes	Да (с поправкой) Yes (adjusted)	276±104	Биаллельный по- лиморфизм в про- моторной области ADRA2A (C-1291G, rs1800544) Biallelic poly- morphism in the ADRA2A promoter region (C-1291G, rs1800544)	Нет ассоциации Not associated	Шкала UKU Udvalg for Kliniske Undersogelser Scale (UKU)
Rajkumar A, et al., 2012 [30]	Индия India	Поперечный, случай- контроль (n=101) Cross-sectional, case-control (n=101)	Шизофрения DSM IV-TR) Schizophrenia (DSM IV-TR)	Да Yes	Нет упомина- ний Not mentioned	340,84±119,04	HTR3A rs1062613, rs2276302	Нет ассоциации Not associated	Клинически (жало- бы пациента и/или его близких, записи в медицинской документации) Clinically (patient complaints and/or reports from relatives, medical records)
Rajkumar A, et al., 2013 [31]	Индия India	Поперечный, случай- контроль (n=101) Cross-sectional, case-control (n=101)	Шизофрения (DSM IV-TR) Schizophrenia (DSM IV-TR)	Да Yes	Нет упомина- ний Not mentioned	340,84±119,04	CYP1A2 rs2069514, rs35694136, rs2069526, rs762551	Нет ассоциации Not associated	Клинически (жало- бы пациента и/или его близких, записи в медицинской документации) Clinical (patient and/ or relative complaints, medical records)
Rajagopal V, et al., 2014 [32]	Индия India	Поперечный (n=95) Cross-sectional (n=95)	Шизофрения (DSM IV-TR) Schizophrenia (DSM IV-TR)	Да Yes	Нет упомина- ний Not mentioned	358,8±110,28	DRD4 120-bp тандемная дупли- кация в промотор- ной области гена DRD4 120-bp tan- dem duplication in the gene promoter region	Есть ассоциация (OR 2,95, 95% ДИ: 1,51–5,75); p=0,0006) Associated (OR 2.95, 95% CI: 1.51–5.75); p=0.0006)	Клинически (жало- бы пациента и/или его близких) Clinical (patient and/ or relative com- plaints)

Продолжение таблицы 2
Table 2 (continued)

Источник Source	Страна Country	Дизайн (раз- мер выборки) Study design (sample size)	Нозология Nosology	Выделение группы ТРШ Selection of treatment resistant schizophrenia	Монотерапия клозапином Monotherapy with clozapine	Доза клозапина, мг/сут Clozapine dosage, mg/day	Ген и полиморфизм Gene and its polymorphism	Связь с сialореей Association with sialorrhoea	Метод оценки сialореи Method for sialorrhoea assessment
Solismaa A, et al., 2014 [33]	Финляндия Finland	Поперечный (n=237) Cross-sectional (n=237)	Шизофрения, шизоаффективное расстройство, дру- гие неорганические неаффективные психозы (МКБ-10) Schizophrenia, schizoaffective disorder and other non-or- ganic non-affective psychoses (ICD-10)	Нет No	Да, у части выборки (n=155) Yes, in a subset of the sample (n=155)	403±152	CHRM1 rs2507821, rs542269, rs2075748 CHRM3 rs4620530, rs6429157, rs6690809 CLOCK rs1801260, rs3749474, rs4580704, rs6850524 ADRA2A rs1800544	Нет ассоциации Not associated Нет ассоциации Not associated Нет ассоциации Not associated Есть ассоциация (OR 2,13, 95% ДИ: 1,17–3,88; p=0,029) Associated (OR 2.13, 95% CI: 1.17– 3.88; p=0.029)	Шкала LUNTERS Liverpool University Neuroleptic Side-Ef- fect Rating Scale (LUNTERS)
Puloakka H, et al., 2024 [34]	Финляндия Finland	Поперечный (n=237) Cross-sectional (n=237)	Шизофрения, шизоаффективное расстройство, дру- гие неорганические неаффективные психозы (МКБ-10) Schizophrenia, schizoaffective disorder, and other non-or- ganic non-affective psychoses (ICD-10)	Нет No	Да, у части выборки (n=155) Yes, in a subset of the sample (n=155)	403±152	VIP, ERBB1, ERBB2, ERBB4, GRK2, GRK5, CHRM1, CHRM3, CHRM4, IP3, NK1, NTS, ADRA2A, DRD4	Нет ассоциации Not associated	Шкала LUNTERS Liverpool University Neuroleptic Side-Ef- fect Rating Scale (LUNTERS)

Таблица составлена авторами / The table is prepared by the authors

Примечание. ТРШ — терапевтическая резистентность при шизофрении; DSM-IV — диагностическое и статистическое руководство по психическим расстройствам IV изд. Американской ассоциации психиатров (1994–2000 гг.); DSM IV-TR — диагностическое и статистическое руководство по психическим расстройствам IV изд. Американской ассоциации психиатров (с 2000 г.); OR — отношение шансов; ДИ — доверительный интервал; МКБ-10 — Международная классификация болезней 10-го пересмотра.

Note. DSM-IV, Diagnostic and statistical manual of mental disorders IV (1994–2000); DSM-IV-TR, Diagnostic and statistical manual of mental disorders IV (2000); OR, odds ratio; CI, confidence interval; ICD-10, International Classification of Diseases, 10th revision.

внимание только на КИС, не рассматривая другие параметры безопасности и эффективность клозапина. В анализ из общего количества пациентов (101 человек) попали только 95, так как у 6 пациентов не хватило генетического материала. Ввиду уменьшения количества пациентов произошло изменение среднесуточной дозы клозапина: в группе пациентов с сialореей она составила $358,8 \pm 110,28$ мг/сут, в группе контроля — $334,5 \pm 124,32$ мг/сут ($p=0,025$).

В настоящем исследовании изучена взаимосвязь полиморфизма 120-bp гена *DRD4* (гена дофаминового рецептора 4 типа) с КИС. Данный полиморфизм является тандемной дупликацией в промоторной области *DRD4*. Установлено, что присутствие в геноме пациента одной длинной аллели (генотип 120/240bp *DRD4*) ассоциировано с повышением развития риска возникновения КИС в 2,95 раза (отношение шансов $OR=2,95$; 95% доверительный интервал (ДИ): 1,51–5,75; уровень значимости $p=0,0006$), а наличие двух длинных аллелей (генотип 240/240bp) — в 8,7 раза.

Исследование A. Solismaa и соавт. (2014) [33] выполнено на европейской популяции ($n=237$). Дизайн исследования поперечный обсервационный с частичным ретроспективным анализом. Включались пациенты с диагнозами шизофрении, шизоаффективного расстройства или другого неорганического и неаффективного психоза (согласно критериям Международной классификации болезней 10-го пересмотра (МКБ-10)). Все пациенты не менее 3 месяцев до включения в исследование получали лечение клозапином, средняя доза 403 ± 152 мг/сут. Авторы не выделяли отдельно пациентов с ТРШ. Клозапин без других антипсихотиков принимали 155 (65,4%) пациентов, оставшиеся 82 (34,6%) пациента — в сочетании с другими антипсихотиками. У 32 пациентов, получавших только клозапин, также был назначен трициклический антидепрессант (амитриптилин или доксепин). Авторы отнесли данных пациентов в группу имеющих КИС, так как данные препараты могут использоваться для купирования КИС. Исходя из описания работы, нельзя сделать вывод, что клозапин принимался в режиме монотерапии (без психофармакологических препаратов из других групп).

Для оценки КИС использовалась шкала LUNSERS (Liverpool University Neuroleptic Side Effect Rating Scale). Авторы оценивали роль

следующих полиморфизмов генов при возникновении КИС: *CHRM1* (ген холинергического рецептора 1 типа) rs2507821, rs542269, rs2075748; *CHRM3* (ген холинергического рецептора 3 типа) rs4620530, rs6429157, rs6690809; *CLOCK* (ген регулятора циркадных ритмов) rs1801260, rs3749474, rs4580704, rs6850524; *ADRA2A* (ген адренорецептора 2A типа) rs1800544.

В результате показана роль полиморфизма rs180054 гена *ADRA2A*: носители генотипа CC имели в два раза более высокий риск возникновения КИС по сравнению с носителями генотипов CG и GG ($OR=2,13$, 95% ДИ: 1,17–3,88, $p=0,013$). Данная ассоциация, полученная на общей выборке, сохранялась на выборке пациентов, принимающих только клозапин ($n=155$, $p=0,044$), однако не подтвердилась на пациентах, принимающих другие антипсихотики, помимо клозапина ($n=82$, $p=0,11$).

Этот коллектив авторов опубликовал результаты другого исследования [34], выполненного в 2024 г. на той же самой выборке пациентов (клинические характеристики выборки идентичны), но анализирующего другие фармакогенетические точки. В работе применялся метод генотипирования с использованием микрочипов, проанализировано 531 983 однонуклеотидных полиморфизма. Однако авторы отобрали 14 генов, которые потенциально могли быть связаны с КИС или сухостью во рту на фоне приема клозапина, и исследовали 9039 полиморфизмов этих генов (в работе не представлен полный список изучаемых полиморфизмов). Изучены полиморфизмы следующих генов: *VIP* (ген вазоактивного интестинального пептида), *ERBB1* (ген рецептора эпидермального фактора роста), *ERBB2* (ген *erb-b2* рецептора тирозинкиназы 2-го типа), *ERBB4* (ген *erb-b2* рецептора тирозинкиназы 4-го типа), *GRK2* (ген рецепторной киназы 2, связанной с G-белком), *GRK5* (ген рецепторной киназы 5, связанной с G-белком), *CHRM1*, *CHRM3*, *CHRM4* (ген холинергического рецептора 4-го типа), *IP3 γ* , *NK1* (ген гомеобоксного транскрипционного фактора NK1), *NTS* (ген нейротензина), *ADRA2A*, *DRD4*. Ни один из изучаемых однонуклеотидных полиморфизмов не показал ассоциации с КИС.

ОБСУЖДЕНИЕ

Клозапин выделяется на фоне других атипичных антипсихотиков в связи с его эффективностью при ТРШ, однако его применение

⁵ Инозитол-1,4,5-трифосфат является сигнальной молекулой. В данную систему входит большое количество различных генов, мы не установили, какие именно гены изучали авторы в своей работе [34], поэтому приводим описание в неизмененном виде.

в клинической практике ограничено в связи с возможностью развития серьезных НР [35, 36]. Сialорея при приеме препарата отмечается в 4 раза чаще, чем при применении других антипсихотиков [32]. Механизм развития КИС достаточно сложен и на сегодняшний день до конца не изучен [12].

В результате проведенного систематического обзора данных литературы мы обнаружили сравнительно небольшое количество опубликованных исследований. Из 6 опубликованных работ три исследования проведены на одной выборке пациентов [30–32]; другие два также проведены на одной выборке [33, 34]. Необходимо отметить, что во всех исследованиях авторы изучали генетические панели, связанные с путями реализации механизма действия клозапина (либо фармакокинетические, либо фармакодинамические). Суммарно во всех публикациях на предмет связи с КИС проанализировано 17 генов. Наиболее изученным оказался *ADRA2A*, который оценивали в трех публикациях, при этом два исследования проведены на одной выборке. Отметим, что в этих работах получены противоположные результаты (с поправкой на то, что в работе Н. Puolakka и соавт., 2024 [34], нет указания на конкретные полиморфизмы, которые оценивались авторами).

Ген *DRD4* изучался в двух исследованиях, при этом получены противоположные результаты [32, 34], что вполне вероятно, так как авторы оценивали взаимосвязь различных однонуклеотидных полиморфизмов с КИС.

Гены *CHRM1* и *CHRM3* также изучались в двух работах, проведенных на одной выборке пациентов [33, 34]. Остальные изучаемые гены оценивались в представленных работах однократно.

В результате только для двух генов показана взаимосвязь с КИС: *ADRA2A* и *DRD4*. В первом случае авторы изучали полиморфизм rs1800544, носительство которого ассоциировано с повышением риска КИС. Данный полиморфизм представляет собой трансверсию цитозина на гуанин в положении –1291 промоторной области гена *ADRA2A* [37]. Учитывая, что полиморфизм находится в межгенной области, он не оказывает влияния на структуру белка, однако есть предположение, что он потенциально может регулировать экспрессию адренорецептора альфа 2А типа (*ADRA2A*) [29, 37]. Аднергическая система оказывает модулирующее действие на выработку слюны в человеческом организме, приводя к повышению уровня белка в ней [38]; α2-адренорецепторы, наряду с другими, регулируют се-

крецию слюны, а антагонистическое действие клозапина на них приводит к КИС [39, 40].

Следующим геном, ассоциация с КИС для которого была подтверждена, является *DRD4*. Установлена ассоциация 120-bp тандемной дупликации в промоторной области данного гена с риском развития КИС. Известно, что данная мутация несет в себе функциональную значимость, влияя на экспрессию гена *DRD4* [41]. Более низкий уровень транскрипционной активности, который имеет место у длинного аллеля данного полиморфизма, приводит к снижению уровня экспрессии рецептора дофамина 4-го типа (*DRD4*) [41]. При этом авторы выдвигают гипотезу, что ввиду снижения плотности этих рецепторов у носителей длинного аллеля изучаемого полиморфизма его носители могут иметь более высокий уровень блокады клозапином (по сравнению с носителями коротких аллелей), что, в свою очередь, возможно, приводит к КИС [32].

Включенные в данный обзор литературы исследования имеют ряд существенных ограничений. В первую очередь это касается размеров изучаемых выборок пациентов. Количество пациентов в исследованиях варьировалось от 83 до 237 человек, что является сравнительно многочисленной выборкой для работ в области фармакогенетики. Кроме того, только в одной работе из 6 включенных в анализ авторы использовали проспективный дизайн, в остальных — поперечный, что также несколько повышает вероятность систематической ошибки.

Следующим существенным ограничением является включение в исследования пациентов, принимающих клозапин в сочетании с психотропными препаратами других групп. Известно, что другие психотропные препараты могут как усиливать проявления КИС (палиперидон и др.), так и уменьшать их (амисульприд и др.), что, безусловно, отрицательным образом влияет на чистоту эксперимента и риск систематической ошибки [42–44].

Ограничением является также включение в исследования пациентов нозологических групп, отличных от шизофрении. В частности, не все работы выделяли отдельно пациентов с ТРШ. Это важный аспект, так как пациенты с ТРШ могут иметь существенные биологические отличия, что, в свою очередь, окажет влияние на риск возникновения КИС [45–47].

Кроме того, в работах применялись различные методы оценки выраженности слюнотечения. В трех исследованиях [28, 33, 34] ученые применяли специализированные шкалы,

а в оставшихся трех (выполненных на одной выборке пациентов) [30–32] использовался клинический метод определения НР, который заключался в анализе клинических проявлений по данным самоотчета пациента, его ближайшего окружения и данных медицинской документации. Помимо того что клинический подход в достаточно высокой степени лишен объективности, применение различных оценочных методик приводит к сложности сопоставления результатов исследований при анализе.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Полученные в результате проведенного систематического обзора данные свидетельствуют об участии генов *ADRA2A* и *DRD4* в риске развития КИС. При этом в обоих случаях выдвинуты предположения о генетических механизмах реализации КИС. Несмотря на ряд ограничений во включенных в настоящий обзор исследованиях, полученные результаты имеют важное научное значение и могут быть взяты за основу

при разработке алгоритма для персонализированного подбора клозапина.

Установлено, что носители генотипа *CC* (*rs1800544* гена *ADRA2A*) и носители длинной аллели *DRD4* имеют повышенный риск развития КИС. При выявлении подобных пациентов до назначения клозапина возможно спланировать тактику их ведения в клинической практике: например увеличение частоты оценки КИС, более медленное (чем для пациентов, не имеющих такого фактора риска) титрование дозы клозапина или ее снижение, а также своевременная коррекция КИС.

Для дальнейшего выявления фармакогенетических предикторов КИС необходимо проведение крупных мультицентровых исследований, использующих строгий проспективный дизайн с учетом вышеописанных ограничений. Результаты подобных исследований могут быть положены в основу разработки фармакогенетической панели с высокой прогностической точностью в отношении развития КИС.

Литература / References

- Owen MJ, Sawa A, Mortensen PB. Schizophrenia. *The Lancet*. 2016;388(10039):86–97.
[https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(15\)01121-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(15)01121-6)
- Orzelska-Górka J, Mikulska J, Wiszniewska A, Biata G. New atypical antipsychotics in the treatment of schizophrenia and depression. *Int J Mol Sci*. 2022;23(18):10624.
<https://doi.org/10.3390/ijms231810624>
- Lally J, MacCabe JH. Antipsychotic medication in schizophrenia: A review. *Br Med Bull*. 2015;114(1):169–79.
<https://doi.org/10.1093/bmb/ldv017>
- Мосолов СН, Цукарзи ЭЭ. Психофармакотерапия шизофрении. В кн.: Александровский ЮА, Незнанов НГ, ред. *Психиатрия: национальное руководство*. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2018. С. 299–328. Mosolov SN, Tsukarzi EE. Psychopharmacotherapy of schizophrenia. In: Aleksandrovsky YuA, Neznanov NG, eds. *Psychiatry: National guidelines*. Moscow: GEOTAR-Media; 2018. P. 299–328 (In Russ.).
- Мосолов СН, Цукарзи ЭЭ, Алфимов ПВ. Алгоритмы биологической терапии шизофрении. *Современная терапия психических расстройств*. 2014;(1):27–36. Mosolov SN, Tsukarzi EE, Alfimov PV. Algorithms of biological therapy for schizophrenia. *Current Therapy of Mental Disorders*. 2014;(1):27–36 (In Russ.). EDN: [QEWBKY](https://doi.org/10.1007/s40263-022-00932-2)
- Correll CU, Agid O, Crespo-Facorro B, et al. A Guideline and checklist for initiating and managing clozapine treatment in patients with treatment-resistant schizophrenia. *CNS Drugs*. 2022;36(7):659–79.
<https://doi.org/10.1007/s40263-022-00932-2>
- Mizuno Y, McCutcheon RA, Brugger SP, Howes OD. Heterogeneity and efficacy of antipsychotic treatment for schizophrenia with or without treatment resistance: A meta-analysis. *Neuropsychopharmacology*. 2020;45(4):622–31.
<https://doi.org/10.1038/s41386-019-0577-3>
- Хасанова АК, Коврижных ИВ, Мосолов СН. Антисуицидальный эффект клозапина (алгоритм применения и клинического мониторинга). *Современная терапия психических расстройств*. 2023;(4):48–63. Khasanova AK, Kovrizhnykh IV, Mosolov SN. Antisuiicidal effect of clozapine (prescribing algorithm and clinical monitoring). *Current Therapy of Mental Disorders*. 2023;(4):48–63 (In Russ.).
<https://doi.org/10.21265/PSYPH.2023.31.74.005>
- Алифореико АЕ, Хазанов ВА, Ларченко ВВ и др. Сравнительная эффективность и переносимость клозапина немедленного высвобождения (АЗАЛЕПТИН®) и клозапина пролонгированного высвобождения (Азалептин® ретард) у пациентов с шизофренией, резистентной к антипсихотической терапии. *Современная терапия психических расстройств*. 2025;(2):2–10. Aliforeiko AE, Khasanov VA, Larchenko VV, et al. Comparative efficacy and tolerability of immediate-release clozapine (AZALEPTIN®) and extended-release clozapine (Azaleptin® retard) in patients with schizophrenia resistant to antipsychotic therapy. *Current Therapy of Mental Disorders*. 2025;(2):2–10 (In Russ.).
<https://doi.org/10.48612/psyph/tf4x-dnzt-934b>
- Citrome L, McEvoy JP, Saklad SR. Guide to the management of clozapine-related tolerability and safety concerns. *Clin Schizophr Relat Psychoses*. 2016;10(3):163–77.
<https://doi.org/10.3371/1935-1232.10.3.163>
- Сосин ДН, Хасанова АК, Мощевитин СЮ, Мосолов СН. Фармакогенетические предикторы метаболических нарушений при применении клозапина. *Современная терапия психических расстройств*. 2024;(4):30–40. Sosin DN, Khasanova AK, Moshevitin SYu, Mosolov SN. Pharmacogenetics predictors of clozapine metabolic disturbances. *Current Therapy of Mental Disorders*. 2024;(4):30–40 (In Russ.). EDN: [FCSIOX](https://doi.org/10.1097/JCP.0000000000001917)
- Gürçan G, Atalay B, Devci E. Clozapine-associated sialorrhoea. *J Clin Psychopharmacol*. 2024;44(6):570–5.
<https://doi.org/10.1097/JCP.0000000000001917>
- Uzun Ö, Bolu A, Çelik C. Effect of N-acetylcysteine on clozapine-induced sialorrhoea in schizophrenic patients: a case series. *Int Clin Psychopharmacol*. 2020;35(4):229–31.
<https://doi.org/10.1097/YIC.0000000000000297>
- Maier S, Cunningham A, O'Callaghan N, et al. Clozapine-induced hypersalivation: an estimate of prevalence, severity and impact on quality of life. *Ther Adv Psychopharmacol*. 2016;6(3):178–84.
<https://doi.org/10.1177/2045125316641019>
- Yellepeddi VK, Race JA, McFarland MM, Constance JE, Fanaeian E, Murphy NA. Effectiveness of atropine in managing sialorrhoea: A systematic review and meta-analysis. *Int J Clin Pharmacol Ther*. 2024;62(6):267–77.
<https://doi.org/10.5414/CP204538>
- Leung JG, Nelson S, Barreto JN, Schiavo DN. Necrotizing pneumonia in the setting of elevated clozapine levels. *J Clin Psychopharmacol*. 2016;36(2):176–8.
<https://doi.org/10.1097/JCP.0000000000000470>

17. Saenger RC, Finch TH, Francois D. Aspiration pneumonia due to clozapine-induced sialorrhea. *Clin Schizophr Relat Psychoses*. 2016;9(4):170–2. <https://doi.org/10.3371/CSRP.SAFI.061213>
18. de Leon J, Ruan CJ, Verdoux H, Wang C. Clozapine is strongly associated with the risk of pneumonia and inflammation. *Gen Psychiatr*. 2020;33(2):e100183. <https://doi.org/10.1136/gpsych-2019-100183>
19. Schoretsanis G, Kane JM, Ruan CJ, et al. A comprehensive review of the clinical utility of and a combined analysis of the clozapine/norclozapine ratio in therapeutic drug monitoring for adult patients. *Expert Rev Clin Pharmacol*. 2019;12(7):603–21. <https://doi.org/10.1080/17512433.2019.1617695>
20. Zorn SH, Jones SB, Ward KM, Liston DR. Clozapine is a potent and selective muscarinic M4 receptor agonist. *Eur J Pharmacol*. 1994;269(3):R1–2. [https://doi.org/10.1016/0922-4106\(94\)90047-7](https://doi.org/10.1016/0922-4106(94)90047-7)
21. Nakamura T, Matsui M, Uchida K, et al. M3 muscarinic acetylcholine receptor plays a critical role in parasympathetic control of salivation in mice. *J Physiol*. 2004;558(2):561–75. <https://doi.org/10.1113/jphysiol.2004.064626>
22. Weiner DM, Meltzer HY, Veinbergs I, et al. The role of M1 muscarinic receptor agonism of N-desmethylclozapine in the unique clinical effects of clozapine. *Psychopharmacology (Berl)*. 2004;177(1–2):207–16. <https://doi.org/10.1007/s00213-004-1940-5>
23. Ishikawa S, Kobayashi M, Hashimoto N, et al. Association between N-desmethylclozapine and clozapine-induced sialorrhea: Involvement of increased nocturnal salivary secretion via muscarinic receptors by N-desmethylclozapine. *J Pharmacol Exp Ther*. 2020;375(2):376–84. <https://doi.org/10.1124/jpet.120.000164>
24. Duarte JD, Cavallari LH. Pharmacogenetics to guide cardiovascular drug therapy. *Nat Rev Cardiol*. 2021;18(9):649–65. <https://doi.org/10.1038/s41569-021-00549-w>
25. Müller DJ. Pharmacogenetics in psychiatry. *Pharmacopsychiatry*. 2020;53(4):153–4. <https://doi.org/10.1055/a-1212-1101>
26. Brown LC, Allen JD, Eyre HA, et al. Editorial: Precision psychiatry from a pharmacogenetics perspective. *Front Psychiatry*. 2023;14:1159000. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2023.1159000>
27. Islam F, Hain D, Lewis D, et al. Pharmacogenomics of Clozapine-induced agranulocytosis: a systematic review and meta-analysis. *Pharmacogenomics J*. 2022;22(4):230–40. <https://doi.org/10.1038/s41397-022-00281-9>
28. Tsai SJ, Wang YC, Yu WY, et al. Association analysis of polymorphism in the promoter region of the α 2A-adrenoceptor gene with schizophrenia and clozapine response. *Schizophr Res*. 2001;49(1–2):53–8. [https://doi.org/10.1016/S0920-9964\(00\)00127-4](https://doi.org/10.1016/S0920-9964(00)00127-4)
29. Lario S, Calls J, Cases A, et al. MspI identifies a biallelic polymorphism in the promoter region of the alpha 2A-adrenergic receptor gene. *Clin Genet*. 1997;51(2):129–30. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9112004>
30. Rajkumar AP, Poonkuzhali B, Kuruville A, et al. Outcome definitions and clinical predictors influence pharmacogenetic associations between HTR3A gene polymorphisms and response to clozapine in patients with schizophrenia. *Psychopharmacology (Berl)*. 2012;224(3):441–9. <https://doi.org/10.1007/s00213-012-2773-2>
31. Rajkumar AP, Poonkuzhali B, Kuruville A, et al. Association between CYP1A2 gene single nucleotide polymorphisms and clinical responses to clozapine in patients with treatment-resistant schizophrenia. *Acta Neuropsychiatr*. 2013;25(1):2–11. <https://doi.org/10.1111/j.1601-5215.2012.00638.x>
32. Rajagopal V, Sundaresan L, Rajkumar AP, et al. Genetic association between the DRD4 promoter polymorphism and clozapine-induced sialorrhea. *Psychiatr Genet*. 2014;24(6):273–6. <https://doi.org/10.1097/YPG.0000000000000058>
33. Solismaa A, Kampman O, Seppälä N, et al. Polymorphism in alpha 2A adrenergic receptor gene is associated with sialorrhea in schizophrenia patients on clozapine treatment. *Human Psychopharmacol*. 2014;29(4):336–41. <https://doi.org/10.1002/hup.2408>
34. Puolakka H, Solismaa A, Lyytikäinen LP, et al. Polymorphisms in ERBB4 and TACR1 associated with dry mouth in clozapine-treated patients. *Acta Neuropsychiatr*. 2024;36(4):218–23. <https://doi.org/10.1017/neu.2024.9>
35. Solmi M, Murru A, Pacchiarotti I, et al. Safety, tolerability, and risks associated with first- and second-generation antipsychotics: A state-of-the-art clinical review. *Ther Clin Risk Manag*. 2017;13:757–77. <https://doi.org/10.2147/TCRM.S117321>
36. Кирилочев ОО. Осложнения терапии клозапином: актуализация информации. *Современная терапия психических расстройств*. 2023;(3):12–20. Kirilochev OO. Complications of clozapine therapy: update of information. *Current Therapy of Mental Disorders*. 2023;(3):12–20 (In Russ.). <https://doi.org/10.21265/PSYPH.2023.11.37.002>
37. Kim BN, Kim JW, Cummins TDR, et al. Norepinephrine genes predict response time variability and methylphenidate-induced changes in neuropsychological function in attention deficit hyperactivity disorder. *J Clin Psychopharmacol*. 2013;33(3):356–62. <https://doi.org/10.1097/JCP.0b013e31828f9fc3>
38. Freudenreich O. Drug-induced sialorrhea. *Drugs Today (Barc)*. 2005;41(6):411–8. <https://doi.org/10.1358/dot.2005.41.6.893628>
39. Praharaj SK, Arora M, Gandotra S. Clozapine-induced sialorrhea: pathophysiology and management strategies. *Psychopharmacology (Berl)*. 2006;185(3):265–73. <https://doi.org/10.1007/s00213-005-0248-4>
40. Essali A, Rihawi A, Altujjar M, et al. Anticholinergic medication for non-clozapine neuroleptic-induced hypersalivation in people with schizophrenia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;2013(12):CD009546. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD009546.pub2>
41. D'Souza UM, Russ C, Tahir E, et al. Functional effects of a tandem duplication polymorphism in the 5' flanking region of the DRD4 gene. *Biol Psychiatry*. 2004;56(9):691–7. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2004.08.008>
42. Burk BG, Donaldson V, Jackson CW, et al. Paliperidone-associated sialorrhea. *J Clin Psychopharmacol*. 2022;42(5):480–4. <https://doi.org/10.1097/JCP.0000000000001588>
43. Kulkarni RR. Low-dose amisulpride for debilitating clozapine-induced sialorrhea: Case series and review of literature. *Indian J Psychol Med*. 2015;37(4):446–8. <https://doi.org/10.4103/0253-7176.168592>
44. Praharaj SK, Jana AK, Sinha VK. Aripiprazole-induced sialorrhea. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2009;33(2):384–5. <https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2008.12.016>
45. Howes OD, Kapur S. A neurobiological hypothesis for the classification of schizophrenia: type A (hyperdopaminergic) and type B (normodopaminergic). *Br J Psychiatry*. 2014;205(1):1–3. <https://doi.org/10.1192/bjp.bp.113.138578>
46. Nucifora FC Jr, Woznica E, Lee BJ, et al. Treatment resistant schizophrenia: Clinical, biological, and therapeutic perspectives. *Neurobiol Dis*. 2019;131:104257. <https://doi.org/10.1016/j.nbd.2018.08.016>
47. Vita A, Minelli A, Barlati S, et al. Treatment-resistant schizophrenia: Genetic and neuroimaging correlates. *Front Pharmacol*. 2019;10:402. <https://doi.org/10.3389/fphar.2019.00402>

Вклад авторов. Все авторы подтверждают соответствие своего авторства критериям ICMJE. Наибольший вклад распределен следующим образом: А.Г. Кирова – участие в формулировании концепции статьи, работа с источниками литературы, написание текста рукописи; Ю.С. Беллевич – работа с источниками

Authors' contributions. All the authors confirm that they meet the ICMJE criteria for authorship. The most significant contributions were as follows. Anastasia G. Kirova participated in the study conceptualisation, worked with literature sources, and drafted the manuscript text. Yuri S. Bellevich worked with literature sources

литературы, написание текста рукописи; *Д.Н. Сосин* – концепция работы, написание текста рукописи, формулировка выводов; *С.Н. Мосолов* – концепция работы, утверждение окончательной версии рукописи для публикации; *Д.А. Сычев* – утверждение окончательной версии рукописи для публикации.

and drafted the manuscript text. *Dmitriy N. Sosin* conceptualised the study, drafted the manuscript text, and formulated the conclusions. *Sergey N. Mosolov* conceptualised the study and approved the final version of the manuscript for publication. *Dmitry A. Sychev* approved the final manuscript for publication.

ОБ АВТОРАХ / AUTHORS

Кирова Анастасия Григорьевна

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4263-6640>

Беллевич Юрий Сергеевич

ORCID: <https://orcid.org/0009-0000-5996-8575>

Сосин Дмитрий Николаевич, канд. мед. наук, доцент

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2314-7174>

Мосолов Сергей Николаевич, д-р мед. наук, профессор

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5749-3964>

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

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

Anastasia G. Kirova

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4263-6640>

Yuri S. Bellevich

ORCID: <https://orcid.org/0009-0000-5996-8575>

Dmitriy N. Sosin, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2314-7174>

Sergey N. Mosolov, Dr. Sci. (Med.), Professor

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5749-3964>

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

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

Поступила 08.07.2025

После доработки 20.08.2025

Принята к публикации 11.09.2025

Online first 24.09.2025

Received 8 July 2025

Revised 20 August 2025

Accepted 11 September 2025

Online first 24 September 2025

УДК: 615.065:615.214.21:616.008.9
<https://doi.org/10.30895/2312-7821-2025-499>

Обзор | Review



Циркулирующие микроРНК — перспективные биомаркеры для оценки риска развития антипсихотик-индуцированного метаболического синдрома (обзор): часть 2

Н.А. Шнайдер^{1,2,✉} , Р.Ф. Насырова^{1,3} , Н.А. Пекарец¹ , В.В. Гречкина¹ , М.М. Петрова²

¹ Институт персонализированной психиатрии и неврологии,
Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии имени В.М. Бехтерева,
ул. Бехтерева, д. 3, Санкт-Петербург, 192019, Российская Федерация

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

³ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования
«Тульский государственный университет»,
пр. Ленина, д. 92, г. Тула, 300012, Российская Федерация

✉ Шнайдер Наталья Алексеевна naschnaider@yandex.ru

РЕЗЮМЕ

ВВЕДЕНИЕ. В первой части статьи был рассмотрен антипсихотик-индуцированный метаболический синдром (АИМетС) как распространенная нежелательная реакция при фармакотерапии психических расстройств и болезней зависимости. Показаны подходы к спектру и оценке основных и дополнительных клинических и лабораторных маркеров метаболического синдрома (МетС) у пациентов с расстройствами шизофренического спектра в целом и АИМетС в частности. Изменение уровня экспрессии циркулирующих микроРНК в крови может рассматриваться как одна из перспективных методологий прогнозирования и диагностики АИМетС.

ЦЕЛЬ. Рассмотреть роль циркулирующих микроРНК как эпигенетических биомаркеров развития основных звеньев патогенеза АИМетС.

ОБСУЖДЕНИЕ. Проведен анализ и систематизация результатов фундаментальных и клинических исследований роли циркулирующих микроРНК, влияющих на основные звенья патогенеза и прогрессирования АИМетС, опубликованных в период 2012–2024 гг. Проанализированы результаты исследований, отражающих роль микроРНК в ключевых звеньях патогенеза МетС и АИМетС: окислительном стрессе, системном воспалении, регуляции адипогенеза и развитии центрального ожирения, липидного метаболизма, гомеостаза холестерина липопротеинов высокой/низкой плотности, атерогенеза, жировом гепатозе, а также регуляции чувствительности к инсулину, его экспрессии, метаболизма глюкозы, аппетита, экспрессии нейротропного фактора, орексина тиреоидных гормонов, паратиреоидного гормона, чувствительности к лептину. Показано, что персонализированная оценка безопасности фармакотерапии может зависеть от паттерна циркулирующих микроРНК, которые индуцируют или ингибируют основные звенья патогенеза АИМетС. Различия в результатах проанализированных исследований микроРНК могут быть обусловлены тем, что фундаментальные (преимущественно) и клинические исследования имели варибельный дизайн, а также тем, что в них не учитывались другие модифицируемые и немодифицируемые факторы риска АИМетС. Предложена градация микроРНК по степени риска развития АИМетС.

ВЫВОДЫ. Этот обзор демонстрирует, что чувствительность и специфичность эпигенетических биомаркеров АИМетС могут варьировать в широком диапазоне в зависимости от характера их влияния (предиктивного

© Н.А. Шнайдер, Р.Ф. Насырова, Н.А. Пекарец, В.В. Гречкина, М.М. Петрова, 2025

или протективного) на один или несколько основных звеньев патогенеза рассматриваемой распространенной нежелательной реакции психофармакотерапии. Наиболее изученными являются микроРНК — предиктивные биомаркеры окислительного стресса (miR-1, miR-21, miR-23b, miR-27a) и системного воспаления (miR-21, miR-23a, miR-27a) у пациентов с высоким риском развития MetS и АИМетС. Перспективными эпигенетическими биомаркерами АИМетС являются микроРНК, влияющие на уровень экспрессии нейропептидов и чувствительность к ним, включая нейропептид Y (miR-let7b, miR-29b, miR-33 и др.), лептин (miR-let7a, miR-9, miR-30e и др.) и орексин (miR-137, miR-637, miR-654 и др.).

Ключевые слова: антипсихотик-индуцированный метаболический синдром; антипсихотики; циркулирующие микроРНК; нежелательная реакция; эпигенетический биомаркер; персонализированная оценка риска

Для цитирования: Шнайдер Н.А., Насырова Р.Ф., Пекарец Н.А., Гречкина В.В., Петрова М.М. Циркулирующие микроРНК — перспективные биомаркеры для оценки риска развития антипсихотик-индуцированного метаболического синдрома (обзор): часть 2. *Безопасность и риск фармакотерапии*. 2025;13(4):394–410. <https://doi.org/10.30895/2312-7821-2025-499>

Финансирование. Работа выполнена без спонсорской поддержки.

Потенциальный конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Circulating MicroRNAs Are Promising Biomarkers for Assessing the Risk of Antipsychotic-Induced Metabolic Syndrome (Review): Part 2

Natalia A. Shnayder^{1,2,✉} , Regina F. Nasyrova^{1,3} , Nikolai A. Pekarets¹ , Violetta V. Grechkina¹ , Marina M. Petrova² 

¹ Institute of Personalized Psychiatry and Neurology,
V.M. Bekhterev National Medical Research Center for Psychiatry and Neurology,
3 Bekhterev St., St Petersburg 192019, Russian Federation

² Shared Core Facilities “Molecular and Cell Technologies”,
Prof. V.F. Voyno-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University,
1 Partisan Zheleznik St., Krasnoyarsk 660022, Russian Federation

³ Tula State University,
92 Lenin Ave, Tula 300012, Russian Federation

✉ Natalia A. Shnayder naschnaider@yandex.ru

ABSTRACT

INTRODUCTION. The first part of this article discussed antipsychotic-induced metabolic syndrome (AIMetS) as a common adverse reaction to the pharmacotherapy of psychiatric and addiction disorders. The authors presented a review of basic and additional clinical and biochemical biomarkers of metabolic syndrome (MetS) in general and AIMetS in particular in patients with schizophrenia spectrum disorders and outlined approaches to measuring these biomarkers. Detecting changes in the expression of circulating microRNAs in the blood can be considered a promising method for predicting and diagnosing AIMetS.

AIM. This study aimed to evaluate the role of circulating microRNAs as epigenetic biomarkers of the key components of AIMetS pathogenesis.

DISCUSSION. The authors reviewed and collated the results of academic and clinical research (2012–2024) with a focus on the role of circulating microRNAs involved in the key AIMetS pathogenesis and progression pathways. The authors analysed the results of studies on the role of circulating microRNAs in the blood as regulators of the key components of MetS and AIMetS pathogenesis. The studied components of pathogenesis included oxidative stress, systemic inflammation, adipogenesis regulation (and abdominal adiposity development), lipid

metabolism, high- and low-density lipoprotein cholesterol homeostasis, atherogenesis, and hepatic steatosis, as well as the regulation of insulin and leptin sensitivity, glucose metabolism and appetite, and insulin, neuropeptide Y, orexin, thyroid and parathyroid hormone expression. A personalised assessment of the safety of pharmacotherapy may depend on the pattern of circulating microRNAs that induce or inhibit the main components of AIMetS pathogenesis. The differences in the results of the reviewed microRNA studies may be due to the differences in the design of these academic (mainly) and clinical studies and their lack of consideration for modifiable and unmodifiable risk factors for developing AIMetS. The authors proposed a microRNA classification according to the risk level of developing AIMetS.

CONCLUSIONS. The findings demonstrate that the sensitivity and specificity of epigenetic biomarkers of AIMetS can vary widely, depending on the nature of their influence (predictive or protective) on one or several pathogenic components of this widespread adverse reaction to psychopharmacotherapy. The most studied microRNAs are predictive biomarkers of oxidative stress (miR-1, miR-21, miR-23b, miR-27a, etc.) and systemic inflammation (miR-21, miR-23a, miR-27a, etc.) in patients at high risk of developing MetS and AIMetS. Promising epigenetic AIMetS biomarkers include microRNAs that affect the expression of and sensitivity to neuropeptides, including neuropeptide Y (miR-let7b, miR-29b, miR-33, etc.), leptin (miR-let7a, miR-9, miR-30e, etc.), and orexin (miR-137, miR-637, miR-654, etc.).

Keywords: antipsychotic-induced metabolic syndrome; adverse drug reaction; epigenetic biomarker; circulating microRNAs; personalised risk assessment

For citation: Shnayder N.A., Nasyrova R.F., Pekarets N.A., Grechkina V.V., Petrova M.M. Circulating microRNAs are promising biomarkers for assessing the risk of antipsychotic-induced metabolic syndrome (review): Part 2. *Safety and Risk of Pharmacotherapy*. 2025;13(4):394–410. <https://doi.org/10.30895/2312-7821-2025-499>

Funding. The study was performed without external funding.

Disclosure. The authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Расстройства шизофренического спектра (РШС) относятся к распространенным социально значимым психическим расстройствам, связанным с сокращением продолжительности жизни [1, 2]. В последние годы продемонстрирована роль антипсихотик-индуцированного метаболического синдрома (АИМетС) у пациентов с РШС как одной из основных причин смерти этих пациентов [3]. Повышение безопасности фармакотерапии антипсихотиками (АП) и оценка риска развития АИМетС и ассоциированных сердечно-сосудистых заболеваний являются одной из приоритетных стратегий ведения пациентов с РШС [4], включая поиск и внедрение в реальную клиническую практику новых лабораторных биомаркеров АИМетС [5].

Малые некодирующие рибонуклеиновые кислоты (микроРНК) играют большую роль в регуляции различных физиологических и патологических процессов, участвующих в механизмах развития АИМетС у пациентов с РШС. К таким механизмам относятся основные звенья патогенеза АИМетС: окислительный (оксидативный) стресс [6, 7], системное воспаление [8, 9], дифференцировка адипоцитов и центральное ожирение [8, 10, 11], метаболизм липидов и глюкозы [8, 11–23], регуляция аппетита [24–28], уровень нейротропного пептида Y (NPY) [24, 29, 30], чувстви-

тельность к лептину [9, 28, 30], уровни орексина [31, 32], тестостерона [33], тиреоидных [34] и паратиреоидного [35] гормонов.

В первой части настоящего обзора [36] было показано, что детекция изменений уровня экспрессии циркулирующих микроРНК в доступных образцах (кровь: сыворотка, экзосомы, мононуклеары) как эпигенетических биомаркеров АИМетС перспективна как одна из альтернативных методологий прогнозирования и диагностики рассматриваемой нежелательной реакции у пациентов с РШС по сравнению с генетическими биомаркерами (образцами ДНК). Циркулирующие микроРНК характеризуются стабильностью при хранении образцов (в том числе при многократных циклах замораживания и оттаивания), воспроизводимостью и согласованностью сигнатур у отдельных пациентов [36].

Для понимания механизмов метаболических изменений необходимо более подробно рассмотреть предиктивные микроРНК, ассоциированные с повышением риска основных звеньев патогенеза АИМетС у пациентов с РШС.

Цель работы — рассмотреть роль циркулирующих микроРНК как эпигенетических биомаркеров развития основных звеньев патогенеза антипсихотик-индуцированного метаболического синдрома.

Методика поиска литературы описана в первой части обзора [36].

ОСНОВНАЯ ЧАСТЬ

МикроРНК как эпигенетические биомаркеры основных звеньев патогенеза АИМетС

Окислительный стресс

Имеются многочисленные клинические и экспериментальные отчеты, демонстрирующие изменения, индуцированные приемом АП, со стороны оксидантно-антиоксидантного баланса у пациентов с РШС [37–40]. АП первого (галоперидол) и второго (клозапин, оланзапин, рисперидон) поколения индуцируют значительное снижение активности супероксиддисмутазы и каталазы, активируют перекисное окисление липидов и образование активных форм кислорода (АФК) [38]. Сигнальный путь эндогенного ядерного фактора 2, связанного с эритроидным фактором 2 (Nrf2), участвует в механизме защиты от окислительного стресса и играет важную роль как в развитии РШС, так и в развитии АИМетС, но сложный баланс Nrf2 с NF-κB (ядерным фактором, усиливающим легкую цепь каппа активированных В-клеток) и его перекрестные помехи с фактором транскрипции Nrf2 имеют решающее значение при тяжелом окислительном стрессе у пациентов с РШС [39].

К микроРНК, индуцирующим окислительный стресс, относят miR-1, miR-21, miR-23b, miR-27a, miR-28, miR-29, miR-34a, miR-92a, miR-93, miR-101, miR-106b, miR-128, miR-129-3p, miR-140, miR-142, miR-144, miR-146, miR-148, miR-153, miR-155, miR-181c, miR-193b, miR-320, miR-365, miR-375, miR-383, miR-495, miR-503, miR-802. Механизмы индукции окислительного стресса имеют связь с сигнальным путем Nrf2 и обладают высокой степенью контроля над этим путем на разных стадиях его развития. NFE2L2/Nrf2 является критическим биомаркером, ассоциированным с цитопротекторными реакциями в ответ на окислительные и электрофильные нарушения. Nrf2 убиквитинируется и направляется на деградацию келч-подобным ECH-ассоциированным белком 1 (Keap1), в то время как путь Keap1/Nrf2 представляет собой наиболее важный цитопротекторный путь, реагирующий на повышение уровня АФК [41]. МикроРНК участвуют в контроле сигнального пути Nrf2 посредством нескольких механизмов: изменение ядерной транслокации Nrf2; влияние

на экспрессию Nrf2; контроль медиаторов, расположенных выше по потоку Nrf2; модулирование Keap1.

Сиртуин 1 (Sirt1) — это НАД⁺-зависимая деацетилаза, которая является важным антиоксидантным ферментом, связанным с развитием сахарного диабета. Sirt1 использует первый путь, PGC1a/ERRα, чтобы индуцировать Nrf2, хотя он также способен напрямую активировать Nrf2, используя другие механизмы. Например, у пациентов с оланзапин-индуцированным МетС наблюдались заметно более низкие уровни Sirt1 в плазме крови, чем у пациентов с шизофренией без МетС и здорового контроля [40]. Гораздо менее изученным является сиртуин 3 (Sirt3) [42], который положительно регулирует экспрессию фактора транскрипции O1 и O3 (forkhead box protein, FOXO1/3), что приводит к антиоксидантному ответу [7]. Sirt3 экспрессируется в тканях и органах с высокой скоростью метаболизма, включая печень, головной мозг, сердце и бурую жировую ткань, и играет важную роль в регуляции окислительного стресса и митохондриального метаболизма [43], поэтому изучение влияния микроРНК на уровень экспрессии этой молекулы важно с научной и клинической точек зрения.

Так, miR-23b индуцирует окислительный стресс через снижение экспрессии Sirt1 и Nrf2 [7, 44]. При гиперэкспрессии miR-34a происходит подавление экспрессии гена, кодирующего Nrf2, с заметным снижением уровней мРНК и белка Nrf2. В то же время при подавлении экспрессии miR-34a восстанавливается Nrf2-зависимый антиоксидантный путь [6, 45]. MiR-92a ингибирует Sirt1 и эндотелиальную синтазу оксида азота (eNOS) [46], а также активирует инфламасому, что усугубляет дисфункцию эндотелия при окислительном стрессе [7]. MiR-128 снижает уровень экспрессии Sirt1 и уровни экспрессии белка Nrf2, способствуя развитию окислительного стресса [6, 7]. MiR-140 непосредственно воздействует на уровни Nrf2 и Sirt2, изменяя уровни экспрессии HO-1, NQO1, Gst, GCLM, Keap1 и FOXO3a [6].

MiR-27a, miR-142, miR-144 и miR-153 являются регуляторными микроРНК для Nrf2, снижая ее транскрипцию [6]. Активация и экспрессия сигнального пути Nrf2 и его нижестоящего медиатора HO-1 заметно ускоряются при подавлении экспрессии miR-320 [6]. MiR-383 опосредует окислительный стресс и апоптоз, подавляя пероксиредоксин 3 типа (PRDX3) [7].

Системное воспаление

Известно, что типичные и атипичные АП влияют на выработку провоспалительных цитокинов [47]. Например, галоперидол может изменять уровень интерферона гамма (ИФ- γ), фактора некроза опухоли альфа (ФНО- α), выработку интерлейкинов (ИЛ-2, ИЛ-10, ИЛ-237) и др., а клозапин, рисперидон и кветиапин (помимо вышеописанных цитокинов) также изменяют выработку ИЛ-4, ИЛ-104, ИЛ-646 [48]. Исследования, посвященные оценке взаимосвязей между приемом АП и изменением биомаркеров системного воспалительного ответа, убедительно демонстрируют изменение уровней этих биомаркеров в периферической крови, но их уровень и влияние на течение психических расстройств и риск развития АИМетС все еще являются предметом дискуссий [49, 50].

Системное воспаление характеризуется повышением уровней сывороточных белков острой фазы и провоспалительных цитокинов, включая С-реактивный белок, ФНО- α , ИЛ-1 β , ИЛ-6 и ИЛ-17, а также инфильтрацией макрофагов и Т-лимфоцитов в инсулинозависимых тканях [8]. В целом микроРНК регулируют различные стадии воспаления, начиная с инициации, альтерации, экссудации, пролиферации и разрешения, посредством как положительной, так и отрицательной обратной связи. При положительной обратной связи набор событий ограничивает не только инвазию патогенов, но и успешное восстановление поврежденных тканей. Напротив, отрицательная обратная связь, активируемая при тяжелом воспалении, помогает поддерживать тканевой гомеостаз.

В последние годы идентифицировали микроРНК (miR-21, miR-23a, miR-27a, miR-29a, miR-34a, miR-34c, miR-92a, miR-132, miR-138, miR-155, miR-200, miR-let7a), способные реализовывать системное воспаление через их измененную экспрессию в определенных иммунных клетках. Как часть воспалительной реакции экспрессия микроРНК часто регулируется на разных стадиях, таких как синтез, процессинг и стабилизация пре- или зрелых микроРНК [8, 9].

Установлено, что повышенный уровень miR-let7a активирует провоспалительный путь NF- κ B посредством нацеливания на ингибитор ядерного фактора- κ B (I κ B) киназы. Повышенный уровень miR-21 в жировой ткани характерен для людей с ожирением и сахарным диабетом 2 типа, являющимся, по сути, ведущим клиническим проявлением МетС, ассоциированным с вялотекущим системным воспалением, усилением

адипогенной дифференцировки посредством модуляции передачи сигналов трансформирующего фактора роста бета-1 (TGF- β 1). Также miR-21 играет решающую роль в ангиогенезе посредством регуляции VEGFA [9, 51, 52].

Провоспалительный механизм miR-23a связан с активацией в М1-макрофагах провоспалительного пути NF- κ B с одновременным ингибированием противовоспалительного пути JAK1/STAT6 [9, 53]. Дефицит антиоксидантного Sirt1 индуцирует гиперэкспрессию miR-132 в первичных преадипоцитах человека, что индуцирует высвобождение провоспалительных цитокинов. Семейство miR-34 (miR-34a и miR-34c) индуцирует высвобождение провоспалительных цитокинов и хемокинов посредством нацеливания на G-белок (LGR4), тем самым задерживается локальный воспалительный ответ [9, 54].

Гиперэкспрессия провоспалительной miR-92a приводит к усилению регуляции нескольких генов, кодирующих провоспалительные цитокины в макрофагах-реципиентах [9], а гиперэкспрессия miR-138 и miR-155 способствует системному воспалению путем активации провоспалительного сигнального пути NF- κ B, а также путей MyD88 и TRIF, способствующих повышению уровней провоспалительных цитокинов и супрессии цитопротективного белка Sirt1 [9, 55].

MiR-200 демонстрирует провоспалительный ответ путем ее влияния на синтез белка Zeb-1, участвующего в повышении активности фермента циклооксигеназы-2 (COX-2) и моноцитарного хемотаксического протеина-1 (MCP-1) в гладкомышечных клетках сосудов при сахарном диабете 2 типа [9]. Этот путь также является важным при развитии МетС у пациентов с психическими расстройствами, получающих АП [56].

Регуляция адипогенеза и развитие центрального ожирения

Адипогенез является процессом, посредством которого адипоциты развиваются из стволовых клеток жирового происхождения с образованием жировой ткани [57]. Нарушение адипогенеза и регуляции метаболизма жировой ткани ассоциированы с различными проявлениями АИМетС (ожирение, сахарный диабет 2 типа, сердечно-сосудистые заболевания). Понимание механизма формирования, функций, состава секретора адипоцитов важно для разработки таргетной терапии МетС и АИМетС у пациентов с РШС [58]. АП первой линии (галоперидол и др.) и новых поколений (оланзапин, клозапин,

рисперидон и др.) могут индуцировать адипогенез, что сопровождается гипоксией экспрессии белков, связывающих стероид-регулирующие элементы 1 (SREBP1), SREBP2, синтазы жирных кислот (FAS), рецепторы липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) и гидроксиметилглутарил-кофермент А-редуктазы (HMGCR), гена *PPARG*, кодирующего рецептор-γ активированного пролифератора пероксисом [59]. Кроме того, клозапин и оланзапин усиливают дифференцировку преадипоцитов 3T3-L1 в зрелые адипоциты за счет активации пути SREBP1 [60].

МикроРНК способны оказывать непосредственное регулирующее действие на адипогенез. В ходе исследований установлено индуцирующее влияние на адипогенез и развитие центрального ожирения для ряда микроРНК (miR-17, miR-20a, miR-21, miR-103, miR-128-1, miR-143, miR-144, miR-146b, miR-148a, miR-194, miR-210, miR-322, miR-375, intronic miR-378). Одним из механизмов микроРНК опосредованной регуляции адипогенеза является регуляция экспрессии трансформирующего фактора роста-β (TGF-β) — белка, регулирующего пролиферацию, дифференцировку и рост адипоцитов и модулирующего экспрессию и активацию других факторов роста, включая ИФ-γ и ФНО-α [58].

Так, miR-21 стимулирует адипогенез, модулируя передачу сигналов преадипоцитов TGF-β1. Усиление адипогенной дифференцировки в преадипоцитах 3T3-L1 связано с повышенной экспрессией miR-17, miR-21a, miR-21 и miR-143, стимулирующих экспрессию адипогенного фактора транскрипции C/EBPα и усиливающих передачу сигналов TGF-β [8, 10].

MiR-103 удваивает экспрессию адипогенного фактора транскрипции PPARγ, также увеличивая экспрессию белка, связывающего жирные кислоты 4 (FABP4), и адипонектина примерно в 9 и 4 раза соответственно [10]. Также miR-128-1 регулирует гомеостаз циркулирующих липопротеинов, а также экспрессию генов, кодирующих PPAR, и других регуляторов окисления жирных кислот и системного воспаления, приводя к развитию центрального ожирения [11].

MiR-144 снижает экспрессию фактора транскрипции FOXO1, подавляя его стимулирующее действие на адипонектин, тем самым ослабляя ингибирующее действие адипонектина на адипогенез в преадипоцитах 3T3-L1, а miR-146b способствует адипогенезу в преадипоцитах 3T3-L1 посредством подавления экспрессии Sirt1 [10].

Группа микроРНК, таких как miR-148a, miR-194, miR-210 и miR-322, индуцирует адипогенез путем подавления передачи сигналов пути Wnt/β-катенина — ключевого ингибитора адипогенеза [10, 61].

Гиперэкспрессия miR-375 инициирует дифференцировку адипоцитов путем увеличения уровня C/EBPα и PPARγ и одновременной индукции FABP4 адипоцитов и накопления триглицеридов. Гиперэкспрессия miR-375 способствует адипогенезу через дифференцировку преадипоцитов 3T3-L1 и подавление фосфорилирования внеклеточной протеинкиназы, регулируемой сигналом (ERK1/2) [10].

Регуляция липидного метаболизма

Различные механизмы, лежащие в основе нарушения регуляции метаболизма липидов, вызванных приемом АП различных поколений (включая АП-индуцированную гиперхолестеринемию и повышение риска развития атеросклероза у пациентов с РШС, в том числе взрослых и подростков) продолжают активно изучаться [62, 63]. Так, A. Delacretaz и соавт. [64] продемонстрировали, что у 49% подростков с РШС в течение первого месяца приема АП наблюдалось раннее повышение уровня общего холестерина на 5% и более, а у 33% в течение первого года лечения развилась гиперхолестеринемия. У пациентов со снижением уровня липопротеинов высокой плотности (ЛПВП) на ≥5% от исходного в течение первого месяца приема АП через 3 месяца лечения наблюдалось более значительное снижение этого биомаркера по сравнению с пациентами, у которых его уровень снизился менее чем на 5%.

Известно, что микроРНК оказывают непосредственное влияние на обмен липидов. Ингибируют липидный метаболизм miR-30c, miR-33a, miR-33b, miR-34a, miR-128-1, miR-144, miR-148a, miR-223, miR-246b.

MiR-34a опосредует реакцию печени на метаболический стресс, связанный с перегрузкой липидами, посредством подавления экспрессии ядерного фактора транскрипции гепатоцитов 4A (HNF4A), который является критическим фактором транскрипции в липидном обмене. Еще одним регуляторным центром, который подавляет гены, участвующие в биосинтезе холестерина, является miR-223. Кроме того, miR-223 подавляет экспрессию гепатоцитами рецептора-поглотителя SR-BI, который транспортирует холестерин из ЛПВП в печень. Конечным результатом дей-

ствия miR-223 является снижение уровня холестерина в печени [11].

MiR-246b воздействует на мРНК β -рецептора тиреоидного гормона (Tr β) в печени, что приводит к изменениям в экспрессии генов, отвечающих за липидный обмен, и снижению содержания внутриклеточных липидов [34].

Механизмы действия miR-30c, miR-33a, miR-33b, miR-128-1, miR-144 и miR-148a будут описаны далее, так как основной точкой приложения является регуляция гомеостаза холестерина ЛПНП и ЛПВП [11–15].

Регуляция гомеостаза холестерина ЛПВП

Прием АП первого и новых поколений нарушает гомеостаз ЛПВП и приводит к снижению их уровня в сыворотке крови [65]. В популяционном исследовании A. Richards-Belle и соавт. (2023) с участием 3255 пациентов показано, что применение АП было достоверно связано с более низким сывороточным уровнем ЛПВП и более высоким уровнем триглицеридов [66].

В последние годы установлено, что miR-33a и miR-33b координированно ингибируют обратный транспорт холестерина с периферии обратно в печень за счет подавления АТФ-связующих кассетных транспортеров A1 (ABCA1), а также ингибируют выведение холестерина из организма путем супрессии белка транспортера ABCB11 и липид-транспортирующей АТФазы 8B1 (ATP8B1), способствующих выведению холестерина из печени в желчь. Они также подавляют ферменты окисления жирных кислот, что приводит к снижению обмена липидов в клетках [11]. Эффекты miR-128-1, miR-144 и miR-148a ассоциированы с подавлением экспрессии ABCA1. Суммарный эффект этих микроРНК заключается в снижении оттока холестерина в ЛПВП [13, 14], что делает их перспективными эпигенетическими биомаркерами АП-индуцированной дислипидемии.

Регуляция гомеостаза холестерина ЛПНП

Ассоциированные со снижением уровня ЛПВП микроРНК (miR-128-1, miR-148a) способствуют повышению уровня ЛПНП посредством подавления экспрессии их рецепторов, через которые периферические клетки поглощают липиды из циркулирующих ЛПНП. Так, ингибирование miR-128-1 и miR-148a у мышей приводило к усилению экспрессии рецепторов ЛПНП и увеличивало клиренс циркулирующих ЛПНП, что в последующем приводило к снижению их уровня в плазме [13].

Регуляция атерогенеза

Атерогенез является важным звеном патогенеза MetC и АИМетС. Показано, что длительный прием некоторых атипичных АП может повышать риск развития атеросклероза и ассоциированных с ним сердечно-сосудистых заболеваний у пациентов с РШС [67]. В последние годы продемонстрировано, что микроРНК, помимо ранее описанных механизмов влияния на липидный метаболизм и адипогенез, регулируют процессы атерогенеза. Так, ингибирование miR-33 увеличивает транспорт холестерина из макрофагов в плазму, печень и кал более чем на 80%, что может предотвращать образование пенистых клеток и атеросклероз за счет увеличения активности ABCA1 и, как следствие, повышения уровня ЛПВП. Гипоэкспрессия miR-33 взаимосвязана и с другими атеропротекторными эффектами, включая регуляцию функциональной поляризации макрофагов [11].

К сильным ингибиторам оттока холестерина из различных тканей, включая макрофаги, относится также miR-144. Так, показано, что гипоэкспрессия miR-144 на животных моделях приводит к замедлению прогрессирования атеросклероза [14].

Жировой гепатоз

Неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) является наиболее распространенной причиной хронических заболеваний печени в мире и одним из многих проявлений инсулинорезистентности и MetC [68]. Это прогрессирующее заболевание, которое характеризуется резистентностью печени к инсулину и воспалением, связанным с накоплением жира в печени. У пациентов, принимающих АП, независимо от клинического диагноза частота встречаемости НАЖБП выше, чем в общей популяции [68]. Гиперэкспрессия miR-34a (как у человека, так и у мышей) способствует развитию НАЖБП. Ингибирование этой микроРНК на мышинной модели оказывало терапевтический эффект при НАЖБП, что было связано с miR-34a-опосредованной репрессией PPAR α и последующим подавлением метаболизма жирных кислот в печени [11].

Регуляция чувствительности к инсулину

Известно, что длительный прием АП может оказывать негативное влияние на рецепторы к инсулину и различные сигнальные инсулиновые пути. Как следствие, повышается риск развития инсулинорезистентности как одного из ведущих звеньев патогенеза АИМетС у пациентов

с РШС [69–71]. Ряд микроРНК, таких как miR-let7, miR-15b, miR-19, miR-29, miR-33a/b, miR-103, miR-107, miR-143, miR-155, miR-223, miR-378, miR-451-1, miR-802, снижают чувствительность клеток различных органов и тканей к инсулину.

Высоко консервативная miR-let7 экспрессируется в скелетных мышцах, где она ингибирует рецептор инсулина 2 (IRS2) и рецептор инсулиноподобного фактора роста 1 (IGF1), тем самым снижая чувствительность мышечной ткани к инсулину [11].

Гиперэкспрессия miR-15b блокирует рецепторы инсулина IRS1 в гепатоцитах, способствуя развитию печеночной инсулинорезистентности [11]. MiR-19 ингибирует липидный гомолог фосфатазы и тензина (PTEN), участвующий в передаче сигналов инсулина в печени [11, 72]. МикроРНК семейства miR-33 блокируют субстрат IRS2, который является ключевым компонентом инсулинового сигнального пути [11]. В адипоцитах miR-103 и miR-107 подавляют экспрессию кавеолина, что приводит к ослаблению силы сигналов, передаваемых на инсулиновые рецепторы [16].

Гиперэкспрессия miR-143 вызывает инсулинорезистентность за счет ингибирования ORP8 (OSBP-related protein 8), являющегося членом семейства оксистерол-строительного белка (OSBP), и блокады активации пути PI3K/AKT инсулином [11, 73]. Секретируемая макрофагами циркулирующая miR-155 ингибирует передачу сигнала инсулина, подавляя экспрессию PPAR γ в миоцитах (скелетных мышц и миокарда) и гепатоцитах [11, 74].

Гены *IRS1* (insulin receptor substrate 1 – субстрат 1 инсулинового рецептора) и *SLC2A4* (solute carrier family 2, member 4 – семейство переносчиков растворенных веществ 2 типа, член 4; известный также как *GLUT4* – ген транспортера глюкозы 4 типа), участвующие в регуляции метаболизма глюкозы, являются мишенями для miR-223. Эта микроРНК также модулирует экспрессию регулируемого инсулином белка-переносчика GLUT4. Нарушение регуляции экспрессии этой микроРНК может подавлять сигнальный каскад инсулина, что может привести к инсулинорезистентности и сахарному диабету 2 типа [8].

MiR-378 подавляет экспрессию каталитической субъединицы фосфоинозитида 3-киназы (PI3K) p110a. Поскольку PI3K является ключевым трансдуктором инсулиновой сигнализации, устойчивая гиперэкспрессия miR-378 приводит к инсулинорезистентности [17], а miR-802 воз-

действует на экспрессию фактора транскрипции HNF1B, усиливая регуляцию HNF1B-ассоциированных генов *SOCS1* и *SOCS3* (кодирующих супрессоры 1 и 3 типа цитокинового сигнального пути), что ухудшает передачу сигнала инсулина путем ингибирования фосфорилирования белков IRS [18].

Регуляция экспрессии инсулина

АП могут блокировать мускариновые M3-рецепторы на мембране β -клеток островков Лангерганса поджелудочной железы, что приводит к подавлению секреции инсулина, стимулируемой холинергическими рецепторами, и препятствует транспортировке глюкозы в периферические ткани. Считается, что дефицит функции β -клеток, вызванный длительным приемом АП, обусловлен сочетанием инсулинорезистентности и сниженной секреции инсулина, стимулируемой глюкозой [75]. Экспрессия инсулина, а также слияние и высвобождение гранул инсулина, контролируется микроРНК.

МикроРНК, ингибирующими экспрессию и секрецию инсулина, являются: miR-7a, miR-26a, miR-29, miR-124a, miR-130a, miR-130b, miR-152, miR-187, miR-200, miR-204, miR-375 и miR-802.

Так, miR-7a ингибирует транскрипцию гена инсулина, подавляя экспрессию парного боксового белка Pax6 (paired box protein Pax-6, также известен как aniridia type II protein (AN2) – белок аниридии II типа или окулоромбин), а также ингибирует транскрипцию гена, кодирующего инсулиноподобный пептид IIP2, посредством неустановленного механизма. В дополнение к регуляции экспрессии инсулина miR-7a снижает количество инсулина, выделяемого β -клетками островков Лангерганса поджелудочной железы, подавляя белки, участвующие в перестройке цитоскелета. Эта микроРНК подавляет экспрессию гена *CAPZA1* (capping protein (actin filament) muscle Z-line, alpha 1), кодирующего альфа-1 субъединицу белка, покрывающего F-актин, необходимую для высвобождения инсулиноподобных пептидов и повышения их уровня в крови. Кодированные этими генами белки связываются с заостренными концами F-актина и предотвращают полимеризацию и деполимеризацию актиновых филаментов, подавляя активный рост актиновых филаментов и стабилизируя цитоскелет. Гиперэкспрессия этой микроРНК приводит к ингибированию продукции α -синуклина, действующего как молекулярный шаперон при сборке комплексов белка, ассоциированного с синапсом (SNARE-комплексов). В свою

очередь, α -синуклеин и SNARE осуществляют слияние внутриклеточных транспортных везикул с мембраной мишенью, ограничивая SNARE-зависимую сборку инсулина и слияние гранул инсулина [11].

MiR-26a экспрессируется в β -клетках островков Лангерганса поджелудочной железы и ингибирует экспрессию зависимой от напряжения субъединицы-C кальциевых каналов L- α 1 типа, которая опосредует приток кальция и SNARE-зависимое слияние гранул инсулина с плазматической мембраной β -клеток и последующее высвобождение инсулина в системный кровоток [19].

Производство монокарбоксилатного транспортера 1 типа (MCT1) в β -клетках островков Лангерганса поджелудочной железы может ингибироваться при гиперэкспрессии трех паралогов miR-29, непосредственно подавляющих матричную РНК гена MCT1. Этот белок-транспортер осуществляет перенос лактата и пирувата в митохондрии. При ингибировании продукции MCT1 β -клетки перестают вырабатывать инсулин во время физических нагрузок, что приводит к значительному повышению уровня циркулирующих лактата и пирувата в системном кровотоке [11].

MiR-130a, miR-130b и miR-152 снижают уровни глюкокиназы (GCK) и субъединицы E1- α 1 пируватдегидрогеназы (PDHA1). GCK действует на первом этапе гликолиза. PDHA1 преобразует пируват, полученный в результате гликолиза, в ацетил-КоА в митохондриях. Гиперэкспрессия данных микроРНК снижает внутриклеточное соотношение АТФ/АДФ, синтез и секрецию инсулина [20].

Экспериментальная гиперэкспрессия miR-187 на животной модели приводила к ингибированию протеинкиназы 1 типа, взаимодействующей с гомеодоменом (HIPK1), ослабляя вызванную глюкозой секрецию инсулина *in vitro* [11]. Экспериментальная гиперэкспрессия miR-200 (на животной модели) приводила к апоптозу β -клеток островков Лангерганса путем подавления экспрессии гена антиапоптоза и стрессоустойчивости DNAC3 (DnaJ homolog subfamily C member 3), играющего важную роль в развитии сахарного диабета, и гена XIAP (X-chromosome-linked inhibitor of apoptosis protein), ингибитора апоптотической каспазы [21].

MiR-204 подавляет экспрессию рецептора глюкагон-подобного пептида 1 типа (glucagon-like peptide-1, GLP1) на поверхности β -клеток островков Лангерганса поджелудочной железы, тем са-

мым блокируя GLP1-провоцированное высвобождение инсулина из β -клеток путем увеличения их чувствительности к глюкозе [11]. По схожести с miR-7 механизму работает и miR-375, влияющая на экспрессию миотрофина, который связывается со свободным CAPZA1 и регулирует его активность, препятствуя связи CAPZA1 с острым концом F-актина [11].

MiR-802 снижает экспрессию инсулина, блокируя связь промотора гена, кодирующего инсулин, с фактором транскрипции NEUROD1 (neurogenic differentiation 1). Этот фактор активирует транскрипцию генов, содержащих специфическую последовательность ДНК, известную как E-box, и регулирует экспрессию гена инсулина, влияя на риск развития сахарного диабета II типа. Ингибирование секреции инсулина работает по схожести с miR-26a принципу, противодействуя притоку кальция путем подавления рецепторов WNT5A (protein Wnt-5a), действующих аутокринным/паракринным образом и передающих сигналы через Ca^{2+} /кальмодулин-зависимую протеинкиназу II типа, стимулирующую активность кальциевого канала высокого напряжения для притока кальция [22].

Регуляция метаболизма глюкозы

Известно, что подавляют гликолиз и метаболизм глюкозы miR-7a, miR-26a, miR-27, miR-29, miR-33b, miR-103, miR-107, miR-124, miR-130a, miR-130b, miR-143, miR-152, miR-155, miR-187, miR-200, miR-204, miR-336, miR-375, miR-378, miR-451-1, miR-466b, miR-802.

MiR-27, miR-29 и miR-451-1 ингибируют гликолиз в печени путем регуляции функциональной активности гликолизного пути (гликолизкиназы, GK) и фактора транскрипции (FOXO1) [11]. MiR-33b непосредственно подавляет экспрессию двух ключевых генов гликолизного пути, кодирующих фосфоенолпируваткарбоксикиназу 1 (PEPCK) и глюкозо-6-фосфатазу (G6Pase), что подавляет гликолиз [11]. MiR-466b непосредственно ингибирует экспрессию фосфоенолпируваткарбоксикиназы (PEPCK), ключевого гликолизного фермента [11]. Механизмы подавления метаболизма глюкозы у остальных микроРНК освещались ранее [11, 16–22].

Регуляция аппетита

Воздействуя на различные структуры головного мозга, а также на множество нижеописанных сигнальных путей, АП первого и новых поколений способны воздействовать на регуляцию

аппетита и вызывать расстройство пищевого поведения, связанное с АИМетС [76, 77].

В ходе исследований установлено, что микроРНК участвуют в регуляции аппетита путем нацеливания на нейроны проопиомеланопикортина (POMC) и нейропептида Y (NPY) в аркуатных ядрах гипоталамуса. В частности, к возбуждающим аппетит микроРНК относятся miR-let7a, miR-7a, miR-9, miR-30e, miR-100, miR-132, miR-141, miR-145, miR-200a, miR-218, miR-342, miR-383, miR-384-3p, miR-429, miR-488.

MiR-7a высоко экспрессируется в нейронах NPY/AgRP, которые оказывают орексигенный эффект [28]. Гиперэкспрессия miR-200a в гипоталамусе связана с нарушением контроля за потреблением пищи и нарушением передачи сигналов лептина/инсулина через изменение экспрессии IRS2. По схожему механизму орексигенный эффект оказывают miR-141 и miR-429 [25]. Голодание приводит к гиперэкспрессии miR-let7a, miR-9, miR-30e, miR-132, miR-145 и miR-218, что свидетельствует об орексигенном эффекте этих микроРНК [27].

При снижении продукции лептина повышается уровень экспрессии miR-383, miR-384-3p и miR-488, что приводит к ингибированию матричной РНК гена *POMC*, кодирующего ключевой анорексигенный регулятор потребления пищи [25]. MiR-342 связана с увеличением популяции и усиленной активацией NPY-орексигенных нейронов, что приводит к повышению потребления пищи [26] с риском развития центрального ожирения.

Регуляция экспрессии нейропептида Y

Длительный прием некоторых АП (например, клозапина и рисперидона) может приводить к повышению уровня NPY и других биомаркеров АИМетС в сыворотке крови [77, 78].

Идентифицированы микроРНК, связанные с увеличением экспрессии NPY. Так, гиперэкспрессия miR-708, miR-2137 в моделях клеток гипоталамуса повышает уровень экспрессии мРНК Npy через косвенный механизм, который не включает прямое связывание с Npy 3'UTR [29].

Регуляция чувствительности к лептину

В последние годы активно обсуждается влияние АП новых поколений на изменение сывороточных уровней протеогормона энергетического обмена лептина и лептиночувствительности адипоцитов. Этот гормон путем воздействия на клеточные рецепторы в дугообразном и вентромедиальном ядрах гипоталамуса участвует

в регуляции аппетита, предотвращает гиперфагию и развитие ожирения. Исследования последних лет продемонстрировали, что изменение уровня лептина в крови может рассматриваться как перспективный биомаркер АИМетС у пациентов с РШС [77, 79].

Показана отрицательная корреляционная связь между повышением уровня miR-15a, miR-16, miR-33, miR-223, miR-363 и miR-532 и снижением уровня лептина в плазме крови [8]. Кроме того, гиперэкспрессия miR-200a, miR-200b и miR-429 обнаружена в орексигенных нейронах гипоталамуса у нокаутных мышей с первичным дефицитом лептина и первичным дефицитом рецептора лептина (LepR). MiR-200a напрямую ингибирует IRS2 и LepR, которые являются ее прямыми мишенями. Ингибирование miR-200a в гипоталамусе повышает экспрессию мРНК *LEPR* и *IRS2*, увеличивая чувствительность орексигенных нейронов гипоталамуса к лептину и инсулину [28].

Регуляция экспрессии орексина

Развитие АИМетС у пациентов с РШС может быть непосредственно связано с влиянием АП на молекулы, участвующие в регуляции системного метаболизма, в частности на нейропептид орексин, синтезирующийся нейронами гипоталамуса [80]. Некоторые микроРНК ингибируют экспрессию орексина, что представляет клинический интерес, поскольку этот нейропептид не только участвует в регуляции цикла сна и бодрствования, вегетативных функций, но и в регуляции пищевого поведения.

В частности, miR-137, miR-637, miR-654 и miR-665 ингибируют мРНК *HCRT* в нейронах гипоталамуса [19]. При этом исследователи отмечают, что miR-137 генетически связана с повышенным риском не только АИМетС у пациентов с психическими расстройствами, но и непосредственно с риском развития психических расстройств (в частности, шизофрении) [32].

Регуляция экспрессии тиреоидных гормонов

Известно, что длительный прием АП взаимосвязан с изменением экспрессии тиреоидных гормонов и нарушением функции щитовидной железы. При этом большинство ранее проведенных исследований продемонстрировали АП-индуцированное повышение уровня экспрессии тиреотропного гормона [81]. Снижение уровня этих гормонов коррелирует с повышенными концентрациями общего холестерина, ЛПНП и триглицеридов в крови. При этом патогенетическое

прогрессирование дислипидемии, связанной с вторичным гипотиреозом, может быть ассоциировано со снижением сывороточной концентрации тиреоидных гормонов и повышением сывороточной концентрации тиреотропного гормона (ТТГ). Таким образом, АП-индуцированный гипотиреоз может вызывать дислипидемию и связанные с ней метаболические расстройства, включая АИМетС [82].

Идентифицированы несколько микроРНК (miR-21, miR-146, miR-214), которые индуцируют экспрессию тиреоидных гормонов. МикроРНК контролируют экспрессию тиреоидных гормонов путем регуляции ферментов семейства дейодиназы. Дейодиназы 1 типа (DIO1) и 2 типа (DIO2) катализируют превращение Т4 в Т3 в тканях-мишенях, повышая внутриклеточный уровень активного гормона. Дейодиназа 3 типа (DIO3) вызывает инактивацию гормонов, поскольку она преобразует Т4 (тироксин) и Т3 (трийодтиронин) в неактивные метаболиты (rT3 — биологически неактивный изомер тиреоидного гормона Т3; и Т2 известный как 3,5-Т2 — Janus-faced thyroid hormone metabolite) путем дейодирования по внутреннему кольцу [34]. Кроме того, некоторые микроРНК (miR-27, miR-155, miR-181, miR-200a, miR-221, miR-224, miR-246, miR-383, miR-425) снижают экспрессию тиреоидных гормонов [34]. При этом miR-27, miR-155, miR-181, miR-200a, miR-221, miR-246 и miR-425 снижают экспрессию TR β , что вместе с регуляцией DIO1 приводит к локальному гипотиреозу и снижению передачи сигналов тиреоидных гормонов. Гиперэкспрессия miR-224 и miR-383 репрессирует мРНК *DIO1*, что приводит к снижению продукции тиреоидных гормонов [34].

Регуляция экспрессии паратиреоидного гормона

Нарушение метаболизма, ассоциированное с дефицитом витамина D, действует синергически с другими путями, способствуя увеличению веса, индуцированного приемом АП. Хотя прямое катаболическое действие АП на молекулу витамина D не продемонстрировано, АП могут снижать уровень паратиреоидного гормона (ПТГ) в крови за счет нарастания жировой ткани и фолликулярных структур, снижения функциональной активности главных темных паратиреоцитов и усиления функции оксифильных клеток в паращитовидной железе, ухудшать метаболизм витамина D и снижать его уровень [83]. Гиперэкспрессия miR-24 ингибирует продукцию ПТГ, связывая транскрипты CDKN1B/p27,

CDKN2A/p16, TGF β 1 и CASP8, которые участвуют в развитии гиперпаратиреоза [35].

В свою очередь, miR-27b ингибирует экспрессию гена *VDR* (vitamin D receptor), кодирующего ядерный рецептор витамина D, за счет чего снижается чувствительность клеток к витамину D, способствуя развитию вторичного гиперпаратиреоза [35].

Перспективы использования микроРНК как биомаркеров АИМетС

Переход к персонализированной психиатрии отражает современные подходы к индивидуальной оценке безопасности и риска развития нежелательных реакций АП на фоне фармакотерапии психических расстройств [84, 85]. Исследование АП-индуцированного изменения уровня экспрессии микроРНК возможно в различных тканях (головной мозг, периферические ткани), но наибольший клинический интерес представляют микроРНК, циркулирующие в периферической крови (плазме, экзосомах, мононуклеарах) в связи с высокой доступностью биообразцов. Например, известно, что в плазме крови рисперидон и арипипразол подавляют экспрессию циркулирующих miR-130b и miR-193a-3p [86], а оланзапин, кветиапин, зипрасидон и рисперидон ингибируют экспрессию miR-30e, miR-132, miR-195 и miR-432 [87]; в мононуклеарах периферической крови — рисперидон, оланзапин, кветиапин, арипипразол и зипрасидон повышают экспрессию miR-30a-5p [88], оланзапин, кветиапин, зипрасидон и рисперидон снижают экспрессию miR-21 [89], а рисперидон повышает экспрессию miR-132, miR-664* и miR-1271 [90].

Проанализированы результаты 34 исследований (9 клинических и 25 доклинических) за 2014–2024 гг., отражающих роль микроРНК в ключевых звеньях патогенеза МетС и АИМетС. Исследования с участием пациентов с МетС в целом и АИМетС в частности у пациентов с психическими расстройствами пока единичны и выполнены на небольших выборках, что не позволяет обобщить представленные результаты и транслировать их в клиническую практику. Однако настоящий обзор демонстрирует потенциальную роль циркулирующих микроРНК как прогностических или предиктивных эпигенетических биомаркеров АИМетС, особенно тех микроРНК, которые участвуют в нескольких звеньях патогенеза АИМетС. Это позволило классифицировать микроРНК в зависимости от степени риска развития АИМетС: низкий риск

для микроРНК с сугубо протективными свойствами для двух и более звеньев патогенеза АИМетС; средний риск для микроРНК с предиктивными свойствами в отношении одного звена патогенеза, но протективными свойствами в отношении другого звена; высокий риск для микроРНК-предикторов двух и более звеньев патогенеза АИМетС (рис. 1).

Продолжение изучения этих микроРНК важно для последующего планирования трансляционных исследований, обеспечивающих адаптацию и применение полученных результатов в реальной клинической практике психиатра. Учитывая, что циркулирующие микроРНК являются стабильными молекулами, устойчивыми при пробоподготовке и повторных циклах заморозки-разморозки, исследование их уровня в периферической крови является перспективным в связи с ожидаемой большой повторяемостью полученных результатов у разных пациентов с АИМетС.

В то же время данные некоторых проанализированных нами исследований были противоре-

чивыми. Так, гиперэкспрессия провоспалительной [9] микроРНК (miR-let7a) ассоциировалась с инсулинорезистентностью [11]. Кроме того, эта микроРНК обладала оксигенными свойствами, ассоциированными с повышением чувствительности к лептину [27]. Однако ее паралог (miR-let7b) оказывал ингибирующее действие на экспрессию NPY, что приводило к подавлению аппетита и снижению риска центрального ожирения [29]. MiR-7 индуцирует метаболизм липидов [11] и препятствует развитию системного воспаления [9], но подавляет углеводный метаболизм, снижая экспрессию инсулина [11], и оказывает оксигенный эффект [28]. Противовоспалительная miR-9 [9] также оказывает оксигенный эффект через увеличение чувствительности к лептину [27]. Ингибирующая системное воспаление miR-20a [9] может быть индуктором адипогенеза [10], но два ее паралога (miR-26 и miR-26a) оказывают принципиально разное воздействие на метаболизм глюкозы. MiR-26 активирует экспрессию инсулина и, как следствие, усиливает метаболизм углево-

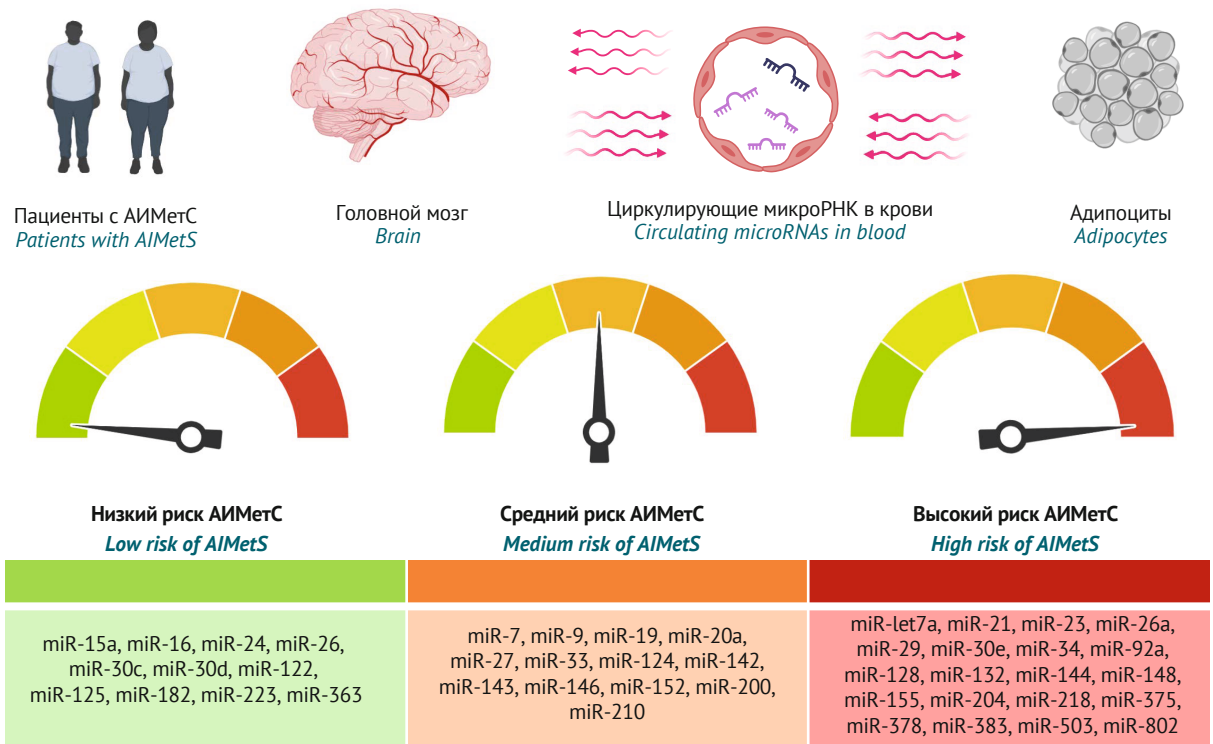


Рисунок подготовлен авторами / The figure is prepared by the authors

Рис. 1. Градация циркулирующих микроРНК в крови по степени риска развития антипсихотик-индуцированного метаболического синдрома (АИМетС)

Fig. 1. Circulating microRNA classification based on the risk of developing antipsychotic-induced metabolic syndrome (AIMetS)

дов путем ингибирования репрессоров транскрипции инсулина [23], но ее паралог (miR-26a) ингибирует SNARE-зависимое высвобождение инсулина в системный кровоток [19].

Результаты исследований роли miR-27 и ее паралогов в патогенезе MetC и АИМетС противоречивы. Так, miR-27a ингибирует антиоксидантный путь Nrf2 [6] и способствует развитию системного воспаления [9], а также приводит к накоплению гликогена в скелетных мышцах и миокарде [11]. Однако miR-27a подавляет дифференцировку адипоцитов [10] и регулирует метаболизм липидов в печени, препятствуя развитию НАЖБП совместно с miR-27b [11]. MiR-27 ингибирует адипогенез через активацию Wnt-пути в преадипоцитах 3T3-L1 [10], но при этом снижает выработку глюкозы печенью, воздействуя на ферменты глюконеогенного пути [11], и способствует развитию гипотиреоза [34].

Некоторые исследователи не изучали паралоги, а оценивали роль в патогенезе отдельных звеньев патогенеза MetC и АИМетС семейства в целом, что (по нашему мнению) вносит путаницу и ухудшает понимание полученных результатов. Например, влияние на патогенез MetC оказывают микроРНК семейства miR-33 [8, 11, 28]. В целом гипоксепрессия микроРНК этого семейства приводит к развитию центрального ожирения и инсулинорезистентности. Паралоги miR-33a и miR-33b координированно ингибируют обратный транспорт холестерина с периферии обратно в печень, подавляют ферменты окисления жирных кислот, а также ингибируют выведение холестерина из организма [11]. Гипоксепрессия miR-33a/b оказывает атеропротекторные эффекты, такие как регуляция функциональной поляризации макрофагов и увеличение транспорта холестерина из макрофагов в плазму, печень и кал, что предотвращает образование пенистых клеток и атеросклероз [8]. Семейство miR-33 снижает чувствительность к инсулину, приводя к развитию инсулинорезистентности. MiR-33 регулирует метаболизм глюкозы, подавляя гликогенолитические ферменты, что приводит к накоплению гликогена в печени, также существуют исследования, демонстрирующие, что семейства miR-33 и miR-33b (в частности) непосредственно подавляют экспрессию ферментов глюконеогенеза [11]. Дополнительно отмечается, что гипоксепрессия miR-33 (без уточнения паралогов) подавляет аппетит, снижая активность AgRP-нейронов гипоталамуса [24], но при этом снижает чувствительность к лептину [28].

Двойственно на риск развития MetC и АИМетС влияет miR-142. Так, ее противовоспалительный эффект связан с ингибированием синтеза провоспалительных молекул [9], а прооксидантный эффект — со снижением транскрипции антиоксидантного пути Nrf2 [6]. Противовоспалительная miR-143 [9] снижает экспрессию NPY [29], но ассоциирована с усилением адипогенной дифференцировки в преадипоцитах 3T3-L1, центральным ожирением [10] и развитием инсулинорезистентности [11].

Прооксидантная miR-146 [7] оказывает противовоспалительный эффект [9]. Ее паралоги (miR-146a и miR-146b) имеют принципиально разное влияние на адипогенез — miR-146a ингибирует адипогенез, а miR-146b способствует адипогенезу в преадипоцитах 3T3-L1 [10]. MiR-146 повышает уровень тиреоидных гормонов [34], а ее паралог miR-146b повышает экспрессию ПТГ [35].

MiR-152 защищает клетки от окислительного стресса [6], но при этом снижает синтез и секрецию инсулина [20]. Антиоксидантная [6] и противовоспалительная [9] miR-210 является индуктором адипогенеза и биомаркером центрального ожирения [10].

Различия в представленных результатах могут быть обусловлены тем, что проанализированные нами фундаментальные (преимущественно) и клинические исследования имели вариabельный дизайн, а также тем, что в них не учитывались модифицируемые и немодифицируемые факторы риска MetC и АИМетС, как, например, гиподинамия, объем потребления пищи и наследственная предрасположенность.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Представленный обзор демонстрирует, что чувствительность и специфичность эпигенетических биомаркеров АИМетС могут варьировать в широком диапазоне в зависимости от характера их влияния (предиктивного или протективного) на один или несколько основных звеньев патогенеза рассматриваемой распространенной нежелательной реакции психофармакотерапии, включая окислительный стресс, системное воспаление, регуляцию адипогенеза и развитие центрального ожирения, липидный метаболизм, гомеостаз холестерина ЛПВП и ЛПНП, атерогенез, жировой гепатоз, а также регуляцию чувствительности к инсулину, его экспрессию, метаболизм глюкозы, аппетита, экспрессию нейрорептида Y, орексина тиреоидных гормонов,

паратиреоидного гормона, чувствительность к лептину. Наиболее изученными являются микроРНК — предиктивные биомаркеры окислительного стресса (miR-1, miR-21, miR-23b, miR-27a, miR-28, miR-29, miR-34a, miR-92a, miR-93, miR-101, miR-106b, miR-128, miR-129, miR-140, miR-142, miR-144, miR-146, miR-148, miR-153, miR-155, miR-181c, miR-193b, miR-320, miR-365, miR-375, miR-383, miR-495, miR-503, miR-802) и системного воспаления (miR-21, miR-23a, miR-27a, miR-29a, miR-34a, miR-34c, miR-92a, miR-132, miR-138, miR-155, miR-200, miR-let7a) у пациентов с высоким риском развития МетС и АИМетС. Перспективными и вызывающими большой научный и клинический интерес предиктивными эпигенетическими биомаркерами АИМетС являются микроРНК, влияющие на уровень экспрессии нейропептидов и чувствительность к ним, включая NPY (miR-let7b, miR-29b, miR-33, miR-140, miR-143, miR-503), лептин (miR-let7a, miR-9, miR-30e, miR-132,

miR-145, miR-218, miR-342) и орексин (miR-137, miR-637, miR-654, miR-665).

Направлениями исследований в будущем может быть изучение не только предиктивной роли микроРНК в патогенезе основных звеньев АИМетС, но и комплексного подхода к разработке сигнатур циркулирующих микроРНК, наиболее чувствительных и специфичных у пациентов с высоким риском АИМетС.

Разработка новых панелей эпигенетических биомаркеров этой распространенной нежелательной реакции при применении АП первого и новых поколений будет способствовать повышению безопасности фармакотерапии психических расстройств. Однако для того чтобы транслировать полученные в мире результаты доклинических и клинических исследований в клиническую практику, требуется проведение российских исследований для уточнения данных о чувствительности и специфичности циркулирующих микроРНК в крови как биомаркеров АИМетС.

Литература / References

1. Correll CU, Solmi M, Croatto G, et al. Mortality in people with schizophrenia: A systematic review and meta-analysis of relative risk and aggravating or attenuating factors. *World Psychiatry*. 2022;21(2):248–71. <https://doi.org/10.1002/wps.20994>
2. Peritogiannis V, Ninou A, Samakouri M. Mortality in schizophrenia-spectrum disorders: Recent advances in understanding and management. *Healthcare (Basel)*. 2022;10(12):2366. <https://doi.org/10.3390/healthcare10122366>
3. De Hert M, Detraux J, van Winkel R, Yu W, Correll C. Metabolic and cardiovascular adverse effects associated with antipsychotic drugs. *Nat Rev Endocrinol*. 2012;8(2):114–26. <https://doi.org/10.1038/nrendo.2011.156>
4. De Hert M, Correll CU, Bobes J, Cetkovich-Bakmas M, Cohen D, Asai I, et al. Physical illness in patients with severe mental disorders. I. Prevalence, impact of medications and disparities in health care. *World Psychiatry*. 2011;10(1):52–77. <https://doi.org/10.1002/j.2051-5545.2011.tb00014.x>
5. Khasanova AK, Dobrodeeva VS, Shnayder NA, Petrova MM, Pronina EA, Bochanova EN, et al. Blood and urinary biomarkers of antipsychotic-induced metabolic syndrome. *Metabolites*. 2022;12(8):726. <https://doi.org/10.3390/metabo12080726>
6. Saha S. Role of microRNA in oxidative stress. *Stresses*. 2024;4(2):269–81. <https://doi.org/10.3390/stresses4020016>
7. Włodarski A, Strycharz J, Wróblewski A, Kasznicki J, Drzewoski J, Śliwińska A. The role of microRNAs in metabolic syndrome-related oxidative stress. *Int J Mol Sci*. 2020;21(18):6902. <https://www.doi.org/10.3390/ijms21186902>
8. Carvalho GB, Brandão-Lima PN, Payolla TB, Lucena SEF, Sarti FM, Fisberg RM, Rogero MM. Circulating miRNAs are associated with low-grade systemic inflammation and leptin levels in older adults. *Inflammation*. 2023;46(6):2132–46. <https://www.doi.org/10.1007/s10753-023-01867-6>
9. Das K, Rao LVM. The role of microRNAs in inflammation. *Int J Mol Sci*. 2022;23(24):15479. <https://www.doi.org/10.3390/ijms232415479>
10. Engin AB, Engin A. Adipogenesis-related microRNAs in obesity. *ExRNA*. 2022;4:16. <https://www.doi.org/10.21037/exrna-22-4>
11. Agbu P, Carthew RW. MicroRNA-mediated regulation of glucose and lipid metabolism. *Nat Rev Mol Cell Biol*. 2021;22(6):425–38. <https://www.doi.org/10.1038/s41580-021-00354-w>
12. Dong M, Ye Y, Chen Z, Xiao T, Liu W, Hu F. MicroRNA 182 is a novel negative regulator of adipogenesis by targeting CCAAT/enhancer-binding protein α. *Obesity (Silver Spring)*. 2020;28(8):1467–76. <https://doi.org/10.1002/oby.22863>
13. Wagschal A, Najafi-Shoushtari SH, Wang L, Goedeke L, Sinha S, deLemos AS, et al. Genome-wide identification of microRNAs regulating cholesterol and triglyceride homeostasis. *Nat Med*. 2015;21(11):1290–7. <https://www.doi.org/10.1038/nm.3980>
14. Cheng J, Cheng A, Clifford BL, Wu X, Hedin U, Maegdefessel L, et al. MicroRNA-144 silencing protects against atherosclerosis in male, but not female mice. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2020;40(2):412–25. <https://www.doi.org/10.1161/ATVBAHA.119.313633>
15. Irani S, Iqbal J, Antoni WJ, Ijaz L, Hussain MM. MicroRNA-30c reduces plasma cholesterol in homozygous familial hypercholesterolemia and type 2 diabetic mouse models. *J Lipid Res*. 2018;59(1):144–54. <https://doi.org/10.1194/jlr.M081299>
16. Trajkovski M, Hausser J, Soutschek J, Bhat B, Akin A, Zavolan M, et al. MicroRNAs 103 and 107 regulate insulin sensitivity. *Nature*. 2011;474(7353):649–53. <https://doi.org/10.1038/nature10112>
17. Liu W, Cao H, Ye C, Chang C, Lu M, Jing Y, et al. Hepatic miR-378 targets p110α and controls glucose and lipid homeostasis by modulating hepatic insulin signalling. *Nat Commun*. 2014;5:5684. <https://doi.org/10.1038/ncomms6684>
18. Kornfeld JW, Baitzel C, Könnert AC, Nicholls HT, Vogt MC, Herrmanns K, et al. Obesity-induced overexpression of miR-802 impairs glucose metabolism through silencing of *Hnf1b*. *Nature*. 2013;494(7435):111–5. <https://doi.org/10.1038/nature11793>
19. Xu H, Du X, Xu J, Zhang Y, Tian Y, Liu G, et al. Pancreatic β cell microRNA-26a alleviates type 2 diabetes by improving peripheral insulin sensitivity and preserving β cell function. *PLoS Biol*. 2020;18(2):e3000603. <https://doi.org/10.1371/journal.pbio.3000603>
20. Ofori JK, Salunkhe VA, Bagge A, Vishnu N, Nagao M, Mulder H, et al. Elevated miR-130a/miR130b/miR-152 expression reduces intracellular ATP levels in the pancreatic beta cell. *Sci Rep*. 2017;7:44986. <https://doi.org/10.1038/srep44986>
21. Belgardt BF, Ahmed K, Spranger M, Latreille M, Denzler R, Kondratyuk N, et al. The microRNA-200 family regulates pancreatic beta cell survival in type 2 diabetes. *Nat Med*. 2015;21(6):619–27. <https://doi.org/10.1038/nm.3862>

22. Zhang F, Ma D, Zhao W, Wang D, Liu T, Liu Y, et al. Obesity-induced overexpression of miR-802 impairs insulin transcription and secretion. *Nat Commun*. 2020;11(1):1822. <https://doi.org/10.1038/s41467-020-15529-w>
23. Melkman-Zehavi T, Oren R, Kredos-Russo S, Shapira T, Mandelbaum AD, Rivkin N, et al. miRNAs control insulin content in pancreatic β -cells via downregulation of transcriptional repressors. *EMBO J*. 2011;30(5):835–45. <https://doi.org/10.1038/emboj.2010.361>
24. Price NL, Fernández-Tussy P, Varela L, Cardelo MP, Shanabrough M, Aryal B, et al. microRNA-33 controls hunger signaling in hypothalamic AgRP neurons. *Nat Commun*. 2024;15(1):2131. <https://www.doi.org/10.1038/s41467-024-46427-0>
25. Taouis M. MicroRNAs in the hypothalamus. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2016;30(5):641–51. <https://www.doi.org/10.1016/j.beem.2016.11.006>
26. Zhang D, Yamaguchi S, Zhang X, Yang B, Kurooka N, Sugawara R, et al. Upregulation of mir342 in diet-induced obesity mouse and the hypothalamic appetite control. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2021;12:727915. <https://www.doi.org/10.3389/fendo.2021.727915>
27. Sangiao-Alvarellos S, Pena-Bello L, Manfredi-Lozano M, Tena-Sempere M, Cordido F. Perturbation of hypothalamic microRNA expression patterns in male rats after metabolic distress: Impact of obesity and conditions of negative energy balance. *Endocrinology*. 2014;155(5):1838–50. <https://www.doi.org/10.1210/en.2013-1770>
28. Derghal A, Djelloul M, Azzarelli M, Degonon S, Tourniaire F, Landrier JF, et al. MicroRNAs are involved in the hypothalamic leptin sensitivity. *Epigenetics*. 2018;13(10–11):1127–40. <https://doi.org/10.1080/15592294.2018.1543507>
29. Mak KWW, He W, Loganathan N, Belsham DD. Bisphenol A Alters the levels of miRNAs that directly and/or indirectly target neuropeptide Y in murine hypothalamic neurons. *Genes (Basel)*. 2023;14(9):1773. <https://www.doi.org/10.3390/genes14091773>
30. Dobrodeeva VS, Abdyrahmanova AK, Nasyrova RF. Personalized approach to antipsychotic-induced weight gain prognosis. *Personalized Psychiatry and Neurology*. 2021;1(1):3–10. <https://doi.org/10.52667/2712-9179-2021-1-1-3-10>
31. Holm A, Possovre ML, Bandarabadi M, Moseholm KF, Justnussen JL, Bozic I, et al. The evolutionarily conserved miRNA-137 targets the neuropeptide hypocretin/orexin and modulates the wake to sleep ratio. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2022;119(17):e2112225119. <https://www.doi.org/10.1073/pnas.2112225119>
32. Siegert S, Seo J, Kwon EJ, Rudenko A, Cho S, Wang W, et al. The schizophrenia risk gene product miR-137 alters presynaptic plasticity. *Nat Neurosci*. 2015;18(7):1008–16. <https://www.doi.org/10.1038/nn.4023>
33. Azhar S, Dong D, Shen WJ, Hu Z, Kraemer FB. The role of miRNAs in regulating adrenal and gonadal steroidogenesis. *J Mol Endocrinol*. 2020;64(1):R21–R43. <https://www.doi.org/10.1530/JME-19-0105>
34. Aranda A. MicroRNAs and thyroid hormone action. *Mol Cell Endocrinol*. 2021;525:111175. <https://www.doi.org/10.1016/j.mce.2021.111175>
35. Vaira V, Verdelli C, Forno I, Corbetta S. MicroRNAs in parathyroid physiopathology. *Mol Cell Endocrinol*. 2017;456:9–15. <https://www.doi.org/10.1016/j.mce.2016.10.035>
36. Шнайдер НА, Насырова РФ, Пекарец НА, Гречкина ВВ, Петрова ММ. Роль паттерна циркулирующих микроРНК в крови в оценке риска развития антипсихотик-индуцированного метаболического синдрома (обзор): часть 1. *Безопасность и риск фармакотерапии*. 2025. Shnayder NA, Nasyrova RF, Pekarets NA, Grechkina VV, Petrova MM. Circulating microRNAs are promising biomarkers for assessing the risk of antipsychotic-induced metabolic syndrome (review): Part 1. *Safety and Risk of Pharmacotherapy*. 2025. <https://doi.org/10.30895/2312-7821-2025-478>
37. Dietrich-Muszalska A, Kolodziejczyk-Czepas J, Nowak P. Comparative study of the effects of atypical antipsychotic drugs on plasma and urine biomarkers of oxidative stress in schizophrenic patients. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2021;17:555–65. <https://doi.org/10.2147/NDT.S283395>
38. Tsai MC, Liou CW, Lin TK, Lin IM, Huang TL. Changes in oxidative stress markers in patients with schizophrenia: The effect of antipsychotic drugs. *Psychiatry Res*. 2013;209(3):284–90. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2013.01.023>
39. Bhandari R, Kaur J, Kaur S, Kuhad A. The Nrf2 pathway in psychiatric disorders: Pathophysiological role and potential targeting. *Expert Opin Ther Targets*. 2021;25(2):115–39. <https://www.doi.org/10.1080/14728222.2021.1887141>
40. Fang X, Yu L, Wang D, Chen Y, Wang Y, Wu Z, et al. Association between SIRT1, cytokines, and metabolic syndrome in schizophrenia patients with olanzapine or clozapine monotherapy. *Front Psychiatry*. 2020;11:602121. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2020.602121>
41. Ткачев ВО, Меньшикова ЕБ, Зенков НК. Механизм работы сигнальной системы Nrf2/Keap1/ARE (обзор). *Биохимия*. 2011;76(4):407–22. Tkachev VO, Menshchikova EB, Zenkov NK. Mechanism of the Nrf2/Keap1/ARE signaling system. *Biochemistry (Moscow)*. 2011;76(4):407–22 (In Russ.). <https://doi.org/10.1134/s0006297911040031>
42. Zhang H, Dai S, Yang Y, Wei J, Li X, Luo P, Jiang X. Role of sirtuin 3 in degenerative diseases of the central nervous system. *Biomolecules*. 2024;13(5):735. <https://doi.org/10.3390/biom13050735>
43. Yang W, Nagasawa K, Munch C, Xu Y, Satterstrom K, Jeong S, et al. Mitochondrial sirtuin network reveals dynamic Sirt3-dependent deacetylation in response to membrane depolarization. *Cell*. 2016;167(4):985–1000.e21. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2016.10.016>
44. Lee BJ, Marchionni L, Andrews CE, Norris AL, Nucifora LG, Wu YC, et al. Analysis of differential gene expression mediated by clozapine in human postmortem brains. *Schizophr Res*. 2017;185:58–66. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2016.12.017>
45. Sommerfeld-Klatta K, Jiers W, Rzepczyk S, Nowicki F, Łukasik-Głębocka M, Świderski P, et al. The effect of neuropsychiatric drugs on the oxidation-reduction balance in therapy. *Int J Mol Sci*. 2024;25(13):7304. <https://doi.org/10.3390/ijms25137304>
46. Nasyrova RF, Moskaleva PV, Vaiman EE, Shnayder NA, Blatt NL, Rizvanov AA. Genetic factors of nitric oxide's system in psychoneurologic disorders. *Int J Mol Sci*. 2020;21(5):1604. <https://doi.org/10.3390/ijms21051604>
47. Patel S, Keating BA, Dale RC. Anti-inflammatory properties of commonly used psychiatric drugs. *Front Neurosci*. 2023;16:1039379. <https://doi.org/10.3389/fnins.2022.1039379>
48. Al-Amin MM, Nasir Uddin MM, Mahmud Reza H. Effects of antipsychotics on the inflammatory response system of patients with schizophrenia in peripheral blood mononuclear cell cultures. *Clin Psychopharmacol Neurosci*. 2013;11(3):144–51. <https://doi.org/10.9758/cpn.2013.11.3.144>
49. Marcinowicz P, Więdołcha M, Zborowska N, Dębowska W, Podwałski P, Misiak B, et al. A meta-analysis of the influence of antipsychotics on cytokines levels in first episode psychosis. *J Clin Med*. 2021;10(11):2488. <https://doi.org/10.3390/jcm10112488>
50. Patlola SR, Donohoe G, McKernan DP. Anti-inflammatory effects of 2nd generation antipsychotics in patients with schizophrenia: A systematic review and meta-analysis. *J Psychiatr Res*. 2023;160:126–36. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2023.01.042>
51. Cohen T, Sundaresh S, Levine F. Antipsychotics activate the TGF β pathway effector SMAD3. *Mol Psychiatry*. 2013;18(3):347–57. <https://doi.org/10.1038/mp.2011.186>
52. Prestwood TR, Asgarirouzbehani R, Wu S, Agarwal SM, Logan RW, Ballon JS, et al. Roles of inflammation in intrinsic pathophysiology and antipsychotic drug-induced metabolic disturbances of schizophrenia. *Behav Brain Res*. 2021;402:113101. <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2020.113101>
53. Melbourne JK, Pang Y, Park MR, Sudhakar N, Rosen C, Sharma RP. Treatment with the antipsychotic risperidone is associated with increased M1-like JAK-STAT1 signature gene expression in PBMCs from participants with psychosis and THP-1 monocytes and macrophages. *Int Immunopharmacol*. 2020;79:106093. <https://doi.org/10.1016/j.intimp.2019.106093>
54. Cheng L, Xia F, Li Z, Shen C, Yang Z, Hou H, et al. Structure, function and drug discovery of GPCR signaling. *Mol Biomed*. 2023;4(1):46. <https://doi.org/10.1186/s43556-023-00156-w>
55. Chen CY, Liu HY, Hsueh YP. TLR3 downregulates expression of schizophrenia gene *Disc1* via MYD88 to control neuronal morphology.

- EMBO Rep.* 2017;18(1):169–83.
<https://doi.org/10.15252/embr.201642586>
56. Kositsyn YM, de Abreu MS, Kolesnikova TO, Lagunin AA, Porokov VV, Harutyunyan HS, et al. Towards novel potential molecular targets for antidepressant and antipsychotic pharmacotherapies. *Int J Mol Sci.* 2023;24(11):9482.
<https://doi.org/10.3390/ijms24119482>
 57. Bahmad HF, Daouk R, Azar J, Sapudom J, Teo JCM, Abou-Kheir W, et al. Modeling adipogenesis: Current and future perspective. *Cells.* 2020;9(10):2326.
<https://doi.org/10.3390/cells9102326>
 58. Ghesmati Z, Rashid M, Fayezi S, Gieseler F, Alizadeh E, Darabi M. An update on the secretory functions of brown, white, and beige adipose tissue: Towards therapeutic applications. *Rev Endocr Metab Disord.* 2024;25(2):279–308.
<https://doi.org/10.1007/s11154-023-09850-0>
 59. Li Y, Zhao X, Feng X, Liu X, Deng C, Hu CH. Berberine alleviates olanzapine-induced adipogenesis via the AMPK α -SREBP pathway in 3T3-L1 Cells. *Int J Mol Sci.* 2016;17(11):1865.
<https://doi.org/10.3390/ijms17111865>
 60. Chen CC, Hsu LW, Huang KT, Goto S, Chen CL, Nakano T. Overexpression of Insig-2 inhibits atypical antipsychotic-induced adipogenic differentiation and lipid biosynthesis in adipose-derived stem cells. *Sci Rep.* 2017;7(1):10901.
<https://doi.org/10.1038/s41598-017-11323-9>
 61. Fehsel K, Bouvier ML. Sex-specific effects of long-term antipsychotic drug treatment on adipocyte tissue and the crosstalk to liver and brain in rats. *Int J Mol Sci.* 2024;25(4):2188.
<https://doi.org/10.3390/ijms25042188>
 62. Ma J, Zheng Y, Sun F, Fan Y, Fan Y, Su X, et al. Research progress in the correlation between SREBP/PCSK9 pathway and lipid metabolism disorders induced by antipsychotics. *Zhong Nan Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban.* 2023;48(10):1529–38.
<https://doi.org/10.11817/j.issn.1672-7347.2023.230029>
 63. Vantaggiato C, Panzeri E, Citterio A, Orso G, Pozzi M. Antipsychotics promote metabolic disorders disrupting cellular lipid metabolism and trafficking. *Trends Endocrinol Metab.* 2019;30(3):189–210.
<https://doi.org/10.1016/j.tem.2019.01.003>
 64. Delacrétaz A, Vandenbergh F, Glatard A, Dubath C, Levier A, Gholam-Rezaee M, et al. Lipid disturbances in adolescents treated with second-generation antipsychotics: Clinical determinants of plasma lipid worsening and new-onset hypercholesterolemia. *J Clin Psychiatry.* 2019;80(3):18m12414.
<https://doi.org/10.4088/JCP.18m12414>
 65. O'Donnell C, Demler TL, Trigoboff E, Lee C. The impact of high-density lipoprotein cholesterol (HDL-C) levels and risk of movement disorders in patients taking antipsychotics. *Innov Clin Neurosci.* 2024;21(4–6):27–30. PMID: PMC11208005
 66. Richards-Belle A, Austin-Zimmerman I, Wang B, Zartloui E, Cotic M, Gracie C, et al. Associations of antidepressants and antipsychotics with lipid parameters: Do CYP2C19/CYP2D6 genes play a role? A UK population-based study. *J Psychopharmacol.* 2023;37(4):396–407.
<https://doi.org/10.1177/02698811231152748>
 67. Chen CH, Leu SJ, Hsu CP, Pan CC, Shyue SK, Lee TS. Atypical antipsychotic drugs deregulate the cholesterol metabolism of macrophage-foam cells by activating NOX-ROS-PPAR γ -CD36 signaling pathway. *Metabolism.* 2021;123:154847.
<https://doi.org/10.1016/j.metabol.2021.154847>
 68. Gangopadhyay A, Ibrahim R, Theberge K, May M, Houseknecht KL. Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) and mental illness: Mechanisms linking mood, metabolism and medicines. *Front Neurosci.* 2022;16:1042442.
<https://doi.org/10.3389/fnins.2022.1042442>
 69. Chen J, Huang XF, Shao R, Chen C, Deng C. Molecular mechanisms of antipsychotic drug-induced diabetes. *Front Neurosci.* 2017;11:643.
<https://doi.org/10.3389/fnins.2017.00643>
 70. Weeks KR, Dwyer DS, Aamodt EJ. Antipsychotic drugs activate the *C. elegans* Akt pathway via the DAF-2 insulin/IGF-1 receptor. *ACS Chem Neurosci.* 2010;1(6):463–73.
<https://doi.org/10.1021/cn100010p>
 71. Kowalchuk C, Kanagasundaram P, Belsham DD, Hahn MK. Antipsychotics differentially regulate insulin, energy sensing, and inflammation pathways in hypothalamic rat neurons. *Psychoneuroendocrinology.* 2019;104:42–8.
<https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2019.01.029>
 72. Li YZ, Di Cristofano A, Woo M. Metabolic role of PTEN in insulin signaling and resistance. *Cold Spring Harb Perspect Med.* 2020;10(8):a036137.
<https://doi.org/10.1101/cshperspect.a036137>
 73. Ramasubbu K, Devi Rajeswari V. Impairment of insulin signaling pathway PI3K/Akt/mTOR and insulin resistance induced AGEs on diabetes mellitus and neurodegenerative diseases: A perspective review. *Mol Cell Biochem.* 2023;478(6):1307–24.
<https://doi.org/10.1007/s11010-022-04587-x>
 74. Zhou W, Sun J, Huai C, Liu Y, Chen L, Yi Z, et al. Multi-omics analysis identifies rare variation in leptin/PPAR gene sets and hypermethylation of ABCG1 contribute to antipsychotics-induced metabolic syndromes. *Mol Psychiatry.* 2022;27(12):5195–205.
<https://doi.org/10.1038/s41380-022-01759-5>
 75. Nwosu BU, Meltzer B, Maranda L, Ciccarelli C, Reynolds D, Curtis L, et al. A potential role for adjunctive vitamin D therapy in the management of weight gain and metabolic side effects of second-generation antipsychotics. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2011;24(9–10):619–26.
<https://doi.org/10.1515/jpem.2011.300>
 76. Mukherjee S, Skrede S, Milbank E, Andriantsitohaina R, López M, Fernø J. Understanding the effects of antipsychotics on appetite control. *Front Nutr.* 2022;8:815456.
<https://doi.org/10.3389/fnut.2021.815456>
 77. Добродеева ВС, Шнайдер НА, Миронов КО, Насырова РФ. Фармакогенетические маркеры антипсихотик-индуцированного набора веса: система лептина и нейрорептида Y. *Обзорные психиатрии и медицинской психологии имени В.М. Бехтерева.* 2021;55(1):3–10.
Dobrodeeva VS, Shnayder NA, Mironov KO, Nasyrova RF. Pharmacogenetic markers of antipsychotic-induced weight gain: Leptin and neuropeptide Y. *V.M. Bekhterev Review of Psychiatry and Medical Psychology.* 2021;55(1):3–10 (In Russ.).
<https://doi.org/10.31363/2313-7053-2021-1-3-10>
 78. Klemettilä JP, Kampman O, Solismaa A, Lyytikäinen LP, Seppälä N, Viikki M, et al. Association study of arcuate nucleus neuropeptide Y neuron receptor gene variation and serum Npy levels in clozapine treated patients with schizophrenia. *European Psychiatry.* 2017;40:13–9.
<https://doi.org/10.1016/j.eurpsy.2016.07.004>
 79. Zhang Y, Li X, Yao X, Yang Y, Ning X, Zhao T, et al. Do leptin play a role in metabolism-related psychopathological symptoms? *Front Psychiatry.* 2021;12:710498.
<https://doi.org/10.3389/fpsy.2021.710498>
 80. Chen PY, Chang CK, Chen CH, Fang SC, Mondelli V, Chiu CC, et al. Orexin-a elevation in antipsychotic-treated compared to drug-free patients with schizophrenia: A medication effect independent of metabolic syndrome. *J Formos Med Assoc.* 2022;121(11):2172–81.
<https://doi.org/10.1016/j.jfma.2022.03.008>
 81. Burghardt KJ, Mando W, Seyoum B, Yi Z, Burghardt PR. The effect of antipsychotic treatment on hormonal, inflammatory, and metabolic biomarkers in healthy volunteers: A systematic review and meta-analysis. *Pharmacotherapy.* 2022;42(6):504–13.
<https://doi.org/10.1002/phar.2689>
 82. Su X, Chen X, Peng H, Song J, Wang B, Wu X. Novel insights into the pathological development of dyslipidemia in patients with hypothyroidism. *Bosn J Basic Med Sci.* 2022;22(3):326–39.
<https://doi.org/10.17305/bjbm.2021.6606>
 83. Nwosu BU, Meltzer B, Maranda L, Ciccarelli C, Reynolds D, Curtis L, et al. A potential role for adjunctive vitamin D therapy in the management of weight gain and metabolic side effects of second-generation antipsychotics. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2011;24(9–10):619–26.
<https://doi.org/10.1515/jpem.2011.300>
 84. Neznanov NG. A paradigm shift to treat psychoneurological disorders. *Personalized Psychiatry and Neurology.* 2021;1(1):1–2.
 85. Ashurov ZS. The evolution of personalized psychiatry. *Personalized Psychiatry and Neurology.* 2023;3(2):1–2.
 86. Wei H, Yuan Y, Liu S, Wang C, Yang F, Lu Z, et al. Detection of circulating miRNA levels in schizophrenia. *Am J Psychiatry.* 2015;172(11):1141–7.
<https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2015.14030273>
 87. Liu S, Zhang F, Shugart YY, Yang L, Li X, Liu Z, et al. MiR143-3p-mediated NRG-1-dependent mitochondrial dysfunction contributes to olanzapine resistance in refractory schizophrenia. *Biol Psychiatry.* 2022;92(5):419–33.
<https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2022.03.012>

88. Liu S, Zhang F, Shugart YY, Yang L, Li X, Liu Z, et al. The early growth response protein 1-miR-30a-5p-neurogenic differentiation factor 1 axis as a novel biomarker for schizophrenia diagnosis and treatment monitoring. *Transl Psychiatry*. 2017;7(1):e998. <https://doi.org/10.1038/tp.2016.268>
89. Chen SD, Sun XY, Niu W, Kong LM, He MJ, Fan HM, et al. A preliminary analysis of microRNA-21 expression alteration after antipsychotic treatment in patients with schizophrenia. *Psychiatry Res*. 2016;244:324–32. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2016.04.087>
90. Yu HC, Wu J, Zhang HX, Zhang GL, Sui J, Tong WW, et al. Alterations of miR-132 are novel diagnostic biomarkers in peripheral blood of schizophrenia patients. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2015;63:23–9. <https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2015.05.007>

Вклад авторов. Все авторы подтверждают соответствие своего авторства критериям ICMJE. Наибольший вклад распределен следующим образом: *Н.А. Шнайдер* — написание текста рукописи и ее доработка по результатам рецензирования; *Р.Ф. Насырова* — общая концепция, руководство проектом, утверждение окончательной версии рукописи для публикации; *Н.А. Пекарец* — работа с базами данных, написание текста рукописи; *В.В. Гречкина* — работа с базами данных, подготовка графических материалов; *М.М. Петрова* — дизайн исследования, редактирование текста рукописи.

Authors' contributions. All the authors confirm that they meet the ICMJE criteria for authorship. The most significant contributions were as follows. *Natalia A. Shnyder* drafted the manuscript and revised it based on the peer-review results. *Regina F. Nasyrova* developed the general concept of the study, managed the project, and approved the final version of the manuscript for publication. *Nikolai A. Pekarets* worked with databases and drafted the manuscript. *Violetta V. Grechkina* worked with databases and prepared illustrations. *Marina M. Petrova* designed the study and edited the manuscript.

ОБ АВТОРАХ / AUTHORS

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

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

Насырова Регина Фаритовна, д-р мед. наук

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

Пекарец Николай Александрович

ORCID: <https://orcid.org/0009-0005-5895-1778>

Гречкина Виолетта Владимировна

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

Петрова Марина Михайловна, д-р мед. наук, профессор

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8493-0058>

Natalia A. Shnyder, Dr. Sci. (Med.), Professor

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

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

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

Nikolai A. Pekarets

ORCID: <https://orcid.org/0009-0005-5895-1778>

Violetta V. Grechkina

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

Marina M. Petrova, Dr. Sci. (Med.), Professor

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8493-0058>

Поступила 06.12.2024

После доработки 11.03.2025

Принята к публикации 21.03.2025

Online first 10.06.2025

Received 6 December 2024

Revised 11 March 2025

Accepted 21 March 2025

Online first 10 June 2025

УДК 615.03:615.065.615.457:617.7-001.37
<https://doi.org/10.30895/2312-7821-2025-406>

Обзор | Review



Доклинические исследования офтальмотоксичности лекарственных средств: обзор регуляторных подходов и методов исследования

Л.В. Наumenко , Ю.А. Говорова , А.С. Таран

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

✉ Наumenко Людмила Владимировна milanaumenko@mail.ru

РЕЗЮМЕ

ВВЕДЕНИЕ. Оценка офтальмотоксичности потенциальных лекарственных средств является высокоинформативным элементом доклинических исследований, раскрывающим механизмы действия и фармакологические эффекты химического соединения на орган зрения при местном и системном применении. Однако единый алгоритм оценки офтальмотоксичности в настоящее время отсутствует, что свидетельствует о целесообразности изучения и обобщения российского и зарубежного опыта.

ЦЕЛЬ. Разработка алгоритма оценки офтальмотоксичности лекарственных препаратов в доклинических исследованиях *in vivo* на основе российских и международных рекомендаций.

ОБСУЖДЕНИЕ. Проведен анализ подходов к изучению офтальмотоксичности химических соединений в российских и международных нормативных документах (Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств, ГОСТ 34658-2020, Руководство Организации экономического сотрудничества и развития (OECD) № 450 и № 263). Показано, что рекомендуемые методы применимы в доклинических исследованиях лекарственных препаратов и позволяют изучать влияние химических соединений на структуру (офтальмоскопия, биомикроскопия, оптическая когерентная томография) и функциональные параметры (электроретинография) глаза. Представлена основная информация о сравнительной анатомии и физиологии органа зрения мышей, крыс и кроликов, имеющая значение при исследовании раздражающего глаза и ретинотоксического эффектов и трансляции результатов в клинические исследования. Приведено содержательное описание методов исследования офтальмотоксичности и особенностей их практического применения у основных видов лабораторных животных с учетом особенностей их анатомии и физиологии. В результате обобщения изученных данных предложен комплексный дифференциальный подход к исследованию офтальмотоксичности разрабатываемых лекарственных препаратов.

ВЫВОДЫ. Предложенный алгоритм оценки токсического действия на глаза лекарственных препаратов как для офтальмологического, так и системного применения позволяет оптимизировать дизайн и сроки проведения доклинических исследований с использованием лабораторных животных и повысить безопасность применения препаратов у человека.

Ключевые слова: глаз; офтальмотоксичность; раздражающие вещества; внутриглазное давление; офтальмоскопия; электроретинограмма; лабораторные животные; кролики; крысы; мыши; приматы; сравнительная анатомия; нежелательные реакции; доклинические исследования

Для цитирования: Наumenко Л.В., Говорова Ю.А., Таран А.С. Доклинические исследования офтальмотоксичности лекарственных средств: обзор регуляторных подходов и методов исследования. *Безопасность и риск фармакотерапии*. 2025;13(4):411–425. <https://doi.org/10.30895/2312-7821-2025-406>

Финансирование. Обзор подготовлен в рамках проекта № 22-15-2002 при финансовой поддержке Российского научного фонда и администрации Волгоградской области.

Потенциальный конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

© Л.В. Наumenко, Ю.А. Говорова, А.С. Таран, 2025

Preclinical Ophthalmotoxicity Studies of Medicinal Products: a Review of Regulatory Approaches and Research Methods

Liudmila V. Naumenko , Yulia A. Govorova , Alena S. Taran 

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

✉ Liudmila V. Naumenko milanaumenko@mail.ru

ABSTRACT

INTRODUCTION. Ophthalmotoxicity assessment of potential drugs is a highly meaningful element of preclinical trials that reflects modes of action and pharmacological effects of a chemical compound on the eyes in topical and systemic use. However, there is no relevant common algorithm for ophthalmotoxicity assessment, suggesting feasibility of summarising Russian and foreign experience.

AIM. This study aimed to develop an algorithm assessing ophthalmotoxicity of medicinal products in preclinical *in vivo* studies based on Russian and international guidelines.

DISCUSSION. Study approaches of chemical compound ophthalmotoxicity were analysed in Russian and international regulatory documents (Guidelines for conducting preclinical studies of medicines, GOST 34658-2020, Guidelines of Organisation for Economic Co-operation and Development (OECD) No. 450 and No. 263). The recommended methods prove to be applicable in preclinical studies and make it possible to study the effect of chemical compounds on the structure (ophthalmoscopy, biomicroscopy, optical coherence tomography) and functions (electroretinography) of the eyes. The study included basic information on the comparative eye anatomy and physiology in mice, rats, and rabbits, crucial for studying irritant and retinotoxic effects and translating the results into clinical trials. Ophthalmotoxicity research methods and their practical application in typical laboratory animals were described in detail considering their anatomy and physiology. Based on generalised study data, a comprehensive differential approach is proposed for ophthalmotoxicity study of the developed medicinal products.

CONCLUSIONS. The proposed algorithm assessing ocular toxicity of ophthalmic and systemic drugs makes it possible to optimise the design and schedule of preclinical studies in animals and improve the safety of drug use in humans.

Keywords: eye; ophthalmotoxicity; irritants; intraocular pressure; ophthalmoscopy; electroretinogram; laboratory animals; rabbits; rats; mice; primates; comparative anatomy; adverse drug reactions; preclinical studies

For citation: Naumenko L.V., Govorova Yu.A., Taran A.S. Preclinical ophthalmotoxicity studies of medicinal products: A review of regulatory approaches and research methods. *Safety and Risk of Pharmacotherapy*. 2025;13(4):411–425. <https://doi.org/10.30895/2312-7821-2025-406>

Funding. The research was carried out with the financial support of the Russian Science Foundation and administration of Volgograd region, project 22-15-20025.

Disclosure. The authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Лекарственные средства наряду с лечебным эффектом могут оказывать нежелательное действие на различные ткани и органы, в том числе на глаза [1, 2]. Офтальмологические расстройства возникают в результате как местного, так и системного (особенно длительного) применения лекарственных средств [3–6], однако лишь немногие способны вызывать выраженные или необратимые нарушения зрения [7, 8]. Например, топическое применение сульфаниламидов может вызывать отек цилиарного тела и привести к развитию закрытоугольной глауко-

мы. Местно назначаемые адренергические средства, некоторые бета-2-адреномиметики и антихолинергические средства способны вызывать расширение зрачков и провоцировать развитие закрытоугольной глаукомы. Антибактериальные препараты (тетрациклины, хинолоны), антиаритмические препараты (амиодарон, хинидин), диуретики (фуросемид, тиазиды), алпразолам, противогрибковые средства (гризеофульвин, итраконазол, вориконазол) и некоторые другие могут стать причиной развития фототоксических реакций. Глюкокортикоиды при системном, местном или интравитреальном введении повышают

внутриглазное давление, что может привести к развитию глаукомы, кроме того, токсическое действие препаратов системного и местного применения может проявляться развитием помутнения хрусталика. Системное введение фенотиазинов или бусульфана вызывает катарактальные изменения в хрусталике [3].

Многие системные препараты достигают сетчатки через сосудистое русло. Аминохинолины вызывают характерную макулопатию по типу «бычьего глаза». Фенотиазины связываются с гранулами меланина и могут приводить к тяжелой фототоксической ретинопатии. Типичная тамоксифеновая ретинопатия проявляется кристаллическими отложениями во внутренних слоях сетчатки. У некоторых пациентов, получавших ретиноиды, снижается ночное зрение и нарушается адаптация к темноте [3].

Перед назначением препаратов системного действия рекомендуется проведение офтальмологического осмотра и/или изучение офтальмологического анамнеза пациентов, особенно это актуально для ретинотоксических препаратов [9–12]. Следует подчеркнуть, что местно и системно вводимые лекарственные средства способны оказывать как прямое, так и опосредованное офтальмотоксическое действие через поражение проводящих путей зрительного анализатора, подкорковых ядер и зрительной коры [13].

Распространенность офтальмотоксических реакций при местном и системном применении лекарственных препаратов определяет целесообразность проведения исследований офтальмотоксичности в рамках доклинической оценки их безопасности [9]. Для этого используют различные методы: от изучения выживаемости клеток культуры тканей роговичного эпителия до оценки ретинотоксичности препарата *in vivo* с помощью *in vitro* комплекса современных методов диагностики: электроретинографии (ЭРГ), оптической когерентной томографии (ОКТ), ОКТ-ангиографии (ОКТ-А) [14–16] и др. Однако единый алгоритм оценки офтальмотоксичности разрабатываемых лекарственных препаратов в доклинических исследованиях в настоящее время отсутствует. В данной работе выполнена попытка структурированного описания современных методов исследования офтальмотоксичности на моделях с использованием лабораторных животных.

Цель работы — формирование алгоритма оценки офтальмотоксичности лекарственных препаратов в доклинических исследованиях *in vivo* на основе российских и международных рекомендаций.

Поиск информации проводили в библиографических базах данных PubMed, Scopus, eLIBRARY.RU, КиберЛенинка, поисковой системе Google Scholar по ключевым словам: офтальмотоксичность / ophthalmotoxicity, глаз / eye, токсическое действие на глаза / toxic effect on the eyes, доклиническое исследование / preclinical study, нежелательное действие / adverse effect, офтальмоскопия / ophthalmoscopy, внутриглазное давление / intraocular pressure, электроретинограмма / electroretinogram, лабораторные животные / laboratory animals. Анализировали полнотекстовые статьи (67 оригинальных работ) на русском или английском языках, опубликованные в период 2000–2024 гг., относящиеся к следующим типам: метаанализы, систематические обзоры, рандомизированные клинические исследования, описания клинических случаев, доклинические/экспериментальные исследования, обзорные статьи. Повторяющиеся работы из обзора исключали. Изучены также релевантные международные, российские и европейские рекомендации и официальные руководства по исследованию раздражающего/разъедающего действия веществ на глаза.

ОСНОВНАЯ ЧАСТЬ

Особенности оценки офтальмотоксичности у лабораторных животных

Лекарственные средства, инстиллируемые в конъюнктивальную полость, могут подвергаться системной абсорбции в объеме 70–80%, при этом биодоступность препарата (концентрация в передней камере глаза) не превышает 5% от введенной дозы [17]. У лабораторных животных (кроликов, крыс, мышей и др.) соотношение «доза введенного препарата — масса тела» выше, чем у человека, и, несмотря на более редкую частоту моргания (с каждым морганием препарат выводится из конъюнктивальной полости вместе со слезой), у лабораторных животных могут развиваться более серьезные системные побочные эффекты [18].

Биодоступность лекарственного средства (активного соединения) находится в прямой зависимости от скорости оттока внутриглазной жидкости, то есть клиренса препарата. При изучении офтальмотоксичности препаратов, вводимых интравитреально, следует учитывать физиологические особенности каждого вида. У человека и кролика близкие значения скорости оттока внутриглазной жидкости

(2,8 и 2,7 мл/мин соответственно) и ее среднего объема (310 и 287 мл соответственно) [18]. У крыс и мышей эти показатели ниже в 10 раз. Особенности строения глаз грызунов, в отличие от других лабораторных животных, является анатомическое соотношение объемов хрусталика и стекловидного тела к размеру глазного яблока: у грызунов хрусталик занимает около 70% объема глаза, тогда как у человека, минипигов и кроликов около 55% объема глаза приходится на стекловидное тело [19].

Глаз является единственным органом, внутреннее строение которого доступно для прижизненного осмотра в исследовании токсичности потенциальных лекарственных средств. Среди лабораторных животных, используемых для изучения ретинотоксичности, наибольшую ценность представляют обезьяны, так как строение макулы у них имеет наибольшее конвергентное сходство с человеком. У приматов, например, может развиваться друзеноидная макулопатия, схожая с дегенерацией сетчатки у человека [13, 20]. Однако из-за высокой стоимости и сложности содержания нечеловеческих приматов, а также этических аспектов использование данных видов лабораторных животных ограничено [21].

Наличие мигательной перепонки или третьего века у млекопитающих, которая отсутствует у человека и приматов, следует учитывать при оценке раздражающего действия на глаза или влияния соединения на слезопродукцию [18]. Воспаленная мигательная перепонка может имитировать гиперемию конъюнктивы или, наоборот, маскировать поражение глазной поверхности. Роговица крысы, мыши и кролика занимает большую площадь передней поверхности глаза по сравнению с глазом человека [22]. При выборе животных для изучения офтальмотоксичности следует учитывать способность некоторых препаратов, особенно для системного применения, связываться с меланином: у животных-альбиносов и животных с пигментированным глазным дном могут быть разные проявления ретинотоксичности [13].

I. Perlman (2009) при изучении офтальмотоксичности рекомендует проводить тестирование как при системном, так и при интравитреальном/субконъюнктивальном введении препарата на двух видах лабораторных животных в связи с возможными особенностями проявлений токсичности, при этом объем проводимых исследований, по мнению автора, следует определять исходя из потребностей экспериментаторов [21].

При исследовании офтальмотоксичности наиболее часто используются крысы-альбиносы,

которые из-за отсутствия меланина склонны к развитию атрофии сетчатки, вызванной фотоповреждением [13, 20]. У крыс-альбиносов при офтальмоскопии хорошо визуализируются сосудистые сети сетчатки и хориоидеи. При изучении офтальмотоксических эффектов соединений, имеющих сродство к меланину, следует учитывать возможность их накопления в слое пигментного эпителия сетчатки у крыс-альбиносов, что может влиять на результаты исследований [20]. Аналогично у кроликов выраженность ретинотоксических эффектов гентамицина зависит от состояния пигментации глазного дна [21].

Крысы имеют холангиотический тип васкуляризации сетчатки: сосуды радиально отходят от диска зрительного нерва и равномерно распределяются по главному дну без создания бессосудистой зоны в центральной области сетчатки, так как не имеют макулы [20]. Для адаптации к ночному образу жизни порядка 99% фоторецепторов крыс представлены палочками, что необходимо учитывать при проведении ЭРГ, так как амплитуды волн скотопической электро-ретинограммы будут преобладать над фотопическим ответом [21].

Кролики имеют большую площадь конъюнктивы, видимую в просвете глазной щели, по сравнению с нечеловеческими приматами, что следует учитывать при оценке раздражающего действия препаратов на глаза [18]. При гистологическом исследовании энуклеированных глазных яблок у кроликов были обнаружены физиологические передние синехии, что в некоторых участках приводило к органической блокаде угла передней камеры [22]. У кроликов мерангиотический тип кровоснабжения сетчатки с билатеральным выходом сосудов из диска зрительного нерва по горизонтальному меридиану по ходу расположения миелинизированных проминирующих в стекловидное тело пучков нервных волокон. Из-за неразвитой сосудистой сети сетчатки кроликов существуют ограничения экстраполяции данных о ретинотоксичности изучаемого соединения на человека. Диск зрительного нерва кроликов имеет дорсальное расположение (поэтому осмотр глазного дна кроликов удобнее проводить в направлении снизу вверх), а также глубокую физиологическую экскавацию, которую трудно дифференцировать от глаукомной вследствие отсутствия развитой решетчатой пластинки. Тапетум у кроликов отсутствует [21].

Преимуществом использования мышей в доклинических исследованиях является доступность трансгенных и нокаутированных линий

для изучения механизма действия соединений и их токсических эффектов [21].

Альтернативой грызунам и кроликам при исследовании офтальмотоксичности являются минипиги: помимо доступности, воспроизводимости, экономической составляющей содержания данного вида у минипигов возможно проведение всего комплекса исследований офтальмотоксичности, так как они имеют общие анатомические и функциональные показатели органа зрения, сопоставимые с таковыми у других лабораторных животных [24].

Таким образом, для получения корректных результатов оценки офтальмотоксического действия разрабатываемых лекарственных препаратов на структуры глаза необходимо выбрать метод и вид животного, в наибольшей степени подходящий для реализации цели исследования.

Основные методы диагностики при исследовании офтальмотоксичности

Оценка раздражающего глаза действия

Изучение офтальмотоксичности проводится на доклиническом и клиническом этапах исследования нового лекарственного препарата, а также при изучении воздействия на орган зрения растворов для очистки и хранения контактных линз, средств бытовой химии, аэрозолей, пестицидов, продуктов промышленного производства. Главным образом изучают раздражающее или повреждающее воздействие на роговицу и конъюнктиву глазного яблока. В Российской Федерации общепринятым методом исследования раздражающего действия на глаза является конъюнктивальная проба с однократным закапыванием препарата в глаз при изучении острой токсичности¹ [25].

Для оценки раздражающего действия веществ на глаза в 1944 г. был разработан тест Дрейза [26]. Процедура включает в себя нанесение 0,5 мл раствора испытуемого вещества в нужной концентрации на один глаз обездвиженного находящегося в сознании животного после предварительной аналгезии. Контролем служит необработанный глаз. Вещество тестируется с помощью поэтапной процедуры с использованием на каждом этапе трех животных одного пола. Для тестирования, как правило, используются кролики-альбиносы, но возможно использование других животных [26].

В качестве альтернативы или частичной замены теста Дрейза, проводимого *in vivo*, Организацией экономического сотрудничества и развития (Organisation for Economic Co-operation and Development, OECD) предложено несколько методов тестирования *in vitro*. В руководстве OECD TG 405 (2023) по оценке раздражения/повреждения глаз химическими соединениями² подробно описаны программа тестирования и подходы к анализу полученных данных. Этим документом руководствуется Европейское агентство по лекарственным средствам (European Medicines Agency, EMA)³.

В Российской Федерации и ряде других стран действует межгосударственный стандарт «Методы испытания по воздействию химической продукции на организм человека. Оценка раздражающего/разъедающего воздействия на глаза» (ГОСТ 34658-2020), который по структуре и методике исследования поражения глаз химическими веществами *in vivo* соответствует международному руководству OECD TG 405.

Стратегия последовательного испытания химических соединений (в том числе разрабатываемых лекарственных средств и их вспомогательных компонентов) для выявления раздражающего/разъедающего действия на глаза, согласно OECD TG 405 и ГОСТ 34658-2020, предполагает 8 этапов, которые подробно описаны в данных документах. В рамках данной стратегии для определения необходимости испытания на глазах *in vivo* предварительно необходимо изучить и оценить в совокупности всю доступную информацию о воздействии рассматриваемого вещества и его структурных аналогов с использованием анализа весомости доказательств (weight of evidence, WoE). Особое внимание уделяют имеющимся результатам исследований *in vitro* и *ex vivo*. Рекомендуются по возможности избегать исследований агрессивных веществ *in vivo*. Тестирование может быть прервано на любом этапе, если выявлено, что испытуемое вещество обладает высокой токсичностью, раздражающим или разъедающим действием (конечная точка исследования).

Следующим шагом в разработке нормативной базы для выявления раздражающего/разъедающего глаз действия химических веществ стал переход от стратегии последовательного тестирования (OECD TG 405) к новому интегрированному подходу (Integrated Approaches to Testing and Assessment, IATA), рекомендуемому

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

² OECD Guideline for the testing of chemicals. Acute eye irritation/corrosion. Test Guideline 405. OECD; 2023.

³ Guideline on non-clinical local tolerance testing of medicinal products. EMA/CHMP/SWP/2145/2000 Rev. 1, Corr. 1*. EMA; 2015.

в OECD GD 2634. Интегрированный подход (IATA) предполагает использование структурированных методов, позволяющих объединить и взвесить разные типы данных для идентификации и характеристики опасности для глаз и/или подтверждения безопасности вещества (группы веществ). Для этого используются данные исследований на людях и животных, результаты тестов *in vitro* и другие источники информации. Если стратегия последовательного тестирования (OECD TG 405) фокусировалась на оценке отдельных данных, то интегрированный подход (OECD GD 263) объединяет их для получения более точной и комплексной оценки опасности веществ (табл. 1, опубликована на сайте журнала⁵).

Согласно рекомендациям OECD GD 263 тестирование *in vivo* должно проводиться только после рассмотрения всей имеющейся информации об изучаемом соединении и его тестирования *in vitro*. На первом этапе проводится сбор и анализ сведений из литературы, баз данных и других надежных источников о физико-химических свойствах изучаемого вещества, случаях серьезного повреждения глаз у людей, результатах токсикологических исследований, о прогнозах *in silico* токсикологических характеристик этого вещества и др. Второй этап оценки опасности серьезного повреждения и раздражения глаз включает анализ опубликованных данных, полученных в исследованиях *in vitro*. Третий этап, включающий проведение испытаний на животных (OECD TG 405), предусмотрен только в случае отсутствия нежелательных эффектов после анализа всех данных, полученных на предыдущих этапах.

Эти три этапа, включающие 12 модулей, представлены как последовательность, но риск серьезных повреждений и/или раздражения глаз может быть выявлен на любом этапе, и порядок действий при этом может быть изменен.

Для реализации интегрированного подхода по оценке раздражающего/повреждающего действия веществ на глаза в OECD GD 263 представлены качественные характеристики источников информации (модули с 1 по 8), которые позволяют оценить весомость, объективность и применимость данных о свойствах исследуемого соединения или смеси (по принципу аддитивности ее компонентов). Характеристики включают в себя:

категорию вещества, присваиваемую согласно глобальной согласованной системе по классификации и маркировке Организации Объединенных Наций (Globally Harmonized System for classification and labelling, UN GHS)⁶ исходя из данных, которые содержит научный источник; уровень валидности и принятия нормативных требований регулирующих органов, роль метода исследования в комплексной оценке раздражающего/повреждающего действия на глаза; описание метода тестирования; научную основу метода и механизм повреждающего действия вещества; доступность протокола исследования; сильные и слабые стороны метода; область применения и ограничения метода; прогностический уровень результатов исследования (чувствительность, специфичность, точность метода исследования); оценку внутрилабораторной и межлабораторной воспроизводимости результатов тестирования.

Далее согласно OECD GD 263 должна проводиться задокументированная и обоснованная «оценка весомости доказательств» (модуль 9) данных о раздражающем/повреждающем действии вещества на глаза, полученных из научных источников (модули 1–8). Уровень значимости их влияния на конечный вывод о свойствах исследуемого вещества следующий (от большего к меньшему): данные о раздражении/повреждении глаз у людей (модуль 1) > результаты тестирования на кроликах *in vivo* (OECD TG 405) и/или *in vitro* методами, одобренными OECD (модули 2 и 3 соответственно) > данные, полученные из экспериментов на животных или другими методами, не принятыми OECD (модули 4 и 5), информация о повреждающем действии на кожу (модуль 6), физико-химические свойства (модуль 7), данные, полученные нетестовым путем (модуль 8). Если проанализированные данные признаются весомыми, достоверными и актуальными и возможно сделать авторитетное заключение о наличии или отсутствии у изучаемого вещества повреждающего действия на глаза с присвоением ему определенной категории в соответствии с классификацией UN GHS, то дальнейшие испытания не требуются. В противном случае проводят этап 3 исследования вещества (модули 10–12) методами, предусмотренными IATA (табл. 1, опубликована на сайте журнала⁷).

⁴ OECD Guidance document No 263 on integrated approaches to testing and assessment (IATA) for serious eye damage and eye irritation. ENV/JM/MONO(2017)15/REV1. OECD; 2023.

⁵ <https://doi.org/10.30895/2312-7821-2025-406-tabl>

⁶ Globally harmonized system of classification and labelling of chemicals (GHS Rev. 10, 2023). United Nations; 2023. <https://unece.org/transport/dangerous-goods/ghs-rev10-2023>

⁷ <https://doi.org/10.30895/2312-7821-2025-406-tabl>

Диагностические тесты *in vivo*, используемые в доклинических исследованиях, обладают высокой информативностью, однако для получения корректных результатов оценки токсического действия разрабатываемых лекарственных препаратов на структуры глаза необходимо выбрать метод и вид животного, в наибольшей степени подходящий для реализации цели исследования.

Измерение внутриглазного давления

Метод позволяет оценить способность изучаемого вещества повышать или понижать внутриглазное давление (ВГД) при местном применении, а также выявить его возможное системное действие. При проведении исследования глазных капель один глаз лабораторного животного является опытным, второй — контрольным, в том числе для исключения системной активности действующего вещества [27].

На данный момент существует несколько подходов к измерению ВГД у разных видов экспериментальных животных инвазивными и неинвазивными методами, и их перечень продолжает увеличиваться [28, 29].

Инвазивные методы. Методики прямого определения ВГД связаны с канюлизацией глаза, и, следовательно, их недостатками являются необходимость применения анестезии и прокола глазного яблока. Необходимо соблюдать осторожность, чтобы избежать повреждения радужной оболочки, передней капсулы хрусталика, хрусталика или роговицы. Риск повреждения радужной оболочки может быть уменьшен с помощью местного применения мидриатиков, но это может повлиять на ВГД [30]. Проводимые манипуляции могут повлиять на уровень ВГД, а частота возможных измерений ограничена. Однако это способ измерить фактическое ВГД (истинное, а не тонометрическое), и разброс результатов измерений при этом меньше, чем при использовании неинвазивных методов [31].

В лабораторных условиях, когда одной из основных задач исследования является изучение фармакодинамических параметров потенциального антиглаукомного препарата, его влияние на биомеханические свойства роговицы, глубину передней камеры глаза оправданным будет измерение уровня ВГД методом прямой канюлизации [32].

Неинвазивные методы. В экспериментах на животных для измерения ВГД чаще используют неинвазивные тонометры, такие как аппланационный тонометр Гольдмана [33] и его пере-

носные варианты [33–35], пневмотонометр [36] и другие ручные портативные тонометры.

Тонометр отскока или рикошета — единственный тонометр, специально разработанный для использования на грызунах (крысах, мышах). Позволяет измерять ВГД с помощью легкого металлического зонда, который прижимается к поверхности роговицы. Измерение ВГД у лабораторных животных, как правило, проводят с помощью отскоковой тонометрии, поскольку она неинвазивна, датчик контактирует с глазом только в течение очень короткого периода времени, ударяет с минимальной силой, тонометрию отскока можно проводить без анестезии роговицы и повторять неограниченное количество раз [31, 29].

У большинства видов лабораторных животных, описываемых в данной статье, величина нормального ВГД составляет 15–25 мм рт. ст., а асимметрия его уровня между парными глазами может достигать 8 мм рт. ст. [37]. Однако эти данные несколько отличаются у разных авторов, например ВГД у крыс $17,30 \pm 5,25$ мм рт. ст. [38], у кроликов $18,1 \pm 0,6$ мм рт. ст. [39].

Тонометрия у находящихся в сознании животных при первоначальном воздействии с большой вероятностью вызовет страх и стрессовую реакцию, которые могут быть устранены только в результате нескольких тренировочных занятий. Оценка ВГД должна выполняться каждый раз в одно и то же время, так как ВГД колеблется в течение 24-часового цикла [31]. Скорость циркуляции внутриглазной жидкости непосредственно влияет на фармакокинетические параметры изучаемого соединения, ее необходимо учитывать при оценке суточных колебаний ВГД [18].

Офтальмологическая визуализация

Для изучения токсического действия соединений на структуры переднего отрезка глаза широко применяется биомикроскопия с помощью щелевой лампы. Для исследования у лабораторных животных удобнее применять портативные переносные модели, однако настольные биомикроскопы, как правило, имеют оптику лучшего качества, большую вариативность ширины и ориентации щелевого луча. При интерпретации результатов биомикроскопии следует учитывать биологические особенности вида животного [37]. Например, у крыс линии Спрэг-Дули распространены фоновые патологии роговицы (рубцы, дистрофии, дегенерации), поэтому нивелирование их влияния на результаты исследования достигается путем рандомизации, чтобы особи

с помутнениями роговицы были представлены во всех опытных группах. У таких видов, как кошки, собаки, кролики и грызуны, отсутствует боуменова мембрана, что влияет на проницаемость роговицы и концентрацию инстиллируемого соединения в передней камере глаза [18].

Обзор особенностей оценки результатов биомикроскопии с использованием щелевой лампы и их применимости в контексте современной офтальмологической токсикологии и разработки лекарственных средств, проведенный J.S. Eaton и соавт. [40], позволил выявить 138 оригинальных или модифицированных классификаций изменений структур переднего отрезка глаза. Авторы отметили, что для видов с пигментированным типом строения глаз, а также для собак, кошек, свиней, приматов системы оценки были недостаточно представлены в литературе (например, для последних отсутствует классификация хрусталиковых изменений). Присутствие меланина в радужке, цилиарном теле и сосудистой оболочке (внутриглазное депо для некоторых препаратов [41]) оказывает существенное влияние на фармакокинетику и фармакодинамику соединений. Поэтому авторы рекомендовали на доклиническом этапе оценки безопасности потенциальных лекарственных препаратов использовать хотя бы один вид лабораторных животных с пигментированными структурами глаза [40]. Для изучения токсических эффектов лекарственных средств, вводимых интравитреально, на сетчатку и зрительный нерв обоснованно выбирать такие виды лабораторных животных, которые имеют схожий с человеком объем стекловидного тела (4 мл), например кроликов [18].

Для осмотра глазного дна применяют прямую и обратную (непрямую) офтальмоскопию — технически простой, но весьма информативный метод исследования. Прямая офтальмоскопия и появившиеся позже бинокулярный непрямой офтальмоскоп, щелевая лампа и различные высокодiopтрийные асферические линзы позволяют получать изображения глазного дна *in vivo* [42], быстро оценивать состояние прозрачности глазных сред (развитие помутнений роговицы или хрусталика, гемофтальма), провести прямой осмотр артериовенозной системы, диска зрительного нерва, высокоспециализированной нервной ткани — сетчатки. Преимуществом прямой офтальмоскопии является возможность изучения глазного дна с сильным увеличением, чего нельзя добиться методом непрямого освещения.

Непрямая офтальмоскопия с помощью щелевой лампы позволяет визуализировать большую

поверхность сетчатки, включая крайнюю периферию [43]. Расширение функциональных возможностей щелевой лампы достигается посредством использования при работе с ней специальных офтальмологических линз различных типов. Использование асферических поверхностей в офтальмологических линзах, применение высокоэффективных просветляющих покрытий, внедрение в медицинскую практику лазерных микрохирургических установок, появление новых материалов привело к тому, что в настоящее время на мировом рынке офтальмологической аппаратуры представлена широчайшая гамма контактных и бесконтактных линз.

У животных разных биологических видов имеются различия в анатомии глазного дна, что следует учитывать при проведении офтальмоскопии и оценке ее результатов. Большинство лабораторных животных, за исключением приматов, не имеют макулы и фoveи [18]. Кошки и собаки имеют *tapetum lucidum* — светоотражающий слой для синего, зеленого и желтого цветов. У кроликов, которые благодаря сходным размерам глазного яблока довольно часто используются в экспериментах, сетчатка имеет значимые отличия от сетчатки человека (мерангиотический тип сетчатки, отсутствие макулярной области, иное распределение фоторецепторов различных типов, выраженная миелинизация нервных волокон в горизонтальной плоскости).

Существующие системы оценки состояния глаз с применением щелевой лампы (тест Дрейза, классификации Макдональда–Шеддака, Хакетта–Макдональда, оценка проявлений увеита (standardization of uveitis nomenclature, SUN) и др.) рассчитаны на кроликов-альбиносов, поэтому J.S. Eaton и соавт. [40] разработали собственную систему полуколичественной доклинической оценки офтальмотоксичности SPOTS (semiquantitative preclinical ocular toxicology scoring system). Авторы включили в данную систему расширенные критерии оценки состояния переднего и заднего отрезков глаза, стандартизированные настройки щелевой лампы, применимость у всего спектра видов лабораторных животных [44].

Наряду со щелевыми лампами для исследования и фотографирования различных участков глаза широко используются фундус-камеры. Фундус-камера дает возможность проводить мультиспектральную съемку и анализ изображения, флуоресцентную ангиографию и сравнительную оценку полученных данных в динамике (мониторинг), а также архивировать полученные данные [45, 46].

Растущая доступность смартфонов и повышение качества встроенных в них цифровых камер в последнее десятилетие сделали возможной (и легкой) запись четких, детализированных фотографических изображений глазного дна. Офтальмоскопия с помощью смартфона стала реальной альтернативой традиционным подходам к визуализации глазного дна, особенно в местах с ограниченными ресурсами [42].

Е.В. Прудникова и соавт. [23] рекомендуют проведение офтальмоскопии дважды: до начала исследования и перед его завершением, однако кратность исследования должна быть увеличена в экспериментах с длительностью более 3 месяцев и в случае, когда высоко ожидаем офтальмотоксический эффект разрабатываемого лекарственного препарата. Авторы также указывают на целесообразность промежуточных исследований в критических точках эксперимента и/или при появлении у лабораторных животных признаков глазной патологии.

Использование ОКТ позволяет прижизненно получать подробную гистоморфметрическую картину ретиальной патологии, выполняется при токсикологических исследованиях на различных видах лабораторных животных как при интравитреальной инъекции, так и при системном введении изучаемого соединения [47]. Так, с помощью ОКТ была показана дегенерация фоторецепторов (истончение наружного ядерного слоя сетчатки) при интравитреальном, внутривенном и внутрибрюшинном введении мышам йодоуксусной кислоты [48].

Офтальмологическая визуализация играет важную роль при исследовании как офтальмологических препаратов, так и препаратов, применяемых при системных заболеваниях с офтальмологическими проявлениями [49].

Исследование микроциркуляции глаза

Количественная оценка глазного кровотока, особенно измерение общего кровотока в сетчатке, важны для диагностики и лечения различных типов глазных заболеваний [50, 51] и могут использоваться для оценки влияния медикаментозных препаратов на глазной кровоток. Одним из наиболее распространенных методов для оценки микроциркуляции у экспериментальных животных является флуоресцентная ангиография (ФАГ), которая нашла широкое применение в офтальмологии. Например, с помощью сочетания ОКТ и ФАГ было продемонстрировано развитие субретинального отека после интравитреального введения DL-альфа-аминоадипиновой

кислоты у новозеландских белых кроликов и мышей [52]. Авторы предложили использовать данную модель субретинального отека при доклиническом исследовании лекарственных средств.

ОКТ-ангиография (ОКА) визуализирует медленный поперечный поток в капиллярах, что позволяет обнаружить вариацию или декорреляцию сигнала ОКТ между изображениями поперечного сечения. Поскольку используется внутренний контраст движущихся клеток крови, введение красителя не требуется. ОКТ-ангиография является трехмерной, поэтому сетчаточные и хориоидальные сосудистые сплетения могут быть разделены на блоки для визуализации анфас и количественной оценки [53]. С помощью комбинации методов ЭРГ, ОКТ, ОКА была доказана меньшая ретинотоксичность у кроликов ингибитора гистонацетилазы белиностата как перспективного средства для интравитреальной химиотерапии внутриглазной ретинобластомы, по сравнению с мелфаланом [52].

Лазерная доплеровская флоуметрия обеспечивает непрерывное измерение тканевой перфузии в относительно маленьком объеме материала [54]. Это неинвазивный метод, который можно использовать в эксперименте для выполнения повторных измерений в течение коротких или длительных периодов времени [55]. Так, использование лазерной доплеровской флоуметрии позволило выявить снижение уровня хориоидального кровотока после интравитреального введения ингибитора ангиогенеза ранибизумаба, подтверждая наличие вазоконстрикторного эффекта препарата [56].

Электрофизиологические методы диагностики

Электрофизиологическое исследование является одним из наиболее информативных методов диагностики заболеваний структур сетчатки, важным источником объективной оценки функционального состояния зрительного анализатора [57]. Изменение биоэлектрической активности сетчатки, как правило, предшествует выявлению выраженных органических поражений тканей глаза, в том числе в результате действия лекарственных средств.

ЭРГ, высокочувствительный метод считывания потенциала фоторецепторов сетчатки в ответ на световое раздражение, является наиболее применимым для исследований на животных. Мишенями лекарственных препаратов являются рецепторы, эндогенные сигнальные молекулы или потенциалзависимые ионные

каналы, которые могут влиять на электрические свойства нейронов. ЭРГ позволяет *in vivo* отслеживать эффекты лекарственных средств на зрительные пути в условиях, приближенных к естественным [58]. Проведение ЭРГ лабораторным животным возможно как согласно руководству Международного общества клинической электрофизиологии зрения (International Society for Clinical Electrophysiology of Vision, ISCEV) по процедурам визуальной электродиагностики [59], так и по адаптированным тестам для отдельного биологического вида [14]. При изучении фармакологического и токсического эффектов (депрессия амплитуды ЭРГ-волн) потенциального лекарственного средства преимуществом ЭРГ является то, что она позволяет оценить эти эффекты количественно [57].

Для проведения исследования животным инстиллируют мидриатик и анестетик в оба глаза. ЭРГ регистрируется с поверхности роговицы с помощью электродов. У лабораторных животных регистрация обычно проводится под наркозом, хотя также были опубликованы данные о возможности проведения этой процедуры без наркоза [60, 61]. Активный электрод накладывают на роговицу, референсный игольчатый электрод вводят подкожно в затылочную часть головы, игольчатый электрод заземления вводят подкожно сбоку в область нижнего ребра или хвоста.

ЭРГ можно проводить после темновой и световой адаптации. Адаптированное к темноте состояние используется, когда исследователь заинтересован в палочко-опосредованном ответе. Световая адаптация эффективно насыщает палочки, и, таким образом, светоадаптацию можно использовать для извлечения реакций, вызываемых колбочками. ЭРГ основана на изменении ионного тока в сетчатке при вспышке света. В исследованиях ЭРГ у мышей и крыс в качестве стимулирующих устройств используют стробоскопические вспышки [62] или эффект Ганцфельда [63–65]. А.А. Суетов и соавт. [66] описали проведение мультифокальной ЭРГ у кроликов с помощью прибора «Нейро-ЭРГ» («Нейрософт», Россия), где в качестве светового стимулятора использовали LCD-монитор.

Токи, образующиеся в радиально ориентированных клетках сетчатки (фоторецепторах, биполярных клетках, клетках Мюллеровой глии и клетках пигментного эпителия сетчатки), преимущественно текут в одном направлении и генерируют суммарный потенциал, легко регистрируемый дистальным роговичным электродом. Мгновенная электроретинограмма мо-

жет быть получена с использованием различных параметров стимуляции и фонового освещения, а также могут быть проанализированы многочисленные отдельные компоненты ЭРГ, каждый из которых указывает на функциональность различных классов клеток сетчатки.

С помощью ЭРГ анализируют амплитуды и задержки а- и b-волн. А-волна в основном обусловлена активацией фоторецепторов, тогда как b-волна в основном генерируется активацией глутаматергических биполярных клеток ON-типа. Латерально ориентированные клетки сетчатки вносят незначительный вклад в обычную вспышку ЭРГ, вместо этого они формируют ответ паттерн-ЭРГ, специального метода, используемого для записи внутренних ответов сетчатки [67].

ЭРГ позволяет количественно оценить степень токсического поражения сетчатки (амплитуда и латентность а- и b-волн), локализовать макулярные нарушения (при мультифокальной ЭРГ), определить преимущественное нарушение функций нейронов сетчатки. Например, паттерн-ЭРГ характеризует состояние ганглиозных клеток сетчатки, ритмическая ЭРГ с частотой 30 Гц – состояние колбочек, полнополюсная (Ганцфельд) ЭРГ после темновой адаптации показывает комбинированный (максимальный) ответ фоторецепторов, однако у грызунов с преобладанием палочкового аппарата требуется более длительная темновая адаптация [63, 68].

Существует ряд моделей заболеваний сетчатки и зрительного нерва (например, глаукомное поражение слоя нервных волокон (глаукомная нейропатия), диабетическая ретинопатия, другие ишемические поражения сетчатки), влияние которых на зрительные электрофизиологические параметры достаточно хорошо изучено, что позволяет использовать их при исследовании лекарственных средств. ЭРГ может обеспечить раннее указание на функциональное восстановление в ответ на терапевтическое вмешательство [58].

Преимуществами ЭРГ являются возможность использования у всех основных видов лабораторных животных и быстрота проведения при определенном опыте и квалификации исполнителя. Изменения биоэлектрической активности сетчатки под влиянием того или иного патологического фактора наступают раньше, чем развиваются морфологические нарушения в сетчатке и зрительном нерве. Таким образом, результаты ЭРГ могут продемонстрировать самые ранние ретинотоксические функциональные эффекты изучаемого соединения,

когда офтальмоскопия будет малоинформативна [63]. В литературе описано применение ЭРГ для выявления офтальмотоксического действия соединений как при системном (внутривенном, внутривидеальном, пероральном), так и при локальном введении (интравитреальном, субконъюнктивальном, инстилляции в конъюнктивальную полость) [64, 69, 70].

Алгоритм оценки офтальмотоксичности в доклинических исследованиях

Проведенный анализ показал, что целостный подход к изучению офтальмотоксичности разрабатываемых лекарственных препаратов в доклинических исследованиях в настоящее время отсутствует. В рекомендациях OECD GD 263 и ГОСТ 34658-2020 детально изложен алгоритм изучения раздражающего/повреждающего действия химического соединения на глаза. При этом нет руководств, в которых были бы систематизированы данные о применении методов углубленного изучения ретинотоксичности, поражения зрительного нерва и проводящих путей зрительного анализатора в доклинических исследованиях *in vivo*. Каждый коллектив авторов из всей совокупности возможных в этой области методов исследования выбирает те, которые в наибольшей степени отвечают задачам конкретного исследования [57, 66]. Поэтому нами предпринята попытка обобщить и представить в виде алгоритма последовательность действий (с указанием рекомендуемого объема исследований), необходимых для комплексной оценки офтальмотоксичности на доклиническом этапе с учетом типа препарата: офтальмологический, системного действия (рис. 1).

Если исследование острой токсичности фармакологически активного вещества имеет целью определение LD_{50} при однократном или двукратном введении при ограниченном времени наблюдения за лабораторными животными, то длительность исследования хронической токсичности зависит от предполагаемой длительности применения препарата в клинической практике⁸. Изучение офтальмотоксичности может быть реализовано параллельно при исследовании как острой, так и хронической токсичности.

Следует сделать дополнительное пояснение: при подготовке данной статьи авторы изучили большое количество научных публикаций и могут обоснованно сделать вывод о том,

что применение любого метода прижизненного исследования выполнимо на любом виде лабораторного животного при соответствующем уровне технического оснащения и квалификации научного персонала.

Изучение нейротоксического действия потенциальных лекарственных средств, ассоциированного с поражением сосудистого русла головного мозга, логично дополнять методами, которые позволяют визуализировать сетчатку (ОКТА, офтальмоскопия), из-за общего онтогенетического происхождения и функциональной связи между этими структурами [71]. Углубленное изучение нейротоксического действия системно вводимых препаратов целесообразно дополнять проведением ЭРГ для оценки состояния нейронов сетчатки [65]. Так, электрофизиологические методы позволили выявить отдаленные офтальмотоксические эффекты вигабатрина у детей [72]. Исследование нефротоксического эффекта вещества (поражение почечного нефрона) может быть дополнено изучением микроциркуляции цилиарного тела, конъюнктивы и сетчатки, поскольку тяжесть нефропатии коррелирует со снижением уровня глазной гемоперфузии [73].

Проведение ЭРГ на этапе доклинического исследования нового соединения для выявления токсического эффекта на глаз является целесообразным вне зависимости от того, планируется ли его применение как местного офтальмологического средства или как препарата для системного введения [57].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Исследование офтальмотоксичности потенциальных лекарственных препаратов является неотъемлемой и высокоинформативной частью доклинических испытаний. Для выявления офтальмологических нарушений при местном и системном применении лекарственных препаратов используется широкий спектр методов исследования морфологии и функции глаза. Унификация принятых в Российской Федерации подходов к изучению офтальмотоксичности с мировой практикой является положительной и обоснованной тенденцией. Авторами предложен алгоритм оценки офтальмотоксичности в исследованиях *in vivo* лекарственных препаратов при обнаружении негативных офтальмологических эффектов с указанием рекомендуемого объема исследований. Использование разработанного

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

⁹ Там же.

ЭТАП / STAGE	ОСОБЕННОСТИ ЭТАПА / STAGE ASPECTS	ОБЛАСТЬ ПРИМЕНЕНИЯ / APPLICABLE
Определение цели и задач исследования нового соединения <i>Defining study goals and objectives of a new compound</i>	Первичная характеристика соединения (предполагаемая область применения, путь введения, потенциальные эффекты, механизм и точки воздействия на организм) по данным литературы и лабораторных исследований <i>Primary compound specification according to literature data and laboratory tests (indication, administration, potential effects, mechanism and effects on the human body)</i>	Все разрабатываемые лекарственные препараты <i>All medicinal products being developed</i>
Исследование острой и хронической токсичности соединения <i>Studying acute and chronic toxicity</i>	Стандартные исследования по утвержденным методикам ⁹ <i>Standard studies using approved methods⁹</i>	Все разрабатываемые лекарственные препараты <i>All medicinal products being developed</i>
Исследование офтальмологического статуса лабораторных животных <i>Studying ophthalmologic status of laboratory animals</i>	Рутинные офтальмологические методы исследования: непрямая офтальмоскопия, биомикроскопия с фоторегистацией, офтальмотонометрия <i>Routine study methods in ophthalmology: indirect ophthalmoscopy, biomicroscopy with photography, ophthalmotonometry</i>	Потенциальные офтальмологические лекарственные средства при любом пути введения (от глазных капель до интравитреальных инъекций). Новые препараты с системным действием, для которых предполагается влияние на глаза (побочное действие, терапевтический эффект на течение глазных осложнений основного заболевания) <i>Potential ophthalmic products with any administration (from eye drops to intravitreal injections). New systemic drugs with presumed ophthalmic effect (adverse effect, therapeutic effect on eye manifestations of the underlying disease)</i>
Оценка раздражающего действия соединения на глаза <i>Assessing irritative effect on the eyes</i>	Оценка по ГОСТ 34658-2020 «Методы испытания по воздействию химической продукции на организм человека. Оценка раздражающего/разъедающего воздействия на глаза» <i>Assessing by GOST 34658-2020 Methods of testing the impact of chemical products on the human body. Assessment of the irritant/corrosive eye exposure</i>	Потенциальные офтальмологические лекарственные средства, применяемые в виде глазных капель, мазей, гелей и др. <i>Potential ophthalmic products - eye drops, ointments, gels, etc.</i>
Анализ выявленных изменений. Оценка необходимости проведения дополнительных тестов <i>Analysing the changes found. Evaluating the necessity of additional tests</i>	Проводят при выявлении поражения/патологии любой структуры глаза, отсутствующей в контрольной группе животных <i>Performed in case of any eye damage/pathology not registered in the control group of animals</i>	Все разрабатываемые лекарственные препараты <i>All medicinal products being developed</i>
Углубленное изучение возможного токсического действия на структуры и функции глаза с поправкой на технические возможности исследователей <i>Advanced study of toxic effect on eye structures and functions adjusted to research facilities</i>	При наличии признаков ретинотоксичности, нейротоксичности: электроретинография, лазерная доплеровская флоуиметрия, оптическая когерентная томография сетчатки. При патоморфологическом исследовании сетчатки. При токсическом катарактогенезе, офтальмогипертензии: патоморфологическое исследование хрусталика, структур угла передней камеры глаза <i>For signs of retino-/neurotoxicity: electroretinography, laser Doppler fluorimetry, optical coherence tomography, and pathomorphological examination. For toxic cataractogenesis and ocular hypertension: pathomorphological examination of lens and angle of anterior chamber</i>	Потенциальные офтальмологические лекарственные средства. Препараты с системным действием при выявлении токсического действия на нервную ткань, параметры гемодинамики, при развитии геморрагических осложнений, усугублении тяжести основного заболевания <i>Potential ophthalmic products. Systemic drugs with established toxic effect on the nervous tissue, circulation, in case of haemorrhagic complications and aggravation of the underlying disease</i>
Интерпретация результатов, экстраполяция данных на человека для оценки целесообразности продолжения доклинических исследований <i>Interpreting the results, extrapolating data on human patients to assess feasibility of ongoing preclinical studies</i>	При отсутствии офтальмотоксичности: переход к следующему этапу доклинического исследования. При выявлении офтальмотоксичности: повторное исследование с препаратом сравнения для определения дозы препарата, при которой присутствует терапевтический эффект, но появляются признаки поражения глаза, решение вопроса о прекращении исследования <i>For zero ophthalmic toxicity – next stage of preclinical study. For established ophthalmic toxicity – repeated comparator study to determine maximum therapeutic dose with no eye damage; considering study closure</i>	Все разрабатываемые лекарственные препараты <i>All medicinal products being developed</i>

Рисунок подготовлен авторами / The figure is prepared by the authors

Рис. 1. Алгоритм изучения офтальмотоксичности потенциальных лекарственных средств в доклинических исследованиях
Fig. 1. Algorithm for studying ophthalmotoxicity of potential drugs in preclinical studies

алгоритма позволит оптимизировать дизайн до-клинических исследований с использованием лабораторных животных и выявить возможные

токсические эффекты разрабатываемых лекарственных препаратов на глаза на ранних этапах исследования.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- To TQ, Townsend JC. Ocular toxicity of systemic medications: A case series. *Optometry*. 2000;71(1):29–39. PMID: 10680416
- Peng JP, Yang XY, Luo F, et al. Hydroxychloroquine-induced hyperpigmentation of the skin and bull's-eye maculopathy in rheumatic patients: A case report and literature review. *Front Immunol*. 2024;15:1383343. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2024.1383343>
- Li J, Tripathi RC, Tripathi BJ. Drug-induced ocular disorders. *Drug Saf*. 2008;31(2):127–41. <https://doi.org/10.2165/00002018-2008-31020-00003>
- Tsang SH, Sharma T. Drug-induced retinal toxicity. In: Tsang SH, Sharma T, eds. *Atlas of inherited retinal diseases*. Springer Cham; 2018. https://doi.org/10.1007/978-3-319-95046-4_48
- Ye YT, Zhou ZY, Wen LS, et al. The significance of the ocular adverse effect induced by systemic taxane application. *Front Bioscience (Landmark Ed)*. 2022;27(6):171. <https://doi.org/10.31083/j.fbl2706171>
- Ahn SJ, Ryu SJ, Lim HW, Lee BR. Toxic effects of hydroxychloroquine on the choroid: Evidence from multimodal imaging. *Retina*. 2019;39(5):1016–26. <https://doi.org/10.1097/IAE.0000000000002047>
- Santaella RM, Fraunfelder FW. Ocular adverse effects associated with systemic medications: Recognition and management. *Drugs*. 2007;67(1):75–93. <https://doi.org/10.2165/00003495-200767010-00006>
- Green MB, Duker JS. Adverse ocular effects of systemic medications. *Life (Basel)*. 2023;13(3):660. <https://doi.org/10.3390/life13030660>
- Mecklenburg L, Schraermeyer U. An overview on the toxic morphological changes in the retinal pigment epithelium after systemic compound administration. *Toxicol Pathol*. 2007;35(2):252–67. <https://doi.org/10.1080/01926230601178199>
- Wilkie DA. The ophthalmic examination as it pertains to general ocular toxicology: Basic and advanced techniques and species-associated findings. In: Gilger B, ed. *Ocular pharmacology and toxicology. Methods in pharmacology and toxicology*. Totowa, NJ: Humana Press; 2013. <https://doi.org/10.1007/978-1-4939-2013-7>
- Краснова ТВ, Канюков ИВ. Ретинопатическое побочное действие лекарственных средств и меры профилактики. *Вестник Оренбургского государственного университета*. 2004;5(38):202–5. Krasnova TV, Kanyukova IV. Retinopathical accessory drug-induced action and measures of prevention. *Vestnik of the Orenburg State University*. 2004;5(38):202–5 (In Russ.). EDN: [IYEKOV](https://doi.org/10.1186/s40942-019-0172-0)
- Corradetti G, Violanti S, Au A, Sarraf D. Wide field retinal imaging and the detection of drug associated retinal toxicity. *Int J Retin Vitreous*. 2019;5(Suppl 1):26. <https://doi.org/10.1186/s40942-019-0172-0>
- Muthuswamy A, Pardo ID, Rao DB, et al. Neuroanatomy and sampling of central projections for the visual system in mammals used in toxicity testing. *Toxicol Pathol*. 2021;49(3):455–71. <https://doi.org/10.1177/0192623320967279>
- Kaczmarek JV, Bogan CM, Pierce JM, et al. Intravitreal HDAC inhibitor belinostat effectively eradicates vitreous seeds without retinal toxicity in vivo in a rabbit retinoblastoma model. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2021;62(14):8. <https://doi.org/10.1167/jovs.62.14.8>
- Alépée N, Leblanc V, Grandidier MH, et al. SkinEthic HCE Time-to-Toxicity on solids: A test method for distinguishing chemicals inducing serious eye damage, eye irritation and not requiring classification and labelling. *Toxicol In Vitro*. 2021;75:105203. <https://doi.org/10.1016/j.tiv.2021.105203>
- Bonneau N, Potey A, Vitoux MA, et al. Corneal neuroepithelial compartmentalized microfluidic chip model for evaluation of toxicity-induced dry eye. *Ocul Surf*. 2023;30:307–19. <https://doi.org/10.1016/j.jtos.2023.11.004>
- Ramsay E, Del Amo EM, Toropainen E, et al. Corneal and conjunctival drug permeability: Systematic comparison and pharmacokinetic impact in the eye. *Eur J Pharm Sci*. 2018;119:83–9. <https://doi.org/10.1016/j.ejps.2018.03.034>
- Vézina M. Comparative ocular anatomy in commonly used laboratory animals. In: Weir A, Collins M, eds. *Assessing ocular toxicology in laboratory animals. Molecular and integrative toxicology*. Totowa, NJ: Humana Press; 2012. P. 1–21. https://doi.org/10.1007/978-1-62703-164-6_1
- Wu Y, Feng Y, Yang J, et al. Anatomical and Micro-CT measurement analysis of ocular volume and intraocular volume in adult Bama Miniature pigs, New Zealand rabbits, and Sprague-Dawley rats. *PLoS One*. 2024;19(9):e0310830. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0310830>
- Shibuya K, Tomohiro M, Sasaki S, Otake S. Characteristics of structures and lesions of the eye in laboratory animals used in toxicity studies. *J Toxicol Pathol*. 2015;28(4):181–8. <https://doi.org/10.1293/tox.2015-0037>
- Perlman I. Testing retinal toxicity of drugs in animal models using electrophysiological and morphological techniques. *Doc Ophthalmol*. 2009;118(1):3–28. <https://doi.org/10.1007/s10633-008-9153-6>
- Агафонов СГ, Гасанова СР, Шацких АВ. Морфологические особенности глаз лабораторных животных по данным световой микроскопии. В кн.: Тахчиди ХП, ред. *Актуальные проблемы офтальмологии 2008*. М.; 2009. Agafonov SG, Gasanova SR, Shatskikh AV. Morphological features of the eyes of laboratory animals according to light microscopy data. In: Takhchidi HP, ed. *Actual problems of ophthalmology 2008*. Moscow; 2009 (In Russ.).
- Прудникова ЕВ, Бокарев АВ, Минина АО, Пилипец ЕЯ. Офтальмоскопия как метод оценки фармакологической безопасности препаратов. *Лабораторные животные для научных исследований*. 2023;4(3):35–42. Prudnikova EV, Bokarev AV, Minina AO, Pilipets EYa. Ophthalmoscopy as a method for assessing the pharmacological safety of drugs. *Laboratory Animals for Science*. 2023;4(3):35–42 (In Russ.). <https://doi.org/10.57034/2618723X-2023-04-03>
- Negro Silva LF, Li C, de Seadi Pereira PJB, et al. Biochemical and electroretinographic characterization of the minipig eye in the context of drug safety investigations. *Int J Toxicol*. 2019;38(5):415–22. <https://doi.org/10.1177/1091581819867929>
- Семенова МВ, Чукина СИ, Ковешникова ЕИ. Изучение местного-раздражающего действия препаратов аверсект форте и аверсект комби при нанесении на кожу и слизистую оболочку глаза. *Российский паразитологический журнал*. 2016;36(2):240–4. Semenova MV, Chukina SI, Koveshnikova EI. Studies on local irritative effects of drugs Aversect Forte and Aversect Combi applied to the skin and conjunctiva. *Russian Journal of Parasitology*. 2016;36(2):240–4 (In Russ.). <https://doi.org/10.12737/20069>
- Ubels JL, Daniel P. Clousing in vitro alternatives to the use of animals in ocular toxicology testing. *Ocul Surf*. 2005;3(3):126–42. [https://doi.org/10.1016/s1542-0124\(12\)70195-7](https://doi.org/10.1016/s1542-0124(12)70195-7)
- Realini T, Fechtner RD, Atreides SP, Gollance S. The unocular drug trial and second-eye response to glaucoma medications. *Ophthalmology*. 2004;111(3):421–6. <https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2003.08.022>
- Avila MY, Carré DA, Stone RA, Civan MM. Reliable measurement of mouse intraocular pressure by a servo-null micropipette system. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2001;42(8):1841–6. PMID: 11431452
- Ansari-Mood M, Mehdi-Rajaei S, Sadjadi R, et al. Twenty-four-hour measurement of intraocular pressure in guinea pigs (*Cavia porcellus*). *J Am Assoc Lab Anim Sci*. 2016;55(1):95–7. PMID: 26817986
- Atalay E, Tamçelik N, Cici ME. The impact of pupillary dilation on intraocular pressure and anterior segment morphology in subjects with and without pseudoexfoliation. *Curr Eye Res*. 2015;40(6):646–52. <https://doi.org/10.3109/02713683.2014.954674>

31. Millar JC, Pang IH. Non-continuous measurement of intraocular pressure in laboratory animals. *Exp Eye Res.* 2015;141:74–90. <https://doi.org/10.1016/j.exer.2015.04.018>
32. Gandhi JK, Chowdhury UR, Manzar Z, et al. Differential intraocular pressure measurements by tonometry and direct cannulation after treatment with soluble adenylyl cyclase inhibitors. *J Ocul Pharmacol Ther.* 2017;33(8):574–81. <https://doi.org/10.1089/jop.2017.0027>
33. Kanski J, Kanski J. Ocular examination techniques. In: *Clinical ophthalmology: A systematic approach*. Butterworth Heinemann/Elsevier; 2007. P. 1–32.
34. Luan CS, Chen XM, Deng YP, et al. The relationship between central corneal thickness and Perkins applanation tonometry in rabbits. *Zhonghua Yan Ke Za Zhi.* 2005;41(7):642–6 (In Chinese).
35. Acosta AC, Espana EM, Nose I, et al. Estimation of intraocular pressure in rabbits with commonly used tonometers. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging.* 2007;38(1):43–9. <https://doi.org/10.3928/15428877-20070101-06>
36. Avila, MY, Múnera A, Guzmán A, et al. Noninvasive intraocular pressure measurements in mice by pneumotonometry. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2005;46(9):3274–80. <https://doi.org/10.1167/iovs.04-1188>
37. Munger RJ, Collins M. Assessment of ocular toxicity potential: Basic theory and techniques. In: Weir A, Collins M, eds. *Assessing ocular toxicology in laboratory animals. Molecular and integrative toxicology*. Totowa, NJ: Humana Press; 2012. P. 23–52. https://doi.org/10.1007/978-1-62703-164-6_2
38. Mermoud A, Baerveldt G, Minckler DS, et al. Intraocular pressure in Lewis rats. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 1994;35(5):2455–60.
39. Порфирьев ИА, Гончар ОП. Внутриглазное давление у кроликов. Методы определения. Нормальные показатели. *Вестник Российского университета дружбы народов. Серия: Сельскохозяйственные науки. Животноводство.* 2005;(12):73–5. Porfiriev IA, Gonchar OP. Ophthalmotonus for the rabbits. Methods of definition. Normal parameters. *Bulletin of the Russian Peoples' Friendship University. Series: Agricultural sciences. Animal husbandry.* 2005;(12):73–5 (In Russ.). EDN: [IIRCMR](https://doi.org/10.1007/978-1-62703-164-6_2)
40. Eaton JS, Miller PE, Bentley E, et al. Slit lamp-based ocular scoring systems in toxicology and drug development: A literature survey. *J Ocul Pharmacol Ther.* 2017;33(10):707–17. <https://doi.org/10.1089/jop.2017.0021>
41. Jakubiak P, Lack F, Thun J, et al. Influence of melanin characteristics on drug binding properties. *Mol Pharm.* 2019;16(6):2549–56. <https://doi.org/10.1021/acs.molpharmaceut.9b00157>
42. Corr RH. Fundoscopy in the smartphone age: current ophthalmoscopy methods in neurology. *Arq Neuropsiquiatr.* 2023;81(5):502–9. <https://doi.org/10.1055/s-0043-1763489>
43. Петрачков ДВ, Будзинская МВ, Барышев КВ. Современные возможности визуализации периферических отделов сетчатки при диабетической ретинопатии. *Вестник офтальмологии.* 2020;136(4):272–8. Petrachkov DV, Budzinskaya MV, Baryshev KV. Current possibilities in visualization of retinal periphery in diabetic retinopathy. *Russian Annals of Ophthalmology.* 2020;136(4):272–8 (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/oftalma202013604272>
44. Eaton JS, Miller PE, Bentley E, et al. The SPOTS System: An ocular scoring system optimized for use in modern preclinical drug development and toxicology. *J Ocul Pharmacol Ther.* 2017;33(10):718–34. <https://doi.org/10.1089/jop.2017.0108>
45. Анафьянова ТВ, Волков АА, Карамчакова ЛА. Диагностические возможности фундус-камеры в офтальмологии. *Фундаментальные исследования.* 2011;(9-3):382–4. Anafjanova TV, Volkov AA, Karamchakova LA. To the question on use fundus of the chamber in the conditions of specialized polyclinic. *Fundamental Research.* 2011;(9-3):382–4 (In Russ.). EDN: [OCQSEP](https://doi.org/10.1089/jop.2017.0108)
46. Panwar N, Huang P, Lee J, et al. Fundus photography in the 21st century — A review of recent technological advances and their implications for worldwide healthcare. *Telemed J E Health.* 2016;22(3):198–208. <https://doi.org/10.1089/tmj.2015.0068>
47. Nork TM, Rasmussen, CA, Christian BJ, et al. Emerging imaging technologies for assessing ocular toxicity in laboratory animals. In: Weir A, Collins M, eds. *Assessing ocular toxicology in laboratory animals. Molecular and integrative toxicology*. Totowa, NJ: Humana Press; 2012. P. 53–121. https://doi.org/10.1007/978-1-62703-164-6_3
48. Rösch S, Johnen S, Mazinani B, et al. The effects of iodoacetic acid on the mouse retina. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2015;253(1):25–35. <https://doi.org/10.1007/s00417-014-2652-0>
49. Brock WJ, Somps CJ, Torti V, et al. Ocular toxicity assessment from systemically administered xenobiotics: Considerations in drug development. *Int J Toxicol.* 2013;32(3):171–88. <https://doi.org/10.1177/1091581813484500>
50. Pournaras CJ, Rungger-Brändle E, Riva CE, et al. Regulation of retinal blood flow in health and disease. *Prog Retin Eye Res.* 2008;27(3):284–330. <https://doi.org/10.1016/j.preteyeres.2008.02.002>
51. Flammer J, Orgül S, Costa VP, et al. The impact of ocular blood flow in glaucoma. *Prog Retin Eye Res.* 2002;21(4):359–93. [https://doi.org/10.1016/S1350-9462\(02\)00008-3](https://doi.org/10.1016/S1350-9462(02)00008-3)
52. Xie Z, Wu X, Cheng R, et al. A novel model of subretinal edema induced by DL-alpha amino adipic acid. *Exp Eye Res.* 2023;228:109388. <https://doi.org/10.1016/j.exer.2023.109388>
53. Hagag AM, Huang D. Optical coherence tomography angiography in neuro-ophthalmology. *J Neuroophthalmol.* 2017;37(4):355–7. <https://doi.org/10.1097/WNO.0000000000000584>
54. Киселева ТН, Чудин АВ, Рамазанова КА. Методы исследования микроциркуляции глаза у экспериментальных животных. *Вестник офтальмологии.* 2014;130(5):100–3. Kiseleva TN, Chudin AV, Ramazanova KA. Methods of ocular microcirculation assessment in experimental animals. *Russian Annals of Ophthalmology.* 2014;130(5):100–3 (In Russ.). EDN: [TGLRUV](https://doi.org/10.1097/WNO.0000000000000584)
55. Chauhan BC, Yu PK, Cringle SJ, Yu DY. Confocal scanning laser Doppler flowmetry in the rat retina: Origin of flow signals and dependence on scan depth. *Arch Ophthalmol.* 2006;124(3):397–402. <https://doi.org/10.1001/archophth.124.3.397>
56. Mottet B, Aptel F, Geiser MH, et al. Choroidal blood flow after the first intravitreal ranibizumab injection in neovascular age-related macular degeneration patients. *Acta Ophthalmol.* 2018;96(7):e783–8. <https://doi.org/10.1111/aos.13763>
57. Казайкин ВН, Пономарев ВО, Лизунов АВ, Титаренко ЕМ. Современное применение электрофизиологических методов в диагностике заболеваний глаза и оценке токсических эффектов фармакологических препаратов (краткий обзор литературы). *Отражение.* 2021;2(12):36–40. Kazaykin VN, Ponomarev VO, Lizunov AV, Titarenko EM. Modern use of electrophysiological methods in diagnostics of eye diseases and assessment of medications toxic effects (a brief literary review). *Otraženie.* 2021;2(12):36–40 (In Russ.). <https://doi.org/10.25276/2686-6986-2021-2-36-40>
58. Rosolen SG, Kolomiets B, Varela O, Picaud S. Retinal electrophysiology for toxicology studies: Applications and limits of ERG in animals and ex vivo recordings. *Exp Toxicol Pathol.* 2008;60(1):17–32. <https://doi.org/10.1016/j.etp.2007.11.012>
59. Robson AG, Nilsson J, Li S, et al. ISCEV guide to visual electrodiagnostic procedures. *Doc Ophthalmol.* 2018;136(1):1–26. <https://doi.org/10.1007/s10633-017-9621-y>
60. McCulloch DL, Marmor MF, Brigell MG, et al. ISCEV Standard for full-field clinical electroretinography (2015 update). *Doc Ophthalmol.* 2015;130(1):1–12. <https://doi.org/10.1007/s10633-014-9473-7>
61. Tomiyama Y, Fujita K, Nishiguchi KM, et al. Measurement of electroretinograms and visually evoked potentials in awake moving mice. *PLoS One.* 2016;11(6):e0156927. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0156927>
62. Пересыпкина АА, Покровский МВ, Губарева ВО, Левкова ЕА. Коррекция гипертензивной нейроретинопатии производным диметиламиноэтанола 7–16 в эксперименте. *Кубанский научный медицинский вестник.* 2018;25(1):103–7. Peresyapkina AA, Pokrovskii MV, Gubareva VO, Levkova EA. Correction of hypertensive neuroretinopathy by dimethylaminoethanol derivative 7–16 in experiment. *Kuban Scientific Medical Bulletin.* 2018;25(1):103–7 (In Russ.). EDN: [YOUTYH](https://doi.org/10.1007/s10633-014-9473-7)
63. Ver Hoeve J, Munge R, Murph C, Nork T. Emerging electrophysiological technologies for assessing ocular toxicity in laboratory animals. In: Weir A, Collins M, eds. *Assessing ocular toxicology in laboratory animals. Molecular and integrative toxicology*. Totowa, NJ: Humana Press; 2012. P. 123–57. https://doi.org/10.1007/978-1-62703-164-6_4
64. Li X, Zhang W, Ye Z, et al. Safety evaluation and pharmacodynamics of minocycline hydrochloride eye drops. *Mol Vis.* 2022;28:460–79. PMID: 36605830

65. Tao Y, Chen T, Liu B, et al. The neurotoxic effects of N-methyl-N-nitrosourea on the electrophysiological property and visual signal transmission of rat's retina. *Toxicol Appl Pharmacol*. 2015;286(1):44–52. <https://doi.org/10.1016/j.taap.2015.03.013>
66. Суетов АА, Алекперов СИ, Одинокая МА, Костина АА. Мультифокальная электроретинография в исследовании очаговых и диффузных изменений сетчатки кролика. *Вестник офтальмологии*. 2020;136(4):47–56. <https://doi.org/10.17116/oftalma202013604147>
67. Suetov AA, Alekperov SI, Odnokaya MA, Kostina AA. Multifocal electroretinography in the study of focal and diffuse damage to the rabbit retina. *Russian Annals of Ophthalmology*. 2020;136(4):47–56 (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/oftalma202013604147>
68. Bayer AU, Cook P, Brodie SE, et al. Evaluation of different recording parameters to establish a standard for flash electroretinography in rodents. *Vision Res*. 2001;41(17):2173–85. [https://doi.org/10.1016/S0042-6989\(01\)00103-1](https://doi.org/10.1016/S0042-6989(01)00103-1)
69. Ключихина ЕМ, Ердяков АК, Морозова МП и др. Электрическая активность сетчатки у крыс со стрептозотозин-индуцированным сахарным диабетом. *Сахарный диабет*. 2018;21(5):356–63. Klochikhina EM, Erdyakov AK, Morozova MP, et al. Electrical activity in rat retina in a streptozotocin-induced diabetes model. *Diabetes Mellitus*. 2018;21(5):356–63 (In Russ.). <https://doi.org/10.14341/DM9490>
70. Salas-Ambrosio PJ, Bernad-Bernad MJ, Linares-Alba MA, et al. Toxicity evaluation of a novel rapamycin liposomal formulation after subconjunctival and intravitreal injection. *J Ocul Pharmacol Ther*. 2021;37(5):261–76. <https://doi.org/10.1089/jop.2020.0108>
71. Moriguchi M, Nakamura S, Inoue Y, et al. Irreversible photoreceptors and RPE cells damage by intravenous sodium iodate in mice is related to macrophage accumulation. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2018;59(8):3476–87. <https://doi.org/10.1167/iovs.17-23532>
72. Majimbi M, McLenachan S, Nesbit M, et al. In vivo retinal imaging is associated with cognitive decline, blood-brain barrier disruption and neuroinflammation in type 2 diabetic mice. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2023;14:1224418. <https://doi.org/10.3389/fendo.2023.1224418>
73. Hébert-Lalonde N, Carmant L, Major P, et al. Electrophysiological evidences of visual field alterations in children exposed to vigabatrin early in life. *Pediatr Neurol*. 2016;59:47–53. <https://doi.org/10.1016/j.pediatrneurol.2016.03.001>
74. Фурсова АЖ, Дербенева АС, Васильева МА и др. Особенности развития, клинические проявления и диагностика изменений сетчатки при хронической болезни почек. *Вестник офтальмологии*. 2021;137(1):107–14. Fursova AZH, Derbeneva AS, Vasilyeva MA, et al. Development, clinical manifestations and diagnosis of retinal changes in chronic kidney disease. *Russian Annals of Ophthalmology*. 2021;137(1):107–14 (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/oftalma202113701107>

Дополнительная информация. Таблица 1 размещена на сайте журнала «Безопасность и риск фармакотерапии». <https://doi.org/10.30895/2312-7821-2025-406-tabl>

Additional information. Table 1 is published on the website of *Safety and Risk of Pharmacotherapy*. <https://doi.org/10.30895/2312-7821-2025-406-tabl>

Вклад авторов. Все авторы подтверждают соответствие своего авторства критериям ICMJE. Наибольший вклад распределен следующим образом: Л.В. Науменко — концепция работы, написание текста рукописи и критический пересмотр содержания, утверждение окончательной версии рукописи для публикации; Ю.А. Говорова — концепция работы, сбор и анализ данных литературы и нормативной документации, написание и редактирование текста рукописи; А.С. Таран — сбор и анализ данных литературы и нормативной документации.

Authors' contributions. All the authors confirm that they meet the ICMJE criteria for authorship. The most significant contributions were as follows. Liudmila V. Naumenko conceptualised the work, drafted the manuscript text, revised the content, and approved the final version for publication. Yulia A. Govorova conceptualised the work, searched and analysed literature and regulatory documentation, drafted and edited the text. Alena S. Taran searched and analysed literature data and regulatory documentation.

ОБ АВТОРАХ / AUTHORS

Науменко Людмила Владимировна, д-р мед. наук
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2119-4233>

Говорова Юлия Александровна, канд. мед. наук
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8585-4755>

Таран Алена Сергеевна, канд. мед. наук
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8477-254X>

Liudmila V. Naumenko, Dr. Sci. (Med.)

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2119-4233>

Yulia A. Govorova, Cand. Sci. (Med.)

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8585-4755>

Alena S. Taran, Cand. Sci. (Med.)

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8477-254X>

Поступила 16.06.2025

После доработки 15.08.2025

Принята к публикации 11.09.2025

Online first 17.10.2025

Received 16 June 2025

Revised 15 August 2025

Accepted 11 September 2025

Online first 17 October 2025

Кетопрофен: сравнительный анализ фармакокинетики у человека и животных (обзор)

Е.М. Петрова , В.М. Косман , М.В. Карлина , М.Н. Макарова , В.Г. Макаров 

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

✉ Петрова Елизавета Михайловна petrova.em@doclinika.ru

РЕЗЮМЕ

ВВЕДЕНИЕ. Кетопрофен — представитель группы нестероидных противовоспалительных препаратов, обладающий анальгетической, противовоспалительной и жаропонижающей активностью. Фармакокинетика кетопрофена сравнительно хорошо охарактеризована на различных моделях *in vivo*. Поскольку потенциал создания лекарственных форм кетопрофена не исчерпан и изучение фармакокинетики способствует качественной фармацевтической разработке, актуальна сравнительная оценка соответствующих данных у животных и человека.

ЦЕЛЬ. Выявление релевантных видов животных для доклинических исследований различных лекарственных форм кетопрофена путем обобщения данных о биоаналитических методиках для оценки фармакокинетики препарата и сравнения фармакокинетических параметров на разных тест-системах.

ОБСУЖДЕНИЕ. Для анализа кетопрофена в биоматериале наиболее часто используют метод обращенно-фазовой высокоэффективной жидкостной хроматографии с ультрафиолетовым или масс-спектрометрическим детектированием и элюенты на основе ацетонитрила или метанола и различных буферных растворов. Фармакокинетика кетопрофена изучена на животных разного филогенетического типа и на людях с использованием различных лекарственных форм (растворы для инъекций, таблетки, пастообразные формы и др.) и соответствующих им путей введения (внутривенное, внутримышечное, пероральное, трансдермальное). Отмечена высокая биодоступность препарата при разных путях введения. Сопоставимый диапазон максимальных концентраций (C_{max}) при близких дозах и схожие значения временных фармакокинетических параметров (времени достижения максимальной концентрации, T_{max} , периода полувыведения, $T_{1/2}$, и среднего времени удержания препарата в организме, MRT) при трех основных путях введения (пероральном, внутривенном и внутримышечном) у человека с соответствующими параметрами у крыс, кошек и собак позволили предположить релевантность этих тест-систем при изучении фармакокинетики препаратов кетопрофена.

ВЫВОДЫ. Результаты проведенного анализа позволили предположить, что релевантными тест-системами при изучении фармакокинетики кетопрофена, по крайней мере при пероральном, внутривенном и внутримышечном путях введения, могут быть грызуны и крупные животные (кошки, собаки). На примере кетопрофена показана целесообразность сбора и обобщения разнородных фармакокинетических данных, а также сложность их сопоставления в связи с вариабельностью тест-систем, объектов исследования, дозировок и путей введения.

Ключевые слова: кетопрофен; фармакокинетика; человек; животные; крысы; кошки; собаки; высокоэффективная жидкостная хроматография; безопасность лекарственных средств; доклинические исследования; описательный обзор

Для цитирования: Петрова Е.М., Косман В.М., Карлина М.В., Макарова М.Н., Макаров В.Г. Кетопрофен: сравнительный анализ фармакокинетики у человека и животных (обзор). *Безопасность и риск фармакотерапии*. 2025;13(4):426–439. <https://doi.org/10.30895/2312-7821-2025-497>

Финансирование. Работа выполнена без спонсорской поддержки.

Потенциальный конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

© Е.М. Петрова, В.М. Косман, М.В. Карлина, М.Н. Макарова, В.Г. Макаров, 2025

Ketoprofen Comparative Pharmacokinetics Analysis in Humans and Animals: A Review

Elizaveta M. Petrova , Vera M. Kosman , Marina V. Karlina , Marina N. Makarova ,
Valery G. Makarov 

Research-and-manufacturing company "HOME OF PHARMACY",
3/245 Zavodskaya St., Kuzmolovsky urban-type settlement, Vsevolozhsky district, Leningrad region 188663,
Russian Federation

✉ Elizaveta M. Petrova petrova.em@doclinika.ru

ABSTRACT

INTRODUCTION. Ketoprofen is a non-steroidal anti-inflammatory drug (NSAID) with pronounced analgesic, anti-inflammatory and antipyretic effect. Ketoprofen pharmacokinetics is comparatively well described in various *in vivo* models. Since it is potentially possible to create new dosage forms of ketoprofen, with pharmacokinetics studies contributing to high-quality pharmaceutical development, a comparative assessment is relevant for the data on animals and humans.

AIM. This study aimed to identify animal species relevant for preclinical studies of different ketoprofen dosage forms by summarising bioanalytical methods used to assess pharmacokinetics and by comparing various test systems.

DISCUSSION. Reversed-phase high-performance liquid chromatography with ultraviolet/mass spectrometric detection and acetonitrile or methanol-based eluents in various buffer solutions is the most ubiquitous method for ketoprofen analysis in biomaterials. Ketoprofen pharmacokinetics was studied in humans and animals of several phylogenetic species using various dosage forms (injectable solutions, tablets, paste forms, etc.) and the relevant administration (intravenous, intramuscular, oral, transdermal). High drug bioavailability was noted for different routes. Maximum concentration (C_{max}) range at similar doses and similar time parameters (time to maximum concentration, T_{max} , half-life, $T_{1/2}$ and mean residence time, MRT) for the three main administration routes (oral, intravenous and intramuscular) was comparable in humans and rats, cats, and dogs; thus these test systems were suggested for pharmacokinetics studies of ketoprofen preparations.

CONCLUSIONS. The analysis suggested that rats and larger animals (cats, dogs) can serve as test systems in ketoprofen pharmacokinetics studies, at least for oral, intravenous, and intramuscular administration. Using ketoprofen as an example, the study showed feasibility of integrating heterogeneous pharmacokinetic data, as well as comparison challenges due to variable test systems, study objects, dosages, and administration routes.

Keywords: ketoprofen; pharmacokinetics; human; animals; rats; cats; dogs; high-performance liquid chromatography; drug safety; preclinical studies; narrative review

For citation: Petrova E.M., Kosman V.M., Karlina M.V., Makarova M.N., Makarov V.G. Ketoprofen comparative pharmacokinetics analysis in humans and animals: A review. *Safety and Risk of Pharmacotherapy*. 2025;13(4):426–439. <https://doi.org/10.30895/2312-7821-2025-497>

Funding. The study was performed without external funding.

Disclosure. The authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Кетопрофен — эффективный нестероидный противовоспалительный препарат (НПВП) с высокой анальгетической, противовоспалительной, жаропонижающей активностью¹ и одним из наиболее благоприятных среди НПВП общим профилем безопасности (включая низкий риск повреждения желудочно-кишечного тракта) [1]. По химической структуре кетопрофен ((2R)-2-(3-бензоилфенил)пропановая кис-

лота) является производным арилпропионовой кислоты с сильными кислотными свойствами (показатель кислотности рКа 3–5) и высокой липофильностью, что обеспечивает легкость проникновения через гематоэнцефалический барьер. Кетопрофен представляет собой рацемат [2, 3], в котором активный S(+)-энантиомер обладает лучшей переносимостью, чем рацемическая смесь, при этом оба энантиомера демонстрируют сходные фармакокинетические

¹ <https://grls.rosminzdrav.ru/>

параметры и не взаимодействуют друг с другом, что позволяет использовать нестереоспецифические анализы для оценки их фармакокинетики [2–4].

Механизм действия кетопрофена связан с неселективным ингибированием активности двух изоформ циклооксигеназы (ЦОГ-1 и ЦОГ-2), что нарушает образование простагландинов E2 и I2 из арахидоновой кислоты за счет синтеза нестабильных циклических эндопероксидов [5, 6].

В настоящее время в Российской Федерации зарегистрированы лекарственные формы кетопрофена для приема внутрь (наиболее распространенный способ применения), парентерального (внутримышечного, внутривенного) и местного применения. После приема внутрь кетопрофен практически полностью абсорбируется из желудочно-кишечного тракта. Биодоступность препарата составляет 90% с достижением максимальной концентрации в плазме крови через 1–2 ч (таблетки с обычным высвобождением) или 6–8 ч (таблетки с модифицированным высвобождением). Анальгетический эффект появляется примерно через 30 мин и продолжается до 6 ч после приема одной дозы (100 мг/таблетка). Кетопрофен на 99% связывается с белками плазмы, преимущественно с альбумином [3, 7]. Легко проникает через гистогематические барьеры и распределяется в ткани и органы. Хорошо проникает в полость сустава, его концентрация в синовиальной жидкости несколько ниже, чем в плазме, но она сохраняется более длительно (до 30 ч). Период полувыведения кетопрофена после перорального применения составляет около 6,5 ч, препарат выводится в основном с мочой в виде метаболитов, практически не накапливается в организме [3, 7].

Основные противопоказания определяют физиологическими мишенями, на которые действует кетопрофен. Он ингибирует агрегацию тромбоцитов, что, в свою очередь, повышает риск кровотечений и обуславливает группу противопоказаний, связанных с кровопотерей: анемия, коагулопатия, текущее кровотечение, гемофилия, язва желудка, язвенный колит, тромбоцитопения. Препарат снижает уровень простагландинов, что может вызвать нарушение кровотока в почках и ухудшение почечной функции. Поэтому кетопрофен противопоказан к применению при почечной недостаточности, тяжелой артериальной гипертензии, сердечной недостаточности с отеком синдромом, а также при отеком синдроме на фоне гипоальбуминемии [8].

В целом кетопрофен является широко используемым и сравнительно хорошо охарактеризованным фармакологически активным соединением. Фармакокинетические параметры монопрепаратов и комбинированных лекарственных форм кетопрофена для различных путей введения изучены на многих биологических моделях. Однако интерес к данному объекту со стороны ученых, врачей и фармацевтов не ослабевает, о чем свидетельствует значительное количество научных публикаций: по данным PubMed в период 2015–2024 гг. кетопрофену ежегодно было посвящено примерно 100 публикаций (поисковый запрос: ketoprofen). Кроме того, появляются новые вспомогательные вещества для разработки лекарственных форм, которые позволяют изменять биологическую доступность, контролировать скорость наступления фармакологического эффекта, создавать системы доставки [9–11].

Таким образом, потенциал создания лекарственных форм кетопрофена не исчерпан. Данные о фармакологической активности и фармакокинетических параметрах активной фармацевтической субстанции и готовых лекарственных форм составляют основу создания эффективного и безопасного лекарственного препарата, а корректный выбор тест-системы в доклинических исследованиях обеспечивает безопасность и снижает риски клинических исследований. В связи с этим представляется целесообразным провести сравнительную оценку данных по фармакокинетики кетопрофена у лабораторных животных и человека.

Цель работы — выявление релевантных видов животных для доклинических исследований различных лекарственных форм кетопрофена путем обобщения данных о биоаналитических методиках для оценки фармакокинетики препарата и сравнения фармакокинетических параметров на разных тест-системах.

Поиск публикаций выполняли в базах данных PubMed, Web of Science (авторизованный доступ), eLIBRARY.RU, поисковой системе Google Scholar. В обзор включали полнотекстовые публикации на русском и английском языках, доступные для поиска по состоянию на март 2025 г., которые содержали данные о фармакокинетических параметрах кетопрофена. Включение в рассмотрение публикаций результатов исследований с середины 1980-х годов (период начала активного изучения фармакокинетики большинства лекарственных веществ с применением современных физико-химических ме-

тодов) позволило максимально полно оценить исследуемую нами область. Ключевые слова для поисковых запросов: кетопрофен/ketoprofen, фармакокинетика/pharmacokinetics, человек/human, животные/animals.

ОСНОВНАЯ ЧАСТЬ

Аналитические условия

Ключевым аспектом получения надежных фармакокинетических данных является наличие аналитических методик для количественной оценки целевых соединений в биоматериале. Обзор публикаций, касающихся выбора аналитического подхода определения концентрации кетопрофена в биоматериале [2, 12–27], показал, что наиболее часто исследователи применяют обращенно-фазовую (ОФ) высокоэффективную жидкостную хроматографию (ВЭЖХ) с ультрафиолетовым (УФ) или масс-спектрометрическим (МС) детектированием (табл. 1, опубликована на сайте журнала²).

В качестве элюентов в большинстве случаев использовали ацетонитрил или метанол, а также различные буферные растворы, что согласуется со сделанным ранее авторами заключением о том, что сочетания такого рода оптимальны в ВЭЖХ [12]. Концентрация препарата в плазме крови сравнительно высокая (на уровне нескольких мкг/мл), что позволяет получать интенсивный и селективный сигнал, а использование для количественного анализа кетопрофена ОФ-ВЭЖХ с УФ-детектированием обеспечивает достаточную чувствительность биоаналитических методик с применением доступного оборудования.

Объекты и тест-системы

Из доступных данных литературы (табл. 2) очевидно, что фармакокинетика кетопрофена изучена на животных разного филогенетического типа [2, 13, 19, 24, 26, 28–30, 34, 36] и на людях [15, 16, 31, 32, 35]. Для введения препарата использовали различные лекарственные формы и соответствующие им пути введения: растворы для инъекций (внутривенно, внутримышечно), таблетки, сироп (перорально или внутрижелудочно), пастообразные формы (перорально, трансдермально). Кетопрофен широко используют в ветеринарной практике, что объясняет разнообразие биологических моделей в изучении его фармакокинетики: помимо традиционных для доклинических исследований грызунов

(мыши, крысы) доступны данные для более высокоорганизованных домашних (кошки, собаки, являются одновременно лабораторными) и сельскохозяйственных животных (ослы, овцы, лошади, коровы, свиньи), а также других более редких видов (ламы, верблюды, игуаны, рыбы). Задачей таких исследований во многих случаях были не доклинические исследования препаратов для медицинского применения у человека, а исследования на целевых видах животных. В целом преобладают исследования препаратов для ветеринарного применения, преимущественно в форме раствора для инъекций. В ряде случаев исследования охватывали группы разных возрастов (как для человека, так и для некоторых видов животных), что предположительно позволит оценить влияние возраста на фармакокинетику рассматриваемого соединения.

Фармакокинетические параметры

Пути введения

Следует отметить, что абсолютные значения фармакокинетических параметров варьируются, что обусловлено использованием различных тест-систем, доз и способов введения препаратов, но общие закономерности изменения этих параметров, характерные для различных путей введения, сохраняются. Для определения потенциально релевантных тест-систем в таблицах 3–6 данные о фармакокинетических параметрах кетопрофена, полученные разными исследователями, сгруппированы в соответствии с путями введения. Данные по фармакокинетики кетопрофена у человека, полученные при разных путях введения, представлены в таблице 7.

При пероральном применении (табл. 3, 7) можно отметить схожие значения времени достижения максимальной концентрации препарата в крови (T_{max}): около 0,5–1 ч для человека (взрослых и детей) [15, 16, 32, 37], крыс, кошек, собак и лошадей [2, 19, 29, 30]. Период полувыведения ($T_{1/2}$) в интервале около 1,5–2,5 ч характерен для человека, мышей и собак [2, 16, 26, 31, 32] (в работе [30] приведены значения около 0,1–0,2 ч для лошадей, которые представляются аномально низкими). Схожие значения среднего времени удержания препарата в организме (MRT) выявлены для человека и собак (около 2,5–3 ч) [2, 32]. Значения максимальной концентрации кетопрофена в крови (C_{max}) были

² <https://doi.org/10.30895/2312-7821-2025-497-tabl>

Таблица 2. Сведения о фармакокинетических исследованиях кетопрофена

Table 2. Data on pharmacokinetic ketoprofen studies

Объект исследования <i>Research object</i>	Тест-система <i>Test system</i>	Доза <i>Dose</i>	Источник <i>Source</i>
Пероральное введение / <i>Oral administration</i>			
Кетопрофен (Wuxue Xunda Pharmaceutical co. LTD, Китай) <i>Ketoprofen (Wuxue Xunda Pharmaceutical co. LTD, China)</i>	Мыши <i>Mice</i>	12 мг/кг <i>12 mg/kg</i>	[26]
10% раствор кетопрофена (Sigma Chemical company, США) в этаноле <i>10% ketoprofen solution (Sigma Chemical company, USA) in ethanol</i>	Крысы <i>Rats</i>	3,2 мг/кг <i>3.2mg/kg</i>	[28]
Кетопрофен (Sigma Chemical company, США) <i>Ketoprofen (Sigma Chemical company, USA)</i>	Крысы <i>Rats</i>	1 мг/кг <i>1 mg/kg</i>	[19]
Кетопрофен, 1% раствор для инъекций, таблетки, 5 мг для ветеринарного применения (Merial Animal Health, Великобритания) <i>1% solution for injection, 5 mg tablets for veterinary use (Merial Animal Health, UK)</i>	Кошки <i>Cats</i>	1 мг/кг <i>1 mg/kg</i>	[29]
Enantyum®, таблетки 25 мг, Menarini S.A., Барселона, Испания <i>Enantyum®, 25 mg/tablet, Menarini S.A., Barcelona, Spain</i>	Собаки <i>Dogs</i>	3 мг/кг <i>3 mg/kg</i>	[2]
Ketofen®, раствор для инъекций 100 мг/мл, для ветеринарного применения (Zoetis, США) Паста с содержанием кетопрофена 30 мг/мл <i>Ketofen®, solution for injection, 100 mg/mL, for veterinary use (Zoetis, USA)</i> <i>Ketoprofen-containing paste, 30 mg/mL</i>	Лошади <i>Horses</i>	2,2 мг/кг <i>2.2 mg/kg</i>	[30]
Ketofen®, таблетки 100 мг (Loemmers Laboratory, Уругвай) <i>Ketofen® tablets, 100 mg (Loemmers Laboratory, Uruguay)</i>	Человек (19–41 г.) <i>Human (19-41 y.o.)</i>	1 табл. (100 мг) на прием <i>1 tablet (100 mg) per dose</i>	[15]
Ketorin, таблетки 25 мг (Orion, Финляндия) <i>Ketorin tablets, 25 mg (Orion, Finland)</i>	Человек (дети) <i>Children</i>	12,5 мг на прием <i>12.5 mg per dose</i> 25 мг на прием <i>25 mg per dose</i>	[16]
Кетопрофен, сироп 1 мг/мл (Rhône-Poulenc Rorer, Antony Cedex, Франция) <i>Syrup, 1 mg/mL (Rhône-Poulenc Rorer, Antony Cedex, France)</i>	Человек (дети от 6 мес. до 7 лет) <i>Young children (6 months to 7 years)</i>	0,5 мг/кг <i>0.5 mg/kg</i>	[31]
Refastin®, таблетки 100 мг (Polpharma, Польша) <i>Refastin®, tablets, 100 mg (Polpharma, Poland)</i>	Человек <i>Human</i>	1 табл. (100 мг) на прием <i>1 tablet (100 mg) per dose</i>	[32]
Внутривенное введение / <i>Intravenous administration</i>			
Кетопрофен, водный раствор, доведенный до pH 7,5–8,0 (Sigma Chemical Co., St. Louis, MO) <i>Ketoprofen, aqueous solution, diluted to pH 7.5-8.0 (Sigma Chemical Co., St. Louis, MO)</i>	Крысы (5 и 24 мес.) <i>Rats (5 months and 24 months)</i>	2,5 мг/кг <i>2.5 mg/kg</i> 10 мг/кг <i>10 mg/kg</i>	[33]
Кетопрофен, 1% раствор для инъекций, таблетки, 5 мг для ветеринарного применения (Merial Animal Health, Великобритания) <i>Ketoprofen, 1% solution for injection, 5 mg tablets for veterinary use (Merial Animal Health, UK)</i>	Кошки <i>Cats</i>	2 мг/кг <i>2 mg/kg</i>	[29]
Enantyum®, 50 мг/2 mL/ampoule Menarini S.A., Барселона, Испания <i>Enantyum®, 50 mg/2 mL/ampoule Menarini S.A., Barcelona, Spain</i>	Собаки <i>Dogs</i>	1 мг/кг <i>1 mg/kg</i>	[2]
Кетопрофен, раствор для инъекций 100 мг/мл (BOVA compositeing, Австралия) <i>Ketoprofen, solution for injection, 100 mg/mL (BOVA compositeing, Australia)</i>	Собаки <i>Dogs</i>	1 мг/кг <i>1 mg/kg</i>	[27]
Кетопрофен, раствор для инъекций <i>Ketoprofen, solution for injection</i>	Овцы <i>Sheep</i>	3 мг/кг <i>3 mg/kg</i>	[13]
Ketoject®, раствор для инъекций 100 мг/мл, для ветеринарного применения (Selmore Pharmaceutical Limited, Lahore, Пакистан) <i>Ketoject®, solution for injection, 100 mg/mL, for veterinary use (Selmore Pharmaceutical Limited, Lahore, Pakistan)</i>	Ослы <i>Donkeys</i>	3 мг/кг <i>3 mg/kg</i>	[14]
Кетопрофен, раствор для инъекций 100 мг/мл, для ветеринарного применения (Merial SAS, Франция) <i>Ketoprofen, solution for injection, 100 mg/mL, for veterinary use (Merial SAS, France)</i>	Новорожденные свиньи (6 и 21 сут) <i>Newborn piglets (6 days and 21 days)</i>	6 мг/кг <i>6 mg/kg</i>	[21]

Продолжение таблицы 2
Table 2 (continued)

Объект исследования <i>Research object</i>	Тест-система <i>Test system</i>	Доза <i>Dose</i>	Источник <i>Source</i>
Ketofen®, раствор для инъекций 100 мг/мл, для ветеринарного применения (Zoetis, США) Паста с содержанием кетопрофена 30 мг/мл <i>Ketofen®, solution for injection, 100 mg/mL, for veterinary use (Zoetis, USA)</i> <i>Ketoprofen-containing paste, 30 mg/mL</i>	Лошади <i>Horses</i>	2,2 мг/кг <i>2.2 mg/kg</i>	[30]
Ketofen®, раствор для инъекций 100 мг/мл, для ветеринарного применения (Fort Dodge, США) <i>Ketofen®, solution for injection, 100 mg/mL, for veterinary use (Fort Dodge, USA)</i>	Ламы <i>Lamas</i>	4,4 мг/кг <i>4.4 mg/kg</i>	[17]
Кетопрофен, раствор для инъекций 100 мг/мл, для ветеринарного применения (Nature Vet Limited, Австралия) <i>Ketoprofen, solution for injection, 100 mg/mL, for veterinary use (Nature Vet Limited, Australia)</i>	Верблюды <i>Camels</i>	2 мг/кг <i>2 mg/kg</i>	[18]
Кетопрофен (Aveco Company, Fort Dodge, США) <i>Ketoprofen (Ketofen; Aveco Company, Fort Dodge, USA)</i>	Зеленая игуана <i>Green iguana</i>	2 мг/кг <i>2 mg/kg</i>	[24]
Кетофен, раствор для инъекций 100 мг/мл (Zoetis, США) <i>Ketophene, solution for injection, 100 mg/mL (Zoetis, USA)</i>	Нильская тилапия <i>Oreochromis niloticus</i>	8 мг/кг <i>8 mg/kg</i>	[34]
Ketonal®, раствор для инъекций <i>Ketonal®, solution for injection</i>	Человек <i>Human</i>	100 мг <i>100 mg</i>	[35]
Внутримышечное введение / <i>Intramuscular administration</i>			
Ketofen® 10% раствор для инъекций, для ветеринарного применения (CEVA, Болгария) и Ketofen® (Zoetis, США) <i>Ketofen®, 10% solution for injection, for veterinary use (CEVA, Bulgaria) and Ketofen® (Zoetis, USA)</i>	Коровы <i>Cows</i>	3 мг/кг <i>3 mg/kg</i>	[36]
Ketofen®, раствор для инъекций 100 мг/мл (Zoetis, США) <i>Ketofen®, solution for injection, 100 mg/mL (Zoetis, USA)</i>	Новорожденные свиньи (6±1 сут) <i>Newborn piglets (6±1 day)</i>	3 мг/кг <i>3 mg/kg</i>	[22]
Кетопрофен (Aveco Company, Fort Dodge, США) <i>Ketoprofen (Ketofen; Aveco Company, Fort Dodge, USA)</i>	Зеленая игуана <i>Green iguana</i>	2 мг/кг <i>2 mg/kg</i>	[24]
Кетофен, раствор для инъекций 100 мг/мл (Zoetis, США) <i>Ketophene, solution for injection, 100 mg/mL (Zoetis, USA)</i>	Радужная форель <i>Oncorhynchus mykiss</i>	3 мг/кг <i>3 mg/kg</i>	[34]
Ketorin, раствор для инъекций 50 мг/мл (Orion, Финляндия) <i>Ketorin, 50 mg/mL solution for injection (Orion, Finland)</i>	Человек (дети) <i>Children</i>	1 мг/кг <i>1 mg/kg</i>	[16]
Иные пути введения / <i>Other administration routes</i>			
Кетопрофен, 1% раствор для инъекций, для ветеринарного применения (Merial Animal Health, Великобритания) <i>1% solution for injection, for veterinary use (Merial Animal Health, UK)</i>	Кошки <i>Cats</i>	2 мг/кг <i>2 mg/kg</i> Подкожно <i>Subcutaneous</i>	[20]
3% гель с кетопрофеном <i>3% Ketoprofen gel</i>	Крысы <i>Rats</i>	24 мг/кг <i>24 mg/kg</i> Трансдермально <i>Transdermal</i>	[23]
Наносистема кетопрофена для ингаляционного введения, лабораторный образец <i>Inhalation nanosystem, laboratory sample</i>	Крысы <i>Rats</i>	8 мг/кг <i>8 mg/kg</i> Эндотрахеально <i>Endotracheal</i>	[25]
Ketofen® 10% раствор для инъекций, для ветеринарного применения (CEVA, Болгария) и Ketofen® (Zoetis, США) <i>Ketofen® 10% solution for injection, for veterinary use (CEVA, Bulgaria) and Ketofen® (Zoetis, USA)</i>	Коровы <i>Cows</i>	3 мг/кг <i>3 mg/kg</i> Подкожно <i>Subcutaneous</i>	[36]
Кетопрофен, раствор для инъекций 100 мг/мл (BOVA compositeing, Австралия) <i>Solution for injection, 100 mg/mL (BOVA compositeing, Australia)</i>	Собаки <i>Dogs</i>	10 мг/кг <i>10 mg/kg</i> Трансдермально <i>Transdermal</i>	[27]

Таблица составлена авторами / The table is prepared by the authors

Таблица 3. Фармакокинетические параметры кетопрофена при пероральном введении*

Table 3. Ketoprofen pharmacokinetic parameters for oral administration*

Тест-система <i>Test system</i>	Доза, мг/кг <i>Dose, mg/kg</i>	T_{max}^* , ч T_{max}^* , h	$T_{1/2}^*$, ч $T_{1/2}^*$, h	C_{max}^* , мкг/мл C_{max}^* , mcg/mL	AUC_{0-t}^* , мкг×ч/мл AUC_{0-t}^* , mcg×h/mL	MRT, ч <i>MRT, h</i>	Источник <i>Source</i>
Мыши, ♂ <i>Mice, ♂</i>	12	1,98±0,04	1,23±0,37	8,59±0,62	21,18±7,95	–	[26]
Крысы, ♂ <i>Rats, ♂</i>	1	1,0	–	1,62	11,64	–	[19]
Кошки, ♂ и ♀ <i>Cats, ♂ and ♀</i>	1	S(+)-KTP 0,95 R(-)-KTP 0,57	–	2,47 1,22	6,36 1,83	–	[29]
Собаки, ♂ <i>Dogs, ♂</i>	1 3	0,79±0,10 0,83±0,13	2,48 1,94	4,91±0,76 12,47±0,62	9,28±2,00 29,10±5,69	2,88±0,58 2,58±0,32	[2]
Лошади, ♂ и ♀ <i>Horses, ♂ and ♀</i>	2,2	R(-)-KTP 0,34±0,05 S(+)-KTP 0,55±0,06	0,10±0,02 0,17±0,03	1,23±0,54 1,80±0,56	1,78±0,19 3,04±0,32	–	[30]

Таблица составлена авторами / The table is prepared by the authors

Примечание. T_{max} – время достижения максимальной концентрации препарата в крови; $T_{1/2}$ – период полувыведения; C_{max} – максимальная концентрация; AUC_{0-t} – площадь под кривой «концентрация–время» от введения препарата до момента последней количественно определяемой концентрации; MRT – среднее время удержания препарата в организме; «–» – нет данных; S(+)-KTP – оптический изомер S(+)-кетопрофен; R(-)-KTP – оптический изомер R(-)-кетопрофен.

*Данные представлены в формате и с количеством значащих цифр, указанным авторами исследований. Внутривенное введение для грызунов (мыши, крысы) считают эквивалентным пероральному.

Note. T_{max} , time to maximum drug concentration; $T_{1/2}$, half-life; C_{max} , maximum concentration; AUC_{0-t} , area under the concentration-time curve from drug administration to the last quantitated concentration; MRT, mean residence time; –, no data; S(+)-KTP, optical isomer of S(+)-ketoprofen; R(-)-KTP, optical isomer of R(-)-ketoprofen. Intragastric injection was assumed to equal oral administration.

* The table data are presented in the format and with the number of significant digits specified by the authors of the studies.

сравнительно близкими (одного порядка, от 1,22 до 8,58 мкг/мл) при введении кетопрофена в дозах 1–2,2 мг/кг крысам, собакам, кошкам, лошадям [2, 19, 29, 30] и при применении в дозе 1,7 мг/кг у человека [15, 32, 37].

Изучение фармакокинетических параметров кетопрофена при внутривенном введении (табл. 4, 7) проводили с использованием крыс, кошек, кроликов, собак, лам, верблюдов, овец, ослов, свиней, зеленой игуаны [2, 13, 14, 17, 18, 21, 22, 24, 27, 38–41], а также для человека [35, 38, 39, 42]. Сопоставление данных затруднительно из-за вариабельности объектов исследования (препараты разных производителей) и доз, но в большинстве случаев (кошки, собаки, верблюды, овцы, игуаны, свиньи, крысы) $T_{1/2}$ близок к 2–3 ч [2, 13, 16, 18, 21, 24, 29, 41]; более высокие значения $T_{1/2}$ выявлены для лам – около 5,5 ч [17] и в одном исследовании для крыс (молодых и старых животных) – около 10–11 ч [33]. Схожие значения параметра MRT 1,5–2,5 ч показаны в исследованиях для кошек, кроликов, собак, верблюдов, овец, ослов и человека [2, 13,

14, 18, 29, 35, 39]. При внутримышечном введении кетопрофена (табл. 5, 7) характерны короткий $T_{1/2}$ 1,5–3 ч [13, 22, 40] и значения MRT в диапазоне 2,5–5 ч [22, 40].

Результаты проведенного анализа позволяют предположить, что основные фармакокинетические параметры инъекционных форм кетопрофена при внутривенном и внутримышечном введении схожи. В целом для трех основных путей введения (перорального, внутривенного, внутримышечного) характерна не только высокая биодоступность, но и сопоставимые значения временных фармакокинетических параметров, что отмечено авторами работ [3, 7] и в инструкциях по медицинскому применению препаратов кетопрофена, первыми (наиболее давно) зарегистрированных в Российской Федерации для применения у человека³.

В литературе представлены результаты изучения фармакокинетики кетопрофена при трансдермальном введении крысам и собакам, при эндотрахеальном введении крысам и подкожном введении кошкам (табл. 6). Однако

³ Кетопрофен, таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 100 мг. https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=f7c4ab0f-ed21-4566-aa9e-70a427060fc0

Кетопрофен, раствор для внутривенного и внутримышечного введения, 50 мг/мл. https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=e6fa1a64-2eaa-4993-9295-0a04e28fa1d4

Таблица 4. Фармакокинетические параметры кетопрофена при внутривенном введении*

Table 4. Ketoprofen pharmacokinetic parameters for intravenous administration*

Тест-система <i>Test system</i>	Доза, мг/кг <i>Dose, mg/kg</i>	$T_{1/2}$, ч $T_{1/2}$, h	AUC_{0-t} , мкг·ч/мл AUC_{0-t} , mcg·h/mL	MRT, ч <i>MRT, h</i>	Cl, л/ч <i>Cl, L/h</i>	Источник <i>Source</i>
Крысы, ♂ <i>Rats, ♂</i>	10	2,95±0,14	37,30±0,23	–	–	[41]
Кролики, ♂ <i>Rabbits, ♂</i>	4	3,15	–	1,44	0,027	[39]
Кошки, ♂ и ♀ <i>Cats, ♂ and ♀</i>	2	–	20,25 4,09	1,73 0,59	–	[29]
Собаки, ♂ <i>Dogs, ♂</i>	1 3	2,57 1,74	10,53±1,93 34,26±5,19	2,23±0,66 2,17±0,40	–	[2]
Собаки, ♂ <i>Dogs, ♂</i>	1	4,69±1,33	15,75 ±7,72	4,86 ±1,81	0,08±0,04	[27]
Лошади, ♂ и ♀ <i>Horses, ♂ and ♀</i>	2,2	R(–)KTP 0,25±0,01 S(+)-KTP 0,47±0,02	3,19±0,15 6,59±0,03	–	–	[30]
Ламы, ♂ <i>Lamas, ♂</i>	4,4	5,49 5,41	168,9 176,4	7,72 7,56	–	[17]
Свиньи, ♂ и ♀ <i>Pigs, ♂ and ♀</i>	6 сут 6 days 21 сут 21 days	S(+)-KTP 3,4 (3,0–3,8) R(–)KTP 0,2 (0,2–0,3) S(+)-KTP 3,3 (2,8–3,7) R(–)KTP 0,4 (0,3–0,5)	52,4 (42,6–64,4) 3,2 (2,6–3,9) 88,9 (71,1–111,1) 7,1 (5,3–9,4)	4,2 (3,4–5,2) 0,3 (0,2–0,4) 4,6 (3,9–5,5) 0,5 (0,4–0,6)	– –	[21]
Овцы, ♂ <i>Sheep, ♂</i>	3	1,91±0,95	5,47±2,72	1,52±0,58	–	[13]
Ослы, ♂ <i>Donkeys, ♂</i>	3	–	17,02±7,4	2,44±0,48	–	[14]
Верблюды <i>Camels</i>	♂ ♀	2,33 2,11 1,83 1,88	14,4 16,0 19,8 22,4	2,20 2,17 2,08 2,13	– –	[18]
Зеленая игуана, ♂ и ♀ <i>Green iguana, ♂ and ♀</i>	2	2,7	30	18	–	[25]

Таблица составлена авторами / The table is prepared by the authors

Примечание. T_{max} – время достижения максимальной концентрации препарата в крови; $T_{1/2}$ – период полувыведения; C_{max} – максимальная концентрация; AUC_{0-t} – площадь под кривой «концентрация–время» от нуля до момента последней количественно определяемой концентрации; MRT – среднее время удержания препарата в организме; «–» – нет данных; S(+)-KTP – оптический изомер S(+)-кетопрофен; R(–)KTP – оптический изомер R(–)-кетопрофен.

* Данные представлены в формате и с количеством значащих цифр, указанным авторами исследований.

Note. T_{max} , time to maximum drug concentration; $T_{1/2}$, half-life; C_{max} , maximum concentration; AUC_{0-t} , area under the concentration-time curve from drug administration to the last quantitated concentration; MRT, mean residence time; –, no data; S(+)-KTP, optical isomer of S(+)-ketoprofen; R(–)KTP, optical isomer of R(–)-ketoprofen.

* The table data are presented in the format and with the number of significant digits specified by the authors of the studies.

сопоставление показателей при этих путях введения не представляется возможным, поскольку данные разрозненные и в ряде случаев были применены лекарственные формы со специальными системами доставки, изменяющие фармакокинетические параметры.

Таким образом, можно предположить, что релевантными тест-системами для пероральных и инъекционных лекарственных форм кетопрофена могут быть как грызуны, так и более крупные животные (кошки, собаки): временные фармакокинетические параметры для таких моделей схожи, а концентрации действующего вещества в крови при введении животным

и человеку в близких дозах сопоставимы. Выбор тест-системы остается за исследователем и зависит от изучаемой лекарственной формы и целей исследования. Использование релевантных тест-систем является неперенным условием получения достоверной, научно обоснованной информации о безопасности лекарственного средства [43, 44]. Поэтому всестороннее рассмотрение разнообразных аспектов оценки релевантности различных видов животных для доклинических исследований является важным, однако не имеющим однозначного решения, к настоящему времени единый алгоритм и устойчивые критерии выбора отсутствуют [43, 44].

Таблица 5. Фармакокинетические параметры кетопрофена при внутримышечном введении*

Table 5. Pharmacokinetic ketoprofen parameters for intramuscular administration*

Тест-система <i>Test system</i>	Доза, мг/кг <i>Dose, mg/kg</i>	$T_{\max}$, ч $T_{\max}$, h	$T_{1/2}$, ч $T_{1/2}$, h	$C_{\max}$, мкг/мл $C_{\max}$, mcg/mL	AUC_{0-t} , мкг×ч/мл AUC_{0-t} , mcg×h/mL	MRT, ч <i>MRT, h</i>	Источник <i>Source</i>
Крысы, ♂ <i>Rats, ♂</i>	10	0,33±0,01	5,19±0,08	18,32±0,02	36,46±0,17	–	[41]
Кролики, ♂ <i>Rabbits, ♂</i>	4	0,31±0,11	3,15	21,3±1,9	–	2,86	[40]
Свиньи, ♂ <i>Piglets, ♂</i>	30	0,59	3,50	9,13	–	5,11	[22]
Зеленая игуана, ♂ и ♀ <i>Green iguana, ♂ and ♀</i>	2	–	–	–	23,0	8,2	[24]

Таблица составлена авторами / The table is prepared by the authors

Примечание. $T_{\max}$ – время достижения максимальной концентрации препарата в крови; $T_{1/2}$ – период полувыведения; $C_{\max}$ – максимальная концентрация; AUC_{0-t} – площадь под кривой «концентрация–время» от нуля до момента последней количественно определяемой концентрации; MRT – среднее время удержания препарата в организме; «–» – нет данных; S(+) КТР – оптический изомер S(+)-кетопрофен; R(–)КТР – оптический изомер R(–)-кетопрофен.

* Данные представлены в формате и с количеством значащих цифр, указанным авторами исследований.

Note. $T_{\max}$, time to maximum drug concentration; $T_{1/2}$, half-life; $C_{\max}$, maximum concentration; AUC_{0-t} , area under the concentration-time curve from drug administration to the last quantitated concentration; MRT, mean residence time; –, no data; S(+)-KETP, optical isomer of S(+)-ketoprofen; R(–)KETP, optical isomer of R(–)-ketoprofen.

* The table data are presented in the format and with the number of significant digits specified by the authors of the studies.

Таблица 6. Фармакокинетические параметры кетопрофена при иных путях введения*

Table 6. Pharmacokinetic ketoprofen parameters for other administration routes*

Тест-система <i>Test system</i>	Доза, мг/кг <i>Dose, mg/kg</i>	$T_{\max}$, ч $T_{\max}$, h	$T_{1/2}$, ч $T_{1/2}$, h	$C_{\max}$, мкг/мл $C_{\max}$, mcg/mL	AUC_{0-t} , мкг×ч/мл AUC_{0-t} , mcg×h/mL	MRT, ч <i>MRT, h</i>	Источник <i>Source</i>
Крысы, ♂ (трансдермальное введение) <i>Rats, ♂ (transdermal administration)</i>	24 мг/кг <i>24 mg/kg</i>	5,00±1,00	53,87±44,55	2,87±0,68	56,36±6,97	–	[23]
Крысы, ♂ (эндотрахеальное введение) <i>Rats, ♂ (endotracheal administration)</i>	8 мг/кг <i>8 mg/kg</i>	0,25±0,00	2,07 ±0,75	15,14±4,75	14,12±3,21	2,20±0,90	[25]
Кошки, ♂ и ♀ (подкожное введение) <i>Cats, ♂ and ♀ (subcutaneous injection)</i>	2 мг/кг <i>2 mg/kg</i>	R(–)КТР 0,25±0,04 S(+)-КТР 0,53±0,12	0,44±0,19 1,62±1,14	3,79 4,31	3,08 8,78	0,68±0,16 1,73±0,27	[20]
Собаки, ♂ (трансдермальное введение) <i>Dogs, ♂ (transdermal administration)</i>	10 мг/кг <i>10 mg/kg</i>	9,14±3,98	25,77±22,14	0,52±0,28	8,13±4,28	41,63±32,33	[27]

Таблица составлена авторами / The table is prepared by the authors

Примечание. $T_{\max}$ – время достижения максимальной концентрации препарата в крови; $T_{1/2}$ – период полувыведения; $C_{\max}$ – максимальная концентрация; AUC_{0-t} – площадь под кривой «концентрация–время» от нуля до момента последней количественно определяемой концентрации; MRT – среднее время удержания препарата в организме; «–» – нет данных; S(+)-КТР – оптический изомер S(+)-кетопрофен; R(–)КТР – оптический изомер R(–)-кетопрофен.

* Данные представлены в формате и с количеством значащих цифр, указанным авторами исследований.

Note. $T_{\max}$, time to maximum drug concentration; $T_{1/2}$, half-life; $C_{\max}$, maximum concentration; AUC_{0-t} , area under the concentration-time curve from drug administration to the last quantitated concentration; MRT, mean residence time; –, no data; S(+)-KETP, optical isomer of S(+)-ketoprofen; R(–)KETP, optical isomer of R(–)-ketoprofen.

* The table data are presented in the format and with the number of significant digits specified by the authors of the studies.

Таблица 7. Фармакокинетические параметры кетопрофена у человека при разных путях введения*

Table 7. Pharmacokinetic ketoprofen parameters in humans for different administration routes*

Путь введения <i>Administration route</i>	Доза, мг/кг <i>Dose, mg/kg</i>		T_{max} , ч T_{max} , h	$T_{1/2}$, ч $T_{1/2}$, h	C_{max} , мкг/мл C_{max} , mcg/mL	AUC_{0-t} , мкг×ч/мл AUC_{0-t} , mcg×h/mL	Cl, л/ч <i>Cl, L/h</i>	MRT, ч <i>MRT, h</i>	Источник <i>Source</i>
Пероральное введение <i>Oral administration</i>	1,7**	Без еды <i>Fasting</i>	0,75 (0,5–1,5)	–	4,17±0,80	13,4±2,08	–	–	[15]***
		С едой <i>Fed</i>	2,2 (1,0–4,0)		2,41±0,33	12,3±2,19			
		Без еды <i>Fasting</i>	1,0 (0,5–3,0)		4,26±1,16	13,9±2,37			
		С едой <i>Fed</i>	1,5 (0,5–6,0)		2,70±1,03	13,5±3,29			
	1,7**		0,47±0,25	2,07±0,75	3,42±0,99	8,09±2,80	–	2,92±0,89	[32]
	1,7**		1,33±0,75	3,2	8,58±3,35	–	–	–	[37]
	12,5 25		0,5 (0,5–1,0) 0,5 (0,5–1,0)	1,4±0,2 1,5±0,5	5,2±1,6 4,5±1,2	11,3±1,6 10,7±1,6	–	–	[16]
	0,5		–	2,0±0,7 1,9±0,6	3,0±0,7 3,1±0,6	5,5±1,1 4,8±0,9	–	2,0±0,3 1,7±0,3	[31]
Внутривенное введение <i>Intravenous administration</i>	1		–	1,3±0,22	–	47,6±1,11	–	0,09±0,02	[42]
	1,7**		–	1,79±0,50	–	20,00±3,46	–	5,16±0,90	[38]
	1,7**		–	2,05±0,58	–	–	–	5,10±1,14	[39]
	1,7**		–	2,42±0,82	–	28,80±13,75	1,50±0,25	–	[35]
Внутримышечное введение <i>Intramuscular administration</i>	1		0,5 (0,25–1,0)	1,6±0,4	5,7±1,2	11,6±2,0	–	–	[16]

Таблица составлена авторами / The table is prepared by the authors

Примечание. T_{max} – время достижения максимальной концентрации препарата в крови; $T_{1/2}$ – период полувыведения; C_{max} – максимальная концентрация; AUC_{0-t} – площадь под кривой «концентрация–время» от введения препарата до момента последней количественно определяемой концентрации; MRT – среднее время удержания препарата в организме; «–» – нет данных; S(+)-KTP – оптический изомер S(+)-кетопрофен; R(–)-KTP – оптический изомер R(–)-кетопрофен.

* Данные представлены в формате и с количеством значащих цифр, указанным авторами исследований.

** Участники исследования получали 1 табл. 100 мг, для удобства сопоставления данных проведен пересчет дозы с учетом средней массы человека 60 кг (100 мг/60 кг≈1,7 мг/кг).

*** Использовали препарат с модифицированным высвобождением.

Note. T_{max} , time to maximum drug concentration; $T_{1/2}$, half-life; C_{max} , maximum concentration; AUC_{0-t} , area under the concentration-time curve from drug administration to the last quantitated concentration; MRT, mean residence time; –, no data; S(+)-KTP, optical isomer of S(+)-ketoprofen; R(–)-KTP, optical isomer of R(–)-ketoprofen.

* The table data are presented in the format and with the number of significant digits specified by the authors of the studies.

** The study participants received 1 tablet (100 mg dose); for ease of comparison, the dose was recalculated taking into account the average human weight of 60 kg (100 mg/60 kg≈1.7 mg/kg).

*** A modified-release drug form was used.

Факторы, влияющие на фармакокинетику

В исследовании М. Lorier и соавт. [15] была проведена оценка влияния пищи на фармакокинетику кетопрофена. Авторами отмечена тенденция у мужчин и женщин при пероральном приеме кетопрофена в лекарственной форме с модифицированным высвобождением после еды к снижению максимальной концентрации препарата в плазме крови и увеличению времени ее достижения при сопоставимых уровнях значений площади под фармакокинетической

кривой (AUC) по сравнению с данными, полученными натощак.

О влиянии возраста на фармакокинетические параметры предположительно можно судить по результатам ряда работ. Попытка сопоставить данные для взрослых [15, 32] и для детей [16, 31] при приеме препаратов кетопрофена внутрь (табл. 3) показала, что время достижения максимальной концентрации у детей (около 0,5 ч) незначительно ниже, чем у взрослых (около 0,5–1 ч), а уровни значений C_{max} и площади

под кривой «концентрация–время» от введения препарата до момента последней количественно определяемой концентрации (AUC_{0-t}) схожи независимо от возраста участников исследования. При внутривенном введении препарата молодым и старым крысам [33], а также свиньям в возрасте 6 и 21 сут [21], в рамках каждого из исследований получены близкие значения основных параметров. Таким образом, возраст, вероятно, не оказывает существенного влияния на основные фармакокинетические параметры кетопрофена при внутривенном и пероральном введении.

В ряде работ обсуждались аспекты влияния пола на фармакокинетические параметры. В исследовании N.A. Al Katheeri и соавт. [18] при внутривенном введении препарата верблюдам наблюдали значительные различия в фармакокинетических параметрах у самок и самцов: концентрация кетопрофена была выше в плазме крови самок, тогда как клиренс оказался выше у самцов. В работе M. Lorier и соавт. [15] приведены данные о том, что концентрация кетопрофена при пероральном введении после приема пищи у мужчин была выше, чем у женщин, и в некоторых случаях эти различия были достаточно значительными (статистически значимыми). По мнению авторов, более низкий уровень pH в двенадцатиперстной кишке у мужчин способствовал более эффективной абсорбции кетопрофена после еды, а у женщин, несмотря на высокую пероральную биодоступность кетопрофена, 15–20% дозы препарата не всасывалось из-за повышенного pH [15]. Отметим, что данные этих двух исследований противоречивы: в первом случае на примере лабораторных животных и внутривенного пути введения отмечены более высокие концентрации у самок, во втором – при пероральном введении у человека – у представителей мужского пола. Однако в целом эти факты указывают на вероятность гендерных различий в эффекте применения кетопрофена, что, возможно, необходимо учитывать в клинической практике.

Лекарственное взаимодействие

Многие исследователи изучали взаимодействие кетопрофена с другими действующими веществами. Например, в работе R. Medina-López и соавт. [28] рассмотрена фармакокинетика кетопрофена при совместном введении с кофеином. Комбинированный препарат кетопрофена

и кофеина при пероральном введении показал преимущественное увеличение эффективности по сравнению с кетопрофеном, введенным отдельно. Данные исследования [28] не включены в сравнительное рассмотрение материалов по пероральному введению кетопрофена (табл. 3), поскольку крыс за 3 ч до введения кетопрофена наркотизировали, что могло повлиять на абсолютные значения фармакокинетических параметров.

J. De Koster и соавт. [36] в исследовании фармакокинетического взаимодействия кетопрофена с тулатромицином установили, что кетопрофен в составе комбинированного препарата имел более продолжительный $T_{1/2}$ и более низкую C_{max} по сравнению с монопрепаратами. Такое изменение в фармакокинетическом профиле приводило к увеличению площади под кривой «концентрация–время» от момента введения препарата до бесконечности ($AUC_{0-\infty}$) для кетопрофена в составе комбинированного препарата. При изучении взаимодействия между кетопрофеном и парацетамолем H.-X. Qiu и соавт. [26] не было выявлено значительных различий T_{max} , C_{max} , $AUC_{0-\infty}$ при использовании кетопрофена в дозе 12 мг/кг как в виде монопрепарата, так и в комбинации в дозе 36 мг/кг. Эти данные свидетельствуют о том, что совместное применение кетопрофена и парацетамола не приводит к изменению биодоступности кетопрофена.

Влияние совместно применяемых препаратов на пути биотрансформации может изменить их поведение в организме. Биотрансформация кетопрофена протекает двумя основными путями: гидроксилированием, а также соединением с глюкуроновой кислотой. 1-я фаза метаболизма осуществляется с вовлечением микросомальных ферментов печени, ключевую роль среди которых занимает цитохром P450. Но роль конкретных изоферментов цитохрома P450 в метаболизме кетопрофена до конца не определена. Известно, что препараты группы НПВП метаболизируются с вовлечением изофермента CYP2C9 [41]. Активность изоферментов цитохрома P450 во многом зависит от однонуклеотидных полиморфизмов генов, кодирующих одноименные изоферменты, что может оказывать влияние на эффективность и безопасность НПВП [45]. Однако основным путем метаболизма считают образование глюкуронидов, являющихся неактивными метаболитами, в виде которых

кетопрофен выводится из организма с мочой⁴. Таким образом, при применении кетопрофена в составе комплексной терапии возможно изменение его фармакокинетических параметров, что необходимо анализировать и принимать во внимание в клинической практике для обеспечения безопасности фармакотерапии.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Анализ доступной информации позволил предположить, что релевантными тест-системами при изучении фармакокинетики кетопрофена, по крайней мере при пероральном, внутривенном и внутримышечном путях введения, могут быть грызуны и крупные животные (кошки, собаки).

Таким образом, на примере достаточно хорошо изученного соединения группы НПВП кетопрофена показана оправданность сбора и обобщения разнородных фармакокинетических данных, а также подтверждена сложность их сопоставления в связи с вариабельностью тест-систем, объектов исследования, дозировок и путей введения. В целом информация такого рода способствует разностороннему рассмотрению и более глубокому пониманию различных аспектов всасывания, распределения, выведения лекарственных веществ в организме человека и животных, совершенствованию доклинических и клинических исследований и дальнейшего клинического применения различных лекарственных средств.

Литература / References

1. Вдовиченко ВП, Коршак ТА, Борознова ЭС и др. Кетопрофен: в поисках НПВС первого выбора. *Медицинские новости*. 2021;(8):51–3.
2. Vdovichenko VP, Korshak TA, Boroznova ES, et al. Ketoprofen: in search of first-choice NSAIDs. *Medical News*. 2021;(8):51–3 (In Russ.). EDN: [FHZWUV](https://doi.org/10.1016/j.rvsc.2014.03.021)
3. Serrano-Rodríguez JM, Serrano JM, Rodríguez JM, et al. Pharmacokinetics of the individual enantiomer S-(+)-ketoprofen after intravenous and oral administration in dogs at two dose levels. *Res Vet Sci*. 2014;96(3):523–5. <https://doi.org/10.1016/j.rvsc.2014.03.021>
4. Беляцкая АВ, Краснюк (мл.) ИИ, Краснюк ИИ и др. Кетопрофен: применение и лекарственные формы. *Разработка и регистрация лекарственных средств*. 2017;(2):102–7.
5. Belyatskaya AV, Krasnyuk (Jr) II, Krasnyuk II, et al. Ketoprofen: Application and dosage forms. *Drug Development & Registration*. 2017;(2):102–7 (In Russ.). EDN: [XOQJOP](https://doi.org/10.2165/00003088-199019030-00004)
6. Jamali F, Brocks DR. Clinical pharmacokinetics of ketoprofen and its enantiomers. *Clin Pharmacokinet*. 1990;19(3):197–217. <https://doi.org/10.2165/00003088-199019030-00004>
7. Сарци-Путтини П, Атзени Ф, Ланата Л и др. Боль и кетопрофен: какова его роль в клинической практике? *Reumatismo*. 2010;62(3):172–88.
8. Sartsi-Puttini P, Atzeni F, Lanata L, et al. Pain and ketoprofen: What is its role in clinical practice? *Reumatismo*. 2010;62(3):172–88 (In Russ.). <https://doi.org/10.4081/reumatismo.2010.172>
9. Балабанова РМ, Чичасова НВ, Шмидт ЕИ. Имеет ли преимущества кетопрофена лизиновая соль в купировании боли при ревматических заболеваниях. *Поликлиника*. 2011;(3):128–31.
10. Balabanova RM, Chichasova NV, Shmidt EI. Does ketoprofen lysine salt have advantages in relieving pain in rheumatic diseases? *Polyclinic*. 2011;(3):128–31 (In Russ.). EDN: [TWGDCR](https://doi.org/10.1007/s13318-015-0313-2)
11. Верлан НВ. Новые лекарственные формы нестероидных противовоспалительных препаратов — улучшенная эффективность и безопасность. *Сибирский медицинский журнал*. 2013;119(4):127–8.
12. Verlan NV. New dosage forms of nonsteroidal anti-inflammatory drugs — improved efficacy and safety. *Siberian Medical Journal*. 2013;119(4):127–8 (In Russ.). EDN: [QIWQWP](https://doi.org/10.1046/j.1365-2885.2001.00321.x)
13. Таратухин ЕО. Анальгетическая и противовоспалительная терапия: перспективы применения кетопрофена. *Терапия*. 2017;(17):21–4.
14. Taratukhin EO. Analgesic and anti-inflammatory therapy: Prospects for the use of ketoprofen. *Therapy*. 2017;7(17):21–4 (In Russ.). EDN: [ZVMSZD](https://doi.org/10.5530/rjps.2015.4.7)
15. Kaushik K, Sudheer P. Formulation and evaluation of niosomal drug delivery system of ketoprofen. *RGUHS J Pharm Sci*. 2016;5(4):173–80. <https://doi.org/10.5530/rjps.2015.4.7>
16. Saif AA, Alburyhi MM, Noman M. Ketoprofen-excipient compatibility studies for advanced drug delivery systems development. *World J Pharm Pharm Sci*. 2025;14(4):92–123. <https://doi.org/10.20959/wjpps20254-29603>
17. Bimbrawh S, Chopra S, Ansari MJ, et al. Biocompatible phospholipid-based nanovesicular drug delivery system of ketoprofen: Systematic development, optimization, and preclinical evaluation. *Biotechnol Appl Biochem*. 2023;70(1):51–67. <https://doi.org/10.1002/bab.2328>
18. Косман ВМ, Карлина МВ, Макарова МН. Опыт разработки биоаналитических методик методом ВЭЖХ с УФ-детектированием. *Фармация*. 2020;69(3):23–35.
19. Kosman VM, Karlina MV, Makarova MN. Experience in the development of bioanalytical techniques by HPLC with UV detection. *Pharmacy*. 2020;69(3):23–35 (In Russ.). <https://doi.org/10.29296/25419218-2020-03-04>
20. Али А, Афзал С, Ашраф М, et al. Pharmacokinetic study of ketoprofen in healthy sheep under local conditions of Pakistan. *J Anim Plant Sci*. 2012;22(3):588–92.
21. Anwer M, Rasheed M, Ashraf M. Pharmacokinetics of ketoprofen in healthy donkeys in Pakistan. *J Anim Plant Sci*. 2012;22(4):966–9.
22. Lorier M, Magallanes L, Ibarra M, et al. Stereoselective pharmacokinetics of ketoprofen after oral administration of modified-release formulations in caucasian healthy subjects. *Eur J Drug Metab Pharmacokinet*. 2016;41(6):787–93. <https://doi.org/10.1007/s13318-015-0313-2>
23. Kokki H, Tuomilehto H, Karvinen M. Pharmacokinetics of ketoprofen following oral and intramuscular administration in young children. *Eur J Clin Pharmacol*. 2001;57(9):643–7. <https://doi.org/10.1007/s002280100339>
24. Navarre CB, Ravis WR, Campbell J, et al. Stereoselective pharmacokinetics of ketoprofen in llamas following intravenous administration. *J Vet Pharmacol Ther*. 2001;24(3):223–6. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2885.2001.00321.x>
25. Al Katheeri NA, Wasfi IA, Lambert M, et al. Pharmacokinetics of ketoprofen enantiomers after intravenous administration of racemate in camels: Effect of gender. *J Vet Pharmacol Ther*. 2000;23(3):137–43. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2885.2000.00264.x>

⁴ Кетопрофен, таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 100 мг. https://grls.minzdrav.gov.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=b606ede9-0aaf-44c2-9664-54020028f900

Кетопрофен, раствор для внутривенного и внутримышечного введения, 50 мг/мл. https://grls.minzdrav.gov.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=b0a88c6d-c995-43ed-ae27-9743987c0305

19. Radwan MA. Zidovudine, diclofenac and ketoprofen pharmacokinetic interactions in rats. *J Pharm Pharmacol*. 2000;52(6):665–9. <https://doi.org/10.1211/0022357001774507>
20. Pelligand L, King JN, Hormazabal V, et al. Differential pharmacokinetics and pharmacokinetic/pharmacodynamic modelling of robenacoxib and ketoprofen in a feline model of inflammation. *J Vet Pharmacol Ther*. 2014;37(4):354–66. <https://doi.org/10.1111/jvp.12107>
21. Fosse TK, Horsberg TE, Haga HA, et al. Enantioselective pharmacokinetics of ketoprofen in piglets: The significance of neonatal age. *J Vet Pharmacol Ther*. 2011;34(2):153–8. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2885.2010.01205.x>
22. Nixon E, Almond GW, Baynes RE, Messenger KM. Comparative plasma and interstitial fluid pharmacokinetics of meloxicam, flunixin, and ketoprofen in neonatal piglets. *Front Vet Sci*. 2020;7:82. <https://doi.org/10.3389/fvets.2020.00082>
23. So JW, Park HH, Lee SS, et al. Effect of microneedle on the pharmacokinetics of ketoprofen from its transdermal formulations. *Drug Deliv*. 2009;16(1):52–6. <https://doi.org/10.1080/10717540802518082>
24. Tuttle AD, Papich M, Lewbart GA, et al. Pharmacokinetics of ketoprofen in the green iguana (*Iguana iguana*) following single intravenous and intramuscular injections. *J Zoo Wildl Med*. 2006;37(4):567–70. <https://doi.org/10.1638/06-029.1>
25. Карлина МВ, Косман ВМ, Пожарицкая ОН и др. Экспериментальное исследование фармакокинетики наносистемы кетопрофена для ингаляционного введения. *Экспериментальная и клиническая фармакология*. 2016;79(7):21–4. Karlina MV, Kosman VM, Pozharitskaya ON, et al. An experimental study of the pharmacokinetics of the ketoprofen nanosystem for inhalation administration. *Experimental and Clinical Pharmacology*. 2016;79(7):21–4 (In Russ.). <https://doi.org/10.30906/0869-2092-2016-79-7-21-24>
26. Qiu HX, Liu J, Kong H, et al. Isobolographic analysis of the antinociceptive interactions between ketoprofen and paracetamol. *Eur J Pharmacol*. 2007;557(2–3):141–6. <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2006.11.017>
27. Ravuri HG, Satake N, Balmanno A, et al. Pharmacokinetic evaluation of a novel transdermal ketoprofen formulation in healthy dogs. *Pharmaceutics*. 2022;14(3):646. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics14030646>
28. Medina-Lopez R, Vara-Gama N, Soria-Arteche O, et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of (S)-ketoprofen co-administered with caffeine: A preclinical study in arthritic rats. *Pharmaceutics*. 2018;10(1):20. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics10010020>
29. Lees P, Taylor PM, Landoni FM, et al. Ketoprofen in the cat: Pharmacodynamics and chiral pharmacokinetics. *Vet J*. 2003;165(1):21–35. [https://doi.org/10.1016/s1090-0233\(02\)00168-5](https://doi.org/10.1016/s1090-0233(02)00168-5)
30. Knych HK, Arthur RM, Steinmetz S, McKemie DS. Pharmacokinetics of ketoprofen enantiomers following intravenous and oral administration to exercised Thoroughbred horses. *Vet J*. 2016;207:196–8. <https://doi.org/10.1016/j.tvjl.2015.09.018>
31. Kokki H, Le Liboux A, Jekunen A, et al. Pharmacokinetics of ketoprofen syrup in small children. *J Clin Pharmacol*. 2000;40(4):354–9. <https://doi.org/10.1177/00912700022009053>
32. Porazka J, Karbownik A, Murawa D, et al. The pharmacokinetics of oral ketoprofen in patients after gastric resection. *Pharmacol Rep*. 2017;69(2):296–9. <https://doi.org/10.1016/j.pharep.2016.11.010>
33. Satterwhite J, Boudinot F. Pharmacokinetics of ketoprofen in rats: effect of age and dose. *Biopharm Drug Dispos*. 1992;13(3):197–212. <https://doi.org/10.1002/bdd.2510130306>
34. Greene W, Mylniczzenko ND, Storms T, et al. Pharmacokinetics of ketoprofen in Nile tilapia (*Oreochromis niloticus*) and rainbow trout (*Oncorhynchus mykiss*). *Front Vet Sci*. 2020;7:585324. <https://doi.org/10.3389/fvets.2020.585324>
35. Porazka J, Szatek E, Żółtaszek W, et al. Influence of obesity on pharmacokinetics and analgesic effect of ketoprofen administered intravenously to patients after laparoscopic cholecystectomy. *Pharmacol Rep*. 2020;72(3):763–8. <https://doi.org/10.1007/s43440-019-00042-9>
36. Debruyne J, Boucher JF, Tena JK, et al. Co-formulation of ketoprofen with tulathromycin alters pharmacokinetic and pharmacodynamic profile of ketoprofen in cattle. *J Vet Pharmacol Ther*. 2022;45(1):69–82. <https://doi.org/10.1111/jvp.12999>
37. Williams RL, Upton RA. The clinical pharmacology of ketoprofen. *J Clin Pharmacol*. 1988;28(s1):S13–22. <https://doi.org/10.1002/j.1552-4604.1988.tb05971.x>
38. Debruyne D, de Ligny B, Ryckelynck J, et al. Clinical pharmacokinetics of ketoprofen after single intravenous administration as a bolus or infusion. *Clin Pharmacokinet*. 1987;12(3):214–21. <https://doi.org/10.2165/00003088-198712030-00003>
39. Hurault de Ligny B, Debruyne D, Ryckelynck JP, et al. Pharmacokinetics of intravenous ketoprofen. Therapeutic value in renal colic. *Nephrologie*. 1989;10(1):23–6 [In French]. PMID: 2716941.
40. Wong C, Wang DP. Pharmacokinetics of ketoprofen after intravenous and intramuscular administrations to rabbits. *Drug Dev Ind Pharm*. 1994;20(6):1075–83. <https://doi.org/10.3109/03639049409038352>
41. Wang S, Zhong H, Liu S, et al. Studies on pharmacokinetics of ketoprofen injection in rats. *Lat Am J Pharm*. 2015;4(7):1311–31.
42. Kokki H, Karvinen M, Jekunen A. Pharmacokinetics of a 24-hour intravenous ketoprofen infusion in children. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2002;46(2):194–8. <https://doi.org/10.1034/j.1399-6576.2002.460213.x>
43. Енгальчева ГН, Сюбаев РД. Выбор релевантных видов животных для проведения доклинических исследований безопасности лекарственных средств: обзор. *Безопасность и риск фармакотерапии*. 2025;13(1):31–43. Engalycheva GN, Syubaev RD. Relevant species selection for pre-clinical safety studies of medicines: A review. *Safety and Risk of Pharmacotherapy*. 2025;13(1):31–43 (In Russ.). <https://doi.org/10.30895/2312-7821-2025-460>
44. Мирошников МВ, Султанова КТ, Макарова МН, Макаров ВГ. Сравнительный обзор активности ферментов системы цитохрома P450 человека и лабораторных животных. Прогностическая ценность доклинических моделей *in vivo*. *Трансляционная медицина*. 2022;9(5):44–77. Miroshnikov MV, Sultanova KT, Makarova MN, Makarov VG. A comparative review of the activity of enzymes of the cytochrome P450 system in humans and laboratory animals. Prognostic value of pre-clinical models *in vivo*. *Translational Medicine*. 2022;9(5):44–77 (In Russ.). <https://doi.org/10.18705/2311-4495-2022-9-5-44-77>
45. Морозова ТЕ, Шацкий ДА, Ших НВ и др. Фармакогенетические аспекты послеоперационного обезболивания кетопрофеном у больных кардиохирургического профиля. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии*. 2021;17(5):719–23. Morozova TE, Shatskiy DA, Shikh NV, et al. Pharmacogenetic aspects of postoperative anesthesia with ketoprofen in cardiac surgery patients. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2021;17(5):719–23 (In Russ.). <https://doi.org/10.20996/1819-6446-2021-10-11>

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

<https://doi.org/10.30895/2312-7821-2025-497-tabl>

Вклад авторов. Все авторы подтверждают соответствие своего авторства критериям ICMJE. Наибольший вклад распределен следующим образом: *Е.М. Петрова* – сбор и обработка данных, подготовка текста

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

<https://doi.org/10.30895/2312-7821-2025-497-tabl>

Authors' contributions. All the authors confirm that they meet the ICMJE criteria for authorship. The most significant contributions were as follows. *Elizaveta M. Petrova* collected analysed data prepared the manuscript

рукописи и таблиц; *В.М. Косман* — концепция работы, написание и доработка текста рукописи; *М.В. Карлина* — обсуждение результатов, критический анализ текста рукописи; *М.Н. Макарова, В.Г. Макаров* — участие в формулировке выводов, утверждение окончательной версии рукописи для публикации.

text and tables. *Vera M. Kosman* conceptualised the study, drafted and revised the text. *Marina V. Karlina* discussed the results and overviewed the manuscript text. *Marina N. Makarova, Valery G. Makarov* participated in formulating the conclusions and approved the final manuscript version for publication.

ОБ АВТОРАХ / AUTHORS

Петрова Елизавета Михайловна

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1686-7541>

Косман Вера Михайловна, канд. фарм. наук

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9690-1935>

Карлина Марина Валерьевна, канд. биол. наук

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6292-8934>

Макарова Марина Николаевна, д-р мед. наук

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3176-6386>

Макаров Валерий Геннадьевич, д-р мед. наук, профессор

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2447-7888>

Elizaveta M. Petrova

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1686-7541>

Vera M. Kosman, Cand. Sci. (Pharm.)

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9690-1935>

Marina V. Karlina, Cand. Sci. (Biol.)

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6292-8934>

Marina N. Makarova, Dr. Sci. (Med.)

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3176-6386>

Valery G. Makarov, Dr. Sci. (Med.), Professor

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2447-7888>

Поступила 03.04.2025

После доработки 11.07.2025

Принята к публикации 11.09.2025

Online first 17.09.2025

Received 3 April 2025

Revised 11 July 2025

Accepted 11 September 2025

Online first 17 September 2025



Валидация метода доклинической оценки пользы и риска применения лекарственных средств на основе WoE и IV

Д.М. Ивашова¹ , О.В. Шредер , Д.В. Горячев

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

✉ Ивашова Динара Михайловна ivashova@expmed.ru

РЕЗЮМЕ

ВВЕДЕНИЕ. Математические модели успешно применяются в медико-биологических исследованиях, в том числе для прогнозирования эффективности и безопасности лекарственных препаратов. В ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России разработан и внедрен в научную практику метод доклинической оценки соотношения «польза–риск» применения лекарственных средств, основанный на бинарной классификации переменных для расчета предикторов WoE (Weight of Evidence) и IV (Information Value). Алгоритмы расчета коэффициентов WoE и IV основаны на байесовской модели априорной вероятности, что позволяет прогнозировать риски и принимать обоснованные решения о применении фармакологических средств для снижения генотоксических и эмбриотоксических эффектов средовых тератогенов. Однако для подтверждения прогностической способности необходима фармакологическая валидация потенциального корректора и качества вычислений прогностической системы.

ЦЕЛЬ. Валидация метода доклинической оценки соотношения «польза–риск» на примере исследования фармакологической коррекции фабомотизолом репротоксических эффектов торфяного дыма у крыс.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ. В работе использованы экспериментальные и статистические методы анализа. Для подтверждения прогностической значимости результатов доклинической оценки пользы и риска фармакологической коррекции гено- и эмбриотоксических эффектов торфяного дыма использовали методику, разработанную в ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России. Для валидации математической модели оценки соотношения «польза–риск» и фармакологической валидации корректирующих свойств фабомотизола (в дозах 1 и 10 мг/кг) на моделях гено- и эмбриотоксичности у белых беспородных крыс, индуцированных торфяным дымом, применены методы логистической регрессии и ROC-анализа.

РЕЗУЛЬТАТЫ. В рамках фармакологической валидации анализ AUC (0,701; 0,617–0,786) показал, что корректирующая способность фабомотизола у крыс прогнозируется в диапазоне от «неудовлетворительной» до «хорошей» (0,500; 0,239–0,761). Это соответствует оценкам WOE/IV: от «низкой» до «умеренной» весомости (0,34; –0,99) и от «слабой» до «сильной» информационной ценности (0,02; 0,45). Проверка качества вычислений для генотоксичности показала следующие значения AUC: 0,554 для предсказанной вероятности и 0,432 для предсказанной группы (уровень случайного угадывания). Для эмбриотоксичности AUC составила, соответственно, 0,701 и 0,782, что указывает на хорошую предсказательную способность модели.

ВЫВОДЫ. Валидационное исследование подтвердило прогностическую ценность WoE и IV. Модель оценки соотношения «польза–риск», основанная на байесовской априорной вероятности, показала высокую сходимость с ROC-анализом в оценке гено- и эмбриотоксичности торфяного дыма, а также корректирующей способности фабомотизола.

Ключевые слова: валидация метода; коэффициент весомости доказательств; коэффициент информационной ценности; лекарственные препараты; соотношение «польза–риск»; торфяной дым; генотоксичность; эмбриотоксичность; фабомотизол; крысы; доклинические исследования

© Д.М. Ивашова, О.В. Шредер, Д.В. Горячев, 2025

Для цитирования: Ивашова Д.М., Шредер О.В., Горячев Д.В. Валидация метода доклинической оценки пользы и риска применения лекарственных средств на основе WoE и IV. *Безопасность и риск фармакотерапии*. 2025;13(4):440–451. <https://doi.org/10.30895/2312-7821-2025-13-4-440-451>

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.

Validating Preclinical Assessment of a Medicine Benefit-Risk Ratio Based on WoE and IV Models

Dinara M. Ivashova¹✉, Olga V. Shreder, Dmitriy V. Goryachev

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

✉ Dinara M. Ivashova ivashova@expmed.ru

ABSTRACT

INTRODUCTION. Mathematical models are actively used in biomedical research, including efficacy and safety prediction of medicinal products. Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products has developed and implemented a method for preclinical benefit-risk assessment of medicinal products. The method is based on the binary classification of variables used to calculate WoE (Weight of Evidence) and IV (Information Value) predictors. Calculation algorithms for WoE and IV are based on Bayesian model of prior probability, which allows for risk prediction and informed decision-making regarding pharmacotherapy and its ability to reduce the genotoxic and embryotoxic effects of environmental teratogens. However, confirmed predictive ability warrants pharmacological validation of a potential corrector and the predictive system computation quality.

AIM. This study aimed to validate preclinical assessment method of the benefit-risk ratio by correcting reprotoxic effects of peat smoke in rats with pharmacotherapy as a case study.

MATERIALS AND METHODS. The study used experimental and statistical analysis. A method developed by Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products was used to confirm predictive significance of preclinical benefit-risk assessment for pharmacotherapeutic correction of peat smoke-induced embryotoxic effects. In order to validate benefit-risk assessment mathematical model and the corrective pharmacological properties of fabomotizole in genotoxicity and embryotoxicity models induced by peat smoke in rats, logistic regression and ROC analysis methods were applied.

RESULTS. AUC analysis (0.701; 0.617–0.786) within pharmacological validation showed that fabomotizole corrective capacity in rats was predicted in the range from “unsatisfactory” to “good” (0.500; 0.239–0.761). This corresponds to WOE/IV estimates, from “low” to “moderate” weight (0.34; –0.99) and “weak” to “strong” information value (0.02; 0.45). Computation quality test for genotoxicity showed an AUC of 0.554 for the predicted probability and 0.432 for the predicted group (random guessing). For embryotoxicity, AUC was 0.701 and 0.782, indicating good predictive ability of the model.

CONCLUSIONS. The validation study has confirmed the predictive value of WoE and IV. The benefit-risk model based on Bayesian prior probability has shown high convergence with ROC analysis in assessing genotoxicity and embryotoxicity of peat smoke, as well as corrective capacity of fabomotizole.

Keywords: method validation; weight of evidence coefficient; WOE; information value coefficient; medicinal products; benefit-risk ratio; peat smoke; genotoxicity; embryotoxicity; fabomotizole; rats; preclinical studies

For citation: Ivashova D.M., Shreder O.V., Goryachev D.V. Validating preclinical assessment of a medicine benefit-risk ratio based on WoE and IV models. *Safety and Risk of Pharmacotherapy*. 2025;13(4):440–451. <https://doi.org/10.30895/2312-7821-2025-13-4-440-451>

Funding. The study was conducted by the Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal 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

При разработке лекарственных средств (ЛС) повышенное внимание уделяется их безопасности для особых групп населения, таких как беременные женщины и дети¹. Принимая во внимание фармакокинетические и фармакодинамические особенности метаболизма в указанных популяциях, представляется целесообразным внедрение надежных методик оценки безопасности ЛС на ранних, доклинических стадиях их разработки [1].

Надежность результатов исследований основывается на статистической достоверности и клинической значимости оценок, которые достигаются с помощью прикладных инструментов анализа, математического моделирования и использования лабораторных животных [1, 2]. Одним из таких инструментов является метод комплексной оценки показателей «польза–риск»² применения ЛС у пациентов особых популяций, разработанный в ФГБУ «НЦЭСМП» Министерства здравоохранения Российской Федерации на основе надежных предикторов WoE³ (Weight of Evidence) и IV⁴ (Information Value).

Актуальность внедрения математического моделирования в область российской токсикологии подтверждается инициативой создания программы Tox21⁵, которая объединила усилия нескольких ключевых федеральных агентств, включая Агентство по охране окружающей среды (Environmental Protection Agency, EPA), Национальные институты здоровья (National Institutes of Health, NIH) и Центр геномики и химической безопасности (National Chemical Genomics Center, NCGC). Вступление Управления по контролю за качеством продуктов питания и лекарственных средств (Food and Drug Administration, FDA) в программу Tox21 в 2010 г. подчеркнуло важность интеграции научных подходов для решения задач в области разработки ЛС [3]. Прогностические модели, созданные в рамках программы, помогают исследователям и регуляторным органам ускорить идентификацию потенциальных рисков и принятие обоснованных

решений о безопасности химических веществ.

Одним из ключевых документов, регулирующих использование моделей при разработке ЛС, является руководство ICH M15⁶, одобренное экспертной рабочей группой ICH в ноябре 2024 г. Руководство содержит общие рекомендации по планированию, оценке вычислительных моделей и документированию доказательств, полученных при разработке лекарственных препаратов на основе моделирования (MIDD)⁷.

Растущая потребность в математических моделях для разработки эффективных и безопасных ЛС обуславливает необходимость подтверждения надежности новых методов прогнозирования. Ключевым этапом этого процесса является валидация, представляющая собой оценку пригодности модели для целевого использования, где важную роль играют статистические модели оценки, в частности известные как «золотой стандарт»: логистическая функция и ROC-AUC (площадь под ROC-кривой) [4]. В стандартной практике оценки бинарных классификаторов логистическая функция используется для прогнозирования вероятности принадлежности объекта к одному из классов. Качество самой бинарной классификации оценивается с помощью критерия ROC-AUC, который показывает общую эффективность модели [4–6].

Цель работы — валидация метода доклинической оценки соотношения «польза–риск» на примере исследования фармакологической коррекции фиброматозом репродуктивных эффектов торфяного дыма у крыс.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Методология исследования. В работе представлены результаты валидации метода комплексной оценки соотношения «польза–риск». Метод базируется на расчете и интерпретации предикторов WoE и IV, разработанных на основе совокупных данных нескольких серий экспериментов. Эти эксперименты были направлены на изучение антитератогенных свойств фиброматоза

¹ Кулес В.Г. Особенности клинической фармакологии у беременных, кормящих матерей, новорожденных и пожилых. В кн.: *Клиническая фармакология*. М.; 2008. С. 190–209.

² Применение математического моделирования в доклинических исследованиях в целях проведения клинических исследований с участием особых популяций. Методические рекомендации. М.: ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России; 2022.

³ WoE — коэффициент весомости доказательств, $WoE = \ln \left(\frac{\% \text{ положительных событий}}{\% \text{ отрицательных событий}} \right)$.

⁴ IV — коэффициент информационной ценности; $IV = \sum (\% \text{ положительных событий} - \% \text{ отрицательных событий}) \times WoE$.

⁵ Toxicology in the 21st Century. <https://tox21.gov/>

⁶ ICH M15 Guideline on general principles for model-informed drug development. EMA/CHMP/ICH/496426/2024. ICH; 2024.

⁷ Considerations with respect to future MIDD related guidelines. Output from ICH model-informed drug development (MIDD) discussion group (DG) 2021. ICH; 2024.

тизола в моделях тератогенеза, индуцированного циклофосфамидом, пренатальной алкоголизацией, табачным курением и гемической гипоксией [7, 8]. Для решения задачи валидации и верификации вычислений в настоящем исследовании использованы результаты аналогичного по дизайну исследования, в котором изучалась эффективность и безопасность фармакологического корректора на фоне пренатального воздействия торфяного дыма (ТфД) на эмбрионы крыс [9, 10].

Применяли экспериментальные и статистические методы моделирования для решения задач по оценке фармакологической активности фабототизола и его потенциала в коррекции генотоксических и эмбриотоксических эффектов, вызванных воздействием ТфД, и одновременно эти результаты использовали для валидации метода оценки соотношения «польза–риск». Исследование одобрено локальным этическим комитетом ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России (протокол заседания от 12.12.2024 № 9).

Данные экспериментальных исследований. Экспериментальные исследования включали оценку фармакологической активности фабототизола и его способности корректировать генотоксические и эмбриотоксические эффекты ТфД у беременных белых беспородных крыс. Животные были разделены на 4 группы: контроль, ТфД, ТфД + фабототизол 1 мг/кг, ТфД + фабототизол 10 мг/кг. Описание условий содержания лабораторных животных, полная характеристика животных и групп исследования, обоснование выбора эффективных доз фабототизола представлены в опубликованных работах [8, 10, 11]. Для создания экспериментальных моделей тератогенеза, индуцированного ТфД, беременных крыс ежедневно подвергали воздействию дыма. Дым генерировали путем последовательного сжигания четырех гильз с древесно-торфяной смесью в течение 6 мин в специально разработанном устройстве [8]. Оценка генотоксичности проводили на 13-е сут гестации с использованием метода ДНК-комет в клетках эмбрионов⁸. Эм-

бриотоксичность оценивали на 20 сут гестации по методу Доусона–Петерса⁹.

Для оценки ДНК-повреждений эмбрионов использовали щелочную версию метода «ДНК-комет»¹⁰. Оценка эмбриотоксичности включала фиксацию плодов в 96% этиловом спирте с последующим применением метода двойного окрашивания Петерса для дифференцированной визуализации скелета (хрящей и костей). Оценку формирования скелета и подсчет точек окостенения проводили согласно руководству¹¹.

Статистические методы. Статистическое моделирование включало применение алгоритмов бинарной классификации, таких как логистическая регрессия и ROC-AUC, для валидации математической модели «польза–риск» [6]. Для оценки использовали экспериментальные данные исследования гено- и эмбриотоксичности ТфД, которые были классифицированы на основе наличия или отсутствия индуцированных повреждений.

Первичные данные объединяли в таблицах Microsoft Excel. Статистическую обработку результатов проводили с использованием программных пакетов StatSoft Statistica 10 и IBM SPSS Statistics 22. Описательные характеристики представлены в зависимости от типа переменной: медианой (Me) с 25% и 75% квантилями для количественных и частотами с процентным соотношением для бинарных данных. Для межгрупповой оценки применяли критерий Манна–Уитни (для количественных данных) и критерий (для частотных показателей). Статистическую значимость различий определяли двусторонне при уровне значимости $p < 0,05$.

Для оценки качества модели, построенной на основе коэффициентов WoE и IV, а также их верификации с помощью логистической регрессии и ROC-анализа (Receiver Operator Characteristic), были выбраны бинарные параметры (1 – да, 0 – нет), характеризующие наличие или отсутствие повреждений/аномалий развития: 1) аномалии костной системы, зарегистрированные в ходе анализа; 2) повреждения ДНК, превышающие контрольные значения¹².

⁸ Дурнев АД, Смольникова НМ, Скосырева АМ и др. Методические рекомендации по изучению репродуктивной токсичности лекарственных средств. В кн.: Миронов АН, ред. *Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств*. Ч. 1. М.: Гриф и К; 2012. С. 80–93.

⁹ Дурнев АД, Меркулов ВА, Жанатаев АК и др. Методические рекомендации по оценке ДНК-повреждений методом щелочного гель-электрофореза отдельных клеток в фармакологических исследованиях. В кн.: Миронов АН, ред. *Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств*. Ч. 1. М.: Гриф и К; 2012. С. 115–28.

¹⁰ Там же.

¹¹ Дурнев АД, Смольникова НМ, Скосырева АМ и др. Методические рекомендации по изучению репродуктивной токсичности лекарственных средств. В кн.: Миронов АН, ред. *Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств*. Ч. 1. М.: Гриф и К; 2012. С. 80–93.

¹² OECD Guidelines for the testing of chemicals, section 4. Test No. 489. *In vivo* mammalian alkaline comet assay. 2014. <https://doi.org/10.1787/20745788>

Выбор этих показателей обусловлен их высокой чувствительностью к воздействию ТфД и значимостью различий по сравнению с контрольной группой, установленных в ходе первичной статистической обработки данных эксперимента [8, 10, 11]. Количественные показатели генотоксичности и эмбриотоксичности были преобразованы в бинарные, отражающие наличие (отрицательное событие) или отсутствие (положительное событие) тератогенного эффекта.

Расчет и оценку коэффициентов WoE и IV проводили в соответствии с методическими рекомендациями, разработанными в ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России¹³, согласно алгоритму, описанному в [1]:

1) формирование базы данных: данные были приведены к бинарной шкале оценки (наличие/отсутствие эффекта) путем сравнения с контрольными значениями. Данные, выходящие за предел диапазона значений, наблюдаемых в контрольной группе, расценивались как отрицательное событие (или положительные случаи генотоксичности/эмбриотоксичности);

2) расчет весов: для каждого предиктивного параметра в рамках отдельных тестов были рассчитаны значения WoE и IV;

3) интерпретация WoE и IV: полученные значения были интерпретированы для оценки соотношения «польза–риск».

Результаты анализа верифицированы путем сравнения с аналогичными данными, полученными с использованием методов логистической регрессии и ROC-анализа.

Значение коэффициента IV использовали для ранжирования переменных по степени значимости фармакологических эффектов на фоне тератогенного действия ТфД. Интерпретацию IV значений переменных оценивали на основе эмпирического правила определения информационной ценности результатов исследования: менее 0,02 — не пригодно для прогнозирования; 0,02–0,1 — слабая прогностическая способность; 0,1–0,3 — средняя прогностическая способность; 0,3–0,5+ — сильная прогностическая способность; 0,6 и более — сомнительная прогностическая способность.

Для интерпретации предсказательной силы значений WoE использовали следующие диапа-

зоны коэффициентов: 0–0,5 — низкая информативность; 0,5–1 — умеренная предсказательная сила; 1–2 — хорошая (высокая) предсказательная сила; >2 — очень высокая предсказательная сила.

Оценку соотношения «польза–риск» применения фармакологического корректора фабомотизола в рамках исследования проводили путем интерпретации расчетных данных коэффициентов WoE, дополненных эмпирическим правилом определения информационной ценности наблюдений (IV). Валидацию разработанной математической модели «польза–риск» проводили путем сопоставления результатов оценки генотоксичности и аномалий костной системы с результатами, полученными с использованием общепринятых статистических методов.

В качестве эталонных статистических методов¹⁴ применяли [11]: логистическую регрессию для прогнозирования вероятности принадлежности объекта к одному из классов; байесовскую модель — для вычисления вероятности принадлежности точки данных к каждому классу и отнесения ее к классу с наибольшей вероятностью; критерий *ROC-AUC* — для оценки качества бинарной классификации [5–7]. Интерпретацию результатов эталонных методов проводили на основе экспертной оценки качества модели в зависимости от интервала *AUC*: 0,9–1,0 — отличное качество; 0,8–0,9 — очень хорошее качество; 0,7–0,8 — хорошее качество; 0,6–0,7 — среднее качество; 0,5–0,6 — неудовлетворительное качество.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

У эмбрионов крыс, подвергшихся воздействию ТфД, было выявлено статистически значимое повышение уровня повреждений ДНК (табл. 1, опубликована на сайте журнала¹⁵). Показатель фрагментации ДНК в хвосте составил 9,55%, что существенно превышало аналогичный показатель в контрольной группе (2,15%). Введение фабомотизола в дозах 1 и 10 мг/кг привело к статистически значимому снижению уровня повреждений ДНК — до 3,85% по сравнению с контрольной группой. Аналогичный подход был применен для анализа влияния ТфД на костно-хрящевую систему эмбрионов крыс и оценки фармакологической коррекции

¹³ Применение математического моделирования в доклинических исследованиях в целях проведения клинических исследований с участием особых популяций. Методические рекомендации. М.: ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России; 2022.

¹⁴ Жильцов ИВ. Основы медицинской статистики. Дизайн биомедицинских исследований: практическое руководство. Витебск: ВГМУ; 2014.

Сушков СА, Коробов ГД, Мяделец ОД. Метод выявления стенки задних большеберцовых вен при варикозной болезни. Инструкция по применению. Витебск: Витебский государственный медицинский университет; 2012. EDN: [TUKKBP](https://doi.org/10.30895/2312-7821-2025-13-4-440-451-annex)

¹⁵ <https://doi.org/10.30895/2312-7821-2025-13-4-440-451-annex>

данного воздействия введением фабомотизола (табл. 2, опубликована на сайте журнала¹⁶).

Для устранения погрешности, обусловленной асимптотической значимостью при традиционной статистической обработке, и для более корректной интерпретации генотоксических и эмбриотоксических рисков экспериментальные данные были оценены с использованием предикторов WoE и IV. Приведение первичных экспериментальных данных к бинарной шкале оценок проводили ранжированием на наличие (отрицательное событие) или отсутствие (положительное событие) тератогенного эффекта относительно контрольных значений, принятых за нормальный диапазон значений с отсутствием риска аномалий развития (табл. 3).

Значения коэффициентов WoE и IV, использованные для оценки надежности и информационной ценности результатов исследования ДНК-повреждений в клетках и костно-хрящевых аномалий у эмбрионов крыс по группам исследования, представлены на рисунках 1А и 1В соответственно.

В соответствии с методическими рекомендациями¹⁷ значение WoE (0,96) свидетельствует об умеренной предсказательной силе генотоксического поражения клеток эмбрионов, индуцированного ТфД. Величина IV (0,43) указывает на сильную прогностическую способность при оценке риска развития аномалий. Для групп, получавших фабомотизол в дозах 1 и 10 мг/кг, значения WoE (2,05 и 1,94 соответственно) демонстрируют высокую предсказательную силу. Тем не менее, поскольку величина IV превышает установленное пороговое значение 0,6, это интерпретируется как сомнительная информационная ценность для подтверждения риска развития врожденных аномалий.

Значения коэффициентов WoE и IV, использованные для оценки надежности и информационной ценности результатов анализа совокупных костно-хрящевых аномалий у эмбрионов крыс по группам исследования, представлены на рисунке 1В. В группе крыс, подвергшихся воздействию ТфД, значение WoE составило 0,45, что указывает на низкую информационную ценность в контексте возникновения костно-хрящевых аномалий, индуцированных ТфД у эмбрионов крыс. Величина IV (0,11) указы-

вает на среднюю прогностическую мощность при оценке риска развития данных аномалий согласно эмпирическим критериям интерпретации¹⁸.

В группе крыс, получавших фабомотизол в дозе 1 мг/кг, значения WoE и IV составили 1,75 и 1,28 соответственно, что указывает на высокую предсказательную силу при сомнительной информационной ценности анализируемых данных. У эмбрионов крыс, получавших фабомотизол в дозе 10 мг/кг на фоне ТфД, значения WoE и IV, рассчитанные по данным анализа костно-хрящевых аномалий, составили 0,81 и 0,33 соответственно, что говорит об умеренной предсказательной силе и о высокой информационной ценности (сильной прогностической способности) полученных результатов.

Алгоритмы расчета и интерпретации коэффициентов WoE и IV основаны на байесовской модели априорной вероятности, широко используемой в доказательной медицине [1]. Данный методологический подход обеспечивает возможность получения весомых доказательств в оценке рисков и формировании научно обоснованных решений относительно целесообразности применения фармакологических средств для нивелирования негативных воздействий, в частности генотоксических и эмбриотоксических проявлений тератогенеза [7, 8]. Тем не менее для подтверждения прогностической точности необходима фармакологическая валидация экспериментальной модели и выявленных коррелирующих эффектов фабомотизола. При этом задача фармакологической валидации корректирующих свойств фабомотизола на экспериментальной модели гено- и эмбриотоксичности у крыс, индуцированных ТфД, тесно связана с необходимостью проверки качества вычислений используемой прогностической системы.

Для одновременного решения двух задач: валидации математической модели оценки «польза–риск», основанной на расчете WoE и IV, и фармакологической валидации корректирующих свойств фабомотизола на модели гено- и эмбриотоксичности у крыс, индуцированных ТфД, были применены методы логистической регрессии и ROC-анализа в соответствии с рекомендациями руководства ICH M15¹⁹. В рамках сравнительной проверки качества вычислений

¹⁶ <https://doi.org/10.30895/2312-7821-2025-13-4-440-451-annex>

¹⁷ Применение математического моделирования в доклинических исследованиях в целях проведения клинических исследований с участием особых популяций. Методические рекомендации. М.: ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России; 2022.

¹⁸ Там же.

¹⁹ ICH M15 Guideline on general principles for model-informed drug development. EMA/CHMP/ICH/496426/2024. ICH; 2024.

Таблица 3. Подготовка данных для расчета показателей WoE и IV: анализ генотоксического и эмбриотоксического воздействия торфяного дыма и оценка корректирующего эффекта фабототизола у крыс

Table 3. Data processing for the calculation of WoE and IV indicators: genotoxic and embryotoxic effects of peat smoke and assessment of fabomotizole corrective effect in rats

Параметр <i>Parameter</i>	Исследуемая группа / <i>Study group</i>			
	Контроль <i>Control</i>	Торфяной дым <i>Peat smoke</i>	Торфяной дым + фабототизол 1 мг/кг <i>Peat smoke + fabomotizole 1 mg/kg</i>	Торфяной дым + фабототизол 10 мг/кг <i>Peat smoke + fabomotizole 10 mg/kg</i>
Тест на генотоксичность (бинаризация по эмбриональным клеткам) <i>Genotoxicity test (binarisation by embryonic cells)</i>				
Эмбрионов, ед. <i>Number of embryos, abs.</i>	20	24	24	20
Общее количество клеток, ед.* <i>Total number of cells, abs.*</i>	5845	9918	7708	5514
Положительные события, ед. <i>Positive events, abs.</i>	5663	7175	6830	4823
Отрицательные события, ед. <i>Negative events, abs.</i>	182	2743	878	691
Положительные события, % <i>Positive events, %</i>	96,9	72,3	88,6	87,5
Отрицательные события, % <i>Negative events, %</i>	3,1	27,7	11,4	12,5
Тест на эмбриотоксичность (бинаризация по костно-хрящевым показателям эмбрионов) <i>Embryotoxicity test (binarisation by osteochondral parameters of embryos)</i>				
Эмбрионов, ед. <i>Number of embryos, abs.</i>	49	53	59	53
Общее количество костно-хрящевых показателей, ед.* <i>Total number of osteochondral parameters, abs.*</i>	392	424	472	424
Положительные события, ед. <i>Positive events, abs.</i>	383	277	418	311
Отрицательные события, ед. <i>Negative events, abs.</i>	9	177	73	138
Положительные события, % <i>Positive events, %</i>	97,6	65,3	88,6	73,3
Отрицательные события, % <i>Negative events, %</i>	2,4	41,7	15,5	32,5

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

* Бинаризацию проводили на основе абсолютных значений: в тесте на генотоксичность — по эмбриональным клеткам (положительным событием считали отсутствие генотоксического эффекта, отрицательным — его наличие); в тесте на эмбриотоксичность — по костно-хрящевым показателям эмбрионов (положительным событием считали отсутствие костно-хрящевых аномалий, отрицательным — их наличие).

* Binarisation was performed using absolute values: for genotoxicity test, data were binarised using embryo cells (lack of genotoxic effect was deemed as a positive result, while its absence was recognised as a negative result); for embryotoxicity test, binarisation was based on by osteochondral parameters of embryos (lack of osteochondral defects was deemed as a positive result, while their presence was recognised as a negative result).

с использованием эталонных методов исходные экспериментальные данные были приведены к единой бинарной шкале оценки. Абсолютные значения наблюдений, полученные в те-

стах на генотоксичность и эмбриотоксичность, были преобразованы (стандартизированы) в бинарный формат, отражающий отрицательное или положительное событие по группам ис-

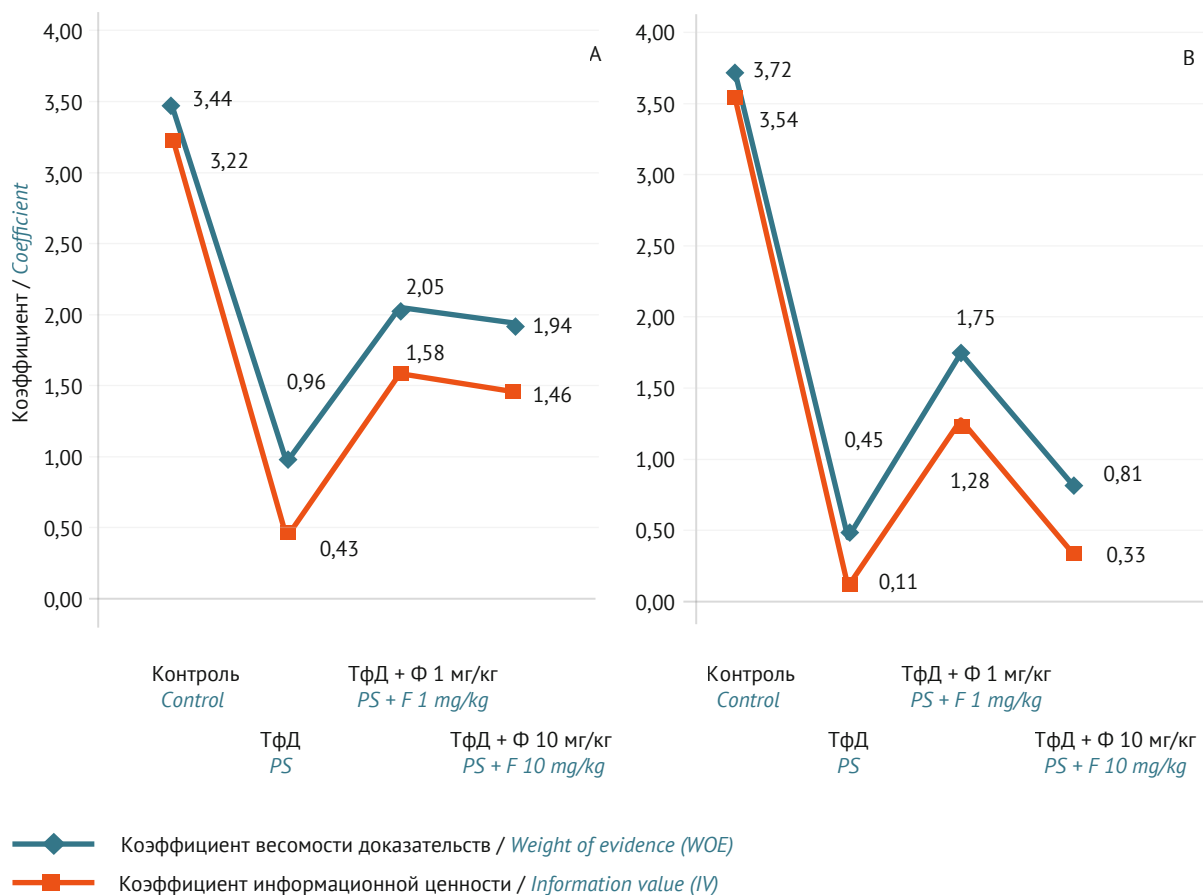


Рис. 1. Расчет WoE и IV на основе бинаризованных данных: исследования генотоксичности (А) и эмбриотоксичности (В) торфяного дыма и коррекция этих эффектов фабомотизолом у крыс. Расчет прогностических показателей проводили на основе абсолютных значений, полученных в экспериментах; ТФД — торфяной дым; Ф — фабомотизол

Fig. 1. WoE and IV calculation based on binarised data: genotoxicity (A) and embryotoxicity investigation (B) of peat smoke and correction of these effects by fabomotizole in rats. Predictive indicators were calculated with absolute measurement units obtained in experiments; PS, peat smoke; F, fabomotizole

следования, для обеспечения корректного сравнения и анализа.

Результаты тестирования при проведении фармакологической валидации свидетельствуют о неудовлетворительном качестве прогноза для экспериментальных моделей, что подтверждается низкими значениями чувствительности, специфичности и площади под кривой ROC-AUC (табл. 4, опубликована на сайте журнала²⁰) и указывает на неудовлетворительное качество классификации. Предположительно это может быть связано с тем, что экспериментальная модель пренатального воздействия ТФД не воспроизводит критически важных для эмбрионального развития ДНК-повреждений и костно-хрящевых

аномалий, которые можно расценивать как тератогенные. На этом фоне корректирующий эффект фабомотизола слабо выражен и подтверждается только в отношении костно-хрящевой системы эмбрионов (рис. 1В).

Статистическая значимость антигенотоксической способности фабомотизола, выявленной при обработке фактических экспериментальных данных (табл. 1, опубликована на сайте журнала²¹), не подтверждена при проверке весомости доказательств наблюдаемых эффектов.

Коэффициенты WoE и IV показывают, что некоторые модели имеют высокий вес доказательности, но в целом информационная ценность полученных результатов остается сомнительной

²⁰ <https://doi.org/10.30895/2312-7821-2025-13-4-440-451-annex>

²¹ <https://doi.org/10.30895/2312-7821-2025-13-4-440-451-annex>

или слабой. Это также подтверждается интерпретацией ROC-анализа. Площадь под кривой ROC для всех экспериментальных моделей составляет 0,500, что указывает на отсутствие предсказательной способности, и большинство этих моделей классифицируются как неудовлетворительные. Сходство в интерпретации прогноза, полученного в результате тестирования методами ROC-анализа, и байесовской модели априорной вероятности («польза–риск») подтверждает низкую воспроизводимость ДНК-повреждений и костно-хрящевых аномалий в экспериментальной модели ТфД, что является препятствием для надежного прогноза корректирующего эффекта фабомотизола.

Сравнительный анализ по показателям WOE/IV и ROC-AUC (95% ДИ) показал относительное сходство в интерпретации фармакологической активности фабомотизола на основе рейтинговых шкал для оценки полученных результатов (приведены в разделе «Материалы и методы»). Однако из-за особенности алгоритма расчета характеристик ROC-AUC определить прогностический порог (точку разделения между чувствительностью и специфичностью) невозможно, если в группе наблюдается 100% наличие или отсутствие целевого эффекта (события), например это касается группы ТфД. То есть оценить качество модели гено- и эмбриотоксичности в группе ТфД на основе интервала AUC по рейтинговой шкале невозможно.

При этом алгоритм расчета WOE/IV позволяет на основе байесовской модели априорной вероятности определить значение этих коэффициентов и интерпретацию, что в рамках процедуры валидации фармакологического эффекта фабомотизола может дать дополнительную информацию для оценки разницы наблюдаемых значений в группах ТфД + фабомотизол 1 мг/кг и ТфД + фабомотизол 10 мг/кг. Сравнительный анализ показателей WOE/IV и ROC-AUC (95% ДИ), рассчитанных по выборочным совокупностям в группах ТфД + фабомотизол 1 мг/кг и ТфД + фабомотизол 10 мг/кг, показал, что оптимальное прогностическое значение корректирующей способности фабомотизола оценивается в диапазоне от «неудовлетворительного» до «хорошего» качества модели для ROC-AUC и согласуется с аналогичным диапазоном оценочной шкалы для WOE/IV, как низкая-высокая-умеренная весомость доказательств при слабой-сомнительной-сильной информационной ценности данных, полученных

в эксперименте. В целом интервалы значений WOE/IV и ROC-AUC (95% ДИ) совпадают в рамках интерпретации прогностических оценок.

Таким образом, результаты фармакологической валидации с использованием экспериментальной модели ТфД показали среднюю прогностическую способность корректирующего эффекта фабомотизола. Это может быть связано с незначительными генотоксическими и эмбриотоксическими эффектами, которые могут быть вызваны ТфД. На фоне незначительных эффектов ТфД дифференцировать корректирующее действие фабомотизола сложно, имеется риск ошибочной интерпретации при использовании традиционных подходов статистической оценки, основанных на определении статистической значимости различий на основе p -значений.

Анализ ROC-кривой (рис. 2, опубликован на сайте журнала²²), построенной на основе данных выборочной совокупности без групповой дифференциации, показал, что площадь под кривой ROC-AUC при тестировании на генотоксичность составила 0,554 (95% ДИ: 0,425–0,682), при тестировании на эмбриотоксичность – 0,701 (95% ДИ: 0,617–0,786).

Анализируя ROC-кривую, можно определить оптимальное прогностическое значение (точку отсечения), которое наилучшим образом балансирует между чувствительностью и специфичностью. Модель генотоксичности (рис. 2А, опубликован на сайте журнала²³) обладает умеренной предсказательной способностью ($AUC=0,554$), но не различает классы. Стандартная ошибка (0,066) и доверительный интервал [0,425; 0,682] подтверждают отсутствие статистической значимости ($p=0,385$). Кривая показывает низкую чувствительность и специфичность при высоких порогах. В целом данная модель неэффективна для классификации и не обладает статистически значимой предсказательной силой, что делает ее непригодной для оценки фармакологической активности фабомотизола.

Модель эмбриотоксичности (рис. 2В, опубликован на сайте журнала²⁴) обладает умеренной предсказательной способностью, что подтверждается значением AUC 0,701, которое интерпретируется как «хорошая». Стандартная ошибка 0,043 указывает на точность оценки AUC , а p -значение 0,000 свидетельствует о статистически значимой предсказательной способности модели. Доверительный интервал для AUC [0,617; 0,786] подтверждает,

²² <https://doi.org/10.30895/2312-7821-2025-13-4-440-451-annex>

²³ <https://doi.org/10.30895/2312-7821-2025-13-4-440-451-annex>

²⁴ <https://doi.org/10.30895/2312-7821-2025-13-4-440-451-annex>

что истинное значение *AUC* находится в пределах приемлемого качества.

Таким образом, результаты анализа площади под кривой *AUC* [0,701; 0,617–0,786] подтверждают, что корректирующая способность фабомотизола прогнозируется в диапазоне от «неудовлетворительной» до «хорошей» [0,500; 0,239–0,761] в группах крыс, получавших фабомотизол (в дозах 1 и 10 мг/кг), и согласуется с прогностической оценкой на основе коэффициентов (WoE; IV) от «низкой» до «умеренной» весомости доказательств [0,34; –0,99] при от «слабой» до «сильной» информационной ценности [0,02; 0,45].

В рамках валидации математической модели оценки «польза–риск», основанной на расчете WoE и IV, также были использованы методы логрессии и ROC-анализа. Исходные данные для проверки качества вычислений и интерпретации данных эксперимента представлены в таблице 5 (опубликована на сайте журнала²⁵). Однако, в отличие от фармакологической валидации, оценка качества прогноза модели «польза–риск» (валидация модели) осуществлялась на основе построения ROC-кривых для сопоставления чувствительности и специфичности по уровню ложноположительных решений прогнозных и фактических результатов тестирования (рис. 3, опубликован на сайте журнала²⁶). Решением задачи такого сопоставления является ROC-кривая, показывающая зависимость количества верно классифицированных положительных событий от количества неверно классифицированных отрицательных событий. Расчетное значение уравнения (порог отсечения) определялось от 0 до 1, что соответствует условиям бинарной классификации при использовании методов логистической регрессии и байесовской модели прогноза. Учитывая, что логистическая регрессия моделирует вероятность бинарного результата 1/0 с порогом отсечения 0,5 (например, если вероятность >0,5, предсказывается класс 1, в противном случае – класс 0), а байесовская модель априорной вероятности вычисляет вероятность принадлежности точки данных к каждому классу (1/0) и относит ее к классу с наибольшей вероятностью, то на основе четырехпольной таблицы сопряженности, которая строится по результатам классификации моделью (прогнозной) и фактической (объективной) принадлежностью событий к классам, были рас-

считаны показатели информативности, позволяющие судить о качестве валидируемой модели «польза–риск».

Анализ ROC-кривой на основе данных экспериментальной модели генотоксичности (рис. 3А, опубликован на сайте журнала²⁷) показал, что обе модели (по предсказанной вероятности и предсказанной группе) неэффективны для классификации в определении генотоксичности. *AUC* для предсказанной вероятности составляет 0,554, а для предсказанной группы – 0,432, что близко к 0,5 и указывает на случайное угадывание. *P*-значения для обеих моделей значительно выше 0,05, что подтверждает отсутствие статистической значимости. Доверительные интервалы для *AUC* включают 0,5, что также указывает на низкую надежность моделей. При пороге 0,5000 для предсказанной вероятности и группы чувствительность составляет 43,2%, специфичность – 56,8%. При пороге 0,5490 чувствительность снижается до 20,5%, но специфичность улучшается. В целом обе модели не подходят для прогнозной оценки генотоксичности, что подтверждает выводы о слабо выраженных показателях повреждения ДНК, индуцированного ТфД в эксперименте.

Анализ ROC-кривой на основе данных экспериментальной модели эмбриотоксичности (рис. 3В, опубликован на сайте журнала²⁸) показал, что обе модели обладают хорошей предсказательной способностью, что подтверждается высокими значениями *AUC* для «предсказанной вероятности» (0,701) и «предсказанной группы» (0,782). Статистическая значимость результатов ($p < 0,001$) и узкие доверительные интервалы (0,617–0,786 и 0,709–0,854 соответственно) свидетельствуют о надежности модели. Анализ координат ROC-кривой демонстрирует компромисс между чувствительностью и специфичностью при различных порогах классификации.

Таким образом, валидационное исследование подтвердило прогностическую ценность коэффициентов WoE и IV. Сравнительный анализ прогностической способности модели «польза–риск», основанной на байесовской априорной вероятности, с результатами ROC-анализа продемонстрировал высокую сходимость в оценках генотоксичности и эмбриотоксичности ТфД, а также в определении наличия или отсутствия корректирующей активности фабомотизола.

²⁵ <https://doi.org/10.30895/2312-7821-2025-13-4-440-451-annex>

²⁶ <https://doi.org/10.30895/2312-7821-2025-13-4-440-451-annex>

²⁷ <https://doi.org/10.30895/2312-7821-2025-13-4-440-451-annex>

²⁸ <https://doi.org/10.30895/2312-7821-2025-13-4-440-451-annex>

ВЫВОДЫ

1. Результаты анализа предсказанных и фактических значений экспериментальных моделей гено- и эмбриотоксичности свидетельствуют о том, что ТфД не приводит к возникновению критических для эмбрионального развития повреждений ДНК и костно-хрящевых аномалий, которые могут расцениваться как результат тератогенного действия ТфД.

2. Фабомотизол продемонстрировал способность корректировать повреждения костно-хрящевой системы эмбрионов крыс после воздействия ТфД. Однако антигенотоксическая активность препарата не была подтверждена в ходе фармакологической валидации. Результаты оценки информативности экспериментальных данных, полученные с применением ROC-анализа и анализа соотношения «польза–риск», не под-

тверждают наличие антигенотоксической активности фабомотизола.

3. Сравнительный анализ прогнозных оценок WOE/IV и ROC-AUC выявил их сопоставимость в интерпретации фармакологической активности фабомотизола. Однако при максимальной (100%) выраженности эффекта повреждения прогностическая способность ROC-AUC для группы ТфД оказалась ограниченной. Байесовская модель априорной вероятности, лежащая в основе WOE/IV, обеспечивает более точную прогностическую оценку.

4. Анализ предсказанных и фактических значений целевых показателей с использованием ROC-анализа и модели «польза–риск» показал, что для валидации нового математического алгоритма ключевой является оценка качества экспериментальной модели, на которой базируется изучение фармакологических эффектов ЛС.

Литература / References

1. Шредер ОВ, Бунятян НД, Горячев ДВ и др. Математическое прогнозирование эффективности лекарственных средств в доклинических исследованиях. *Ведомости Научного центра экспертизы средств медицинского применения. Регуляторные исследования и экспертиза лекарственных средств*. 2022;12(3):315–30.
Shreder OV, Bunyatyan ND, Goryachev DV, et al. Mathematical prediction of the efficacy of medicinal products in preclinical studies. *Bulletin of the Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products. Regulatory Research and Medicine Evaluation*. 2022;12(3):315–30 (In Russ.).
<https://doi.org/10.30895/1991-2919-2022-12-3-315-330>
2. Енгальцева ГН, Сябаев РД. Разработка педиатрических препаратов: ключевые факторы риска и программа доклинических исследований. *Ведомости Научного центра экспертизы средств медицинского применения. Регуляторные исследования и экспертиза лекарственных средств*. 2023;13(1):14–26.
Engalychева GN, Syubaev RD. Development of paediatric medicines: Key risk factors and non-clinical research programmes. *Bulletin of the Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products. Regulatory Research and Medicine Evaluation*. 2023;13(1):14–26 (In Russ.).
<https://doi.org/10.30895/1991-2919-2023-500>
3. Thomas RS, Paules RS, Simeonov A, et al. The US Federal Tox21 Program: A strategic and operational plan for continued leadership. *ALTEX*. 2018;35(2):163–8.
<https://doi.org/10.14573/altex.1803011>
4. Vanslette K, Tohme T, Youcef-Toumi K. A general model validation and testing tool. *Reliab Eng Syst Safety*. 2020;195:106684.
<https://doi.org/10.1016/j.ress.2019.106684>
5. Guzman-Castillo M, Brailsford S, Luke M, Smith H. A tutorial on selecting and interpreting predictive models for ordinal health-related outcomes. *Health Serv Outcomes Res Method*. 2015;15:223–40.
<https://doi.org/10.1007/s10742-015-0140-6>
6. Stefaniak F. Prediction of compounds activity in nuclear receptor signaling and stress pathway assays using machine learning algorithms and low-dimensional molecular descriptors. *Front Environ Sci*. 2015;3:77.
<https://doi.org/10.3389/fenvs.2015.00077>
7. Соломина АС, Шредер ОВ, Мокрова ЕД и др. Фабомотизол как средство фармакологической коррекции пре- и постнатальных нарушений, вызванных древесно-торфяным задымлением, табачным дымом, алкоголем, гипергликемией и циклофосфамидом у потомства крыс. *Молекулярная медицина*. 2020;18(3):34–48.
Solomina AS, Schreder OV, Mokrova ED, et al. Fabomotisol as a means of pharmacological correction of pre- and postnatal disorders induced by wood and peat smoke, tobacco smoke, alcohol, hyperglycemia and cyclophosphamide in rat offspring. *Molecular Medicine*. 2020;18(3):34–48 (In Russ.).
<https://doi.org/10.24411/2587-7836-2018-10008>
8. Шредер ОВ, Шредер ЕД, Дурнев АД, Середенин СБ. Сопреженность генотоксических и тератогенных эффектов, вызываемых циклофосфамидом, и их модификация афобазолом. *Гигиена и санитария*. 2011;5(5):64–8.
Shreder OV, Shreder ED, Durnev AD, Seredenin SB. Association of genotoxic and teratogenic effects induced by cyclophosphamide and their modification with afobazole. *Hygiene and Sanitation*. 2011;5(5):64–8 (In Russ.). EDN: [OHKNNH](https://doi.org/10.24411/2587-7836-2018-10008)
9. Горбатова ДМ, Немова ЕП, Соломина АС, Дурнев АД. Пренатальные эффекты продуктов сгорания торфа и их коррекция афобазолом у потомства крыс. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины*. 2014;158(11):604–5.
Gorbatova DM, Nemova EP, Solomina AS, Durnev AD. Prenatal effects of peat combustion products and their correction with afobazol in rat offspring. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*. 2014;158(11):604–5 (In Russ.). EDN: [TEWYEB](https://doi.org/10.24411/2587-7836-2018-10008)
10. Горбатова ДМ, Жанатаев АК, Немова ЕП, Дурнев АД. Повреждения ДНК в клетках плаценты и эмбрионов крыс, подвергнутых воздействию торфяного дыма; антигенотоксический эффект афобазола. *Экологическая генетика*. 2016;14(2):50–6.
Gorbatova DM, Zhanataev AK, Nemova EP, Durnev AD. DNA damage in placenta cells and rat embryos exposed to peat smoke; antigenotoxic effect of afobazole. *Environmental Genetics*. 2016;14(2):50–6 (In Russ.).
<https://doi.org/10.17816/ecogen14250-56>
11. Забелин АВ, Пыхалов АА. Валидация конечно-элементных моделей и алгоритм ее реализации. *Вестник Пермского национального исследовательского политехнического университета. Механика*. 2017;3(3):216–33.
Zabelin AV, Pyhalov AA. Finite-element model validation and its execution algorithm. *PNRPU Mechanics Bulletin*. 2017;3(3):216–33 (In Russ.).
<https://doi.org/10.15593/perm.mech/2017.3.13>

Дополнительная информация. Таблицы 1, 2, 4, 5, рисунки 2, 3 размещены на сайте журнала «Безопасность и риск фармакотерапии».

<https://doi.org/10.30895/2312-7821-2025-13-4-440-451-annex>

Вклад авторов. Все авторы подтверждают соответствие своего авторства критериям ICMJE. Наибольший вклад распределен следующим образом: Д.М. Ивашова и О.В. Шредер – разработка концепции исследования, написание и доработка текста рукописи; Д.В. Горячев – критический пересмотр текста рукописи.

Соответствие принципам этики. Исследование было одобрено локальным этическим комитетом ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России (протокол заседания от 12.12.2024 № 9).

Additional information. Tables 1, 2, 4, 5, and figures 2, 3 are published on the website of *Safety and Risk of Pharmacotherapy*.

<https://doi.org/10.30895/2312-7821-2025-13-4-440-451-annex>

Authors' contributions. All the authors confirm that they meet the ICMJE criteria for authorship. The most significant contributions were as follows. *Dinara M. Ivashova, Olga V. Shreder* elaborated study concept, drafted and edited the manuscript, and approved the final version for publication. *Dmitriy V. Goryachev* critically revised the manuscript.

Ethics approval. The study was approved by the local Ethics Committee of Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products of the Russian Ministry of Health (Meeting Minutes No. 9 of 12.12.2024).

ОБ АВТОРАХ / AUTHORS

Ивашова Динара Михайловна

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6111-6961>

Шредер Ольга Васильевна, канд. биол. наук

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7926-6033>

Горячев Дмитрий Владимирович, д-р мед. наук

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8583-2372>

Поступила 18.03.2025

После доработки 01.11.2025

Принята к публикации 04.12.2025

Dinara M. Ivashova

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6111-6961>

Olga V. Shreder, Cand. Sci. (Biol.)

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7926-6033>

Dmitriy V. Goryachev, Dr. Sci. (Med.)

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8583-2372>

Received 18 March 2025

Revised 1 November 2025

Accepted 4 December 2025

Эффективность и безопасность комбинации валсартан+сакубитрил в лечении гипертонической болезни у взрослых: результаты проспективного рандомизированного исследования

М.А. Засорина , Волкова С.Ю. 

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Тюменский государственный медицинский университет»
Министерства здравоохранения Российской Федерации,
ул. Одесская, д. 54, г. Тюмень, 625023, Российская Федерация

✉ Засорина Мария Андреевна zasorinama@tyumsmu.ru, mariazasorina99@mail.ru

РЕЗЮМЕ

ВВЕДЕНИЕ. Препарат валсартан+сакубитрил (комбинация ингибитора неприлизина и блокатора рецептора ангиотензина II (БРА)) обеспечивает эффективное снижение артериального давления (АД) и имеет потенциал для улучшения метаболических параметров организма. Однако, несмотря на наличие этого класса лекарственных средств в клинических рекомендациях, конкретные условия назначения данного препарата пациентам с артериальной гипертензией четко не определены, что свидетельствует о необходимости его более детального изучения.

ЦЕЛЬ. Оценить эффективность, безопасность, влияние на общие клинические исходы и качество жизни пациентов комбинации валсартан+сакубитрил, применяемой для лечения артериальной гипертонии в амбулаторных условиях.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ. Открытое проспективное лонгитюдное исследование с активным контролем «Эффективность комбинации валсартан+сакубитрил в лечении гипертонической болезни: результаты проспективного исследования» проведено на базе ГАУЗ ТО «Городская поликлиника № 12» (г. Тюмень) в период с 01.10.2022 по 31.03.2025. На 1 этапе исследования ($n=550$) период наблюдения — 3 мес., на 2 этапе ($n=160$) — 1 год. Контроль показателей АД проводили при включении в исследование, в конце 1 этапа, затем через 3, 6, 12 мес. терапии. На 1 этапе пациенты были разделены на 4 группы: ингибитор ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ) + диуретик ($n=189$), иАПФ + блокатор кальциевых каналов (БКК) ($n=121$), БРА + диуретик ($n=119$), БРА+БКК ($n=121$). На 2 этапе пациенты, не достигшие целевого уровня АД $\leq 140/90$ мм рт. ст. ($n=160$), были рандомизированы в 2 группы: исследовательская ($n=80$), терапия препаратами валсартан+сакубитрил + диуретик/БКК, и контрольная ($n=80$), терапия тройной комбинацией БРА+диуретик+БКК или иАПФ+диуретик+БКК.

РЕЗУЛЬТАТЫ. На 2 этапе исследования через 3 мес. терапии доля пациентов, достигших целевого уровня АД, составила 93% в исследовательской группе против 83% в контрольной; через 6 мес. — 94 против 88%, через 12 мес. — 99 против 98% соответственно. Среднесуточные уровни систолического и диастолического давления через 3 мес. лечения также были статистически значимо ниже ($p<0,05$) в исследовательской группе, чем в контрольной. Применение комбинации валсартан+сакубитрил оказало положительное влияние на снижение пиковых систолического, диастолического, пульсового АД и индекса времени гипертензии ($p<0,001$). Через 6 мес. различия между группами по уровню снижения всех оцениваемых показателей (по данным суточного мониторирования АД) сохранялись ($p<0,001$). Только через 12 мес. терапии пациенты в контрольной группе достигли сопоставимого с исследовательской группой снижения оцениваемых показателей,

статистически значимые различия между группами не были выявлены. Качество жизни пациентов (оценка по опроснику EQ-5D) через 12 мес. наблюдения было выше в исследовательской группе, чем в контрольной: средний балл $0,82 \pm 0,08$ против $0,69 \pm 0,10$ (изменение $+0,17$ против $+0,05$; $p < 0,05$). Все выявленные нежелательные реакции при применении комбинации валсартан+сакубитрил были предсказуемыми, различия по частоте прекращения лечения между группами не достигали статистической значимости.

ВЫВОДЫ. Комбинация валсартан+сакубитрил продемонстрировала эффективность и безопасность при лечении гипертонической болезни и может быть рекомендована в качестве второй линии терапии при неэффективности двухкомпонентных схем антигипертензивной терапии первой линии.

Ключевые слова: валсартан; сакубитрил; ингибиторы неприлизина; артериальная гипертензия; гипертоническая болезнь; ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента; бета-адреноблокаторы; диуретики; антагонисты кальция; рандомизированное клиническое исследование

Для цитирования: Засорина М.А., Волкова С.Ю. Эффективность и безопасность комбинации валсартан+сакубитрил в лечении гипертонической болезни у взрослых: результаты проспективного рандомизированного исследования. *Безопасность и риск фармакотерапии*. 2025;13(4):452–466.

<https://doi.org/10.30895/2312-7821-2025-504>

Финансирование. Работа выполнена без спонсорской поддержки.

Потенциальный конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Valsartan+Sacubitril Efficacy and Safety in Hypertensive Disease in Adults: A Prospective Randomised Control Trial

Maria A. Zasorina , Svetlana Yu. Volkova 

Tyumen State Medical University,
54 Odesskaya St., Tyumen 625023, Russian Federation

✉ Maria A. Zasorina zasorinama@tyumsmu.ru, mariazasorina99@mail.ru

ABSTRACT

INTRODUCTION. Valsartan+sacubitril (a combination of neprilysin inhibitor and angiotensin II receptor blocker) effectively reduces blood pressure (BP) and has the potential to improve metabolic parameters. However, despite this class of drugs being included in clinical guidelines, the specific indications in patients with arterial hypertension are not clearly defined, thus warranting a more detailed study.

AIM. This study aimed to assess valsartan+sacubitril combination used for treatment of arterial hypertension in adults in outpatient settings, specifically regarding its efficacy, safety, and impact on overall clinical outcomes and quality of life.

MATERIALS AND METHODS. The study is an open prospective longitudinal observation with active control. The study was conducted at State Autonomous Healthcare Institution "City Polyclinic No. 12" (city of Tyumen, Tyumen region). Patients were recruited from 01.10.2022 till 31.03.2025. For each patient, the observation period was 3 months for stage 1 ($n=550$) and 1 year for stage 2 ($n=160$). BP was controlled at the inclusion, at the end of stage 1, and after 3, 6, and 12 months of treatment. At stage 1, patients were divided into 4 groups: angiotensin-converting-enzyme inhibitor (ACE) + diuretic ($n=189$), ACE inhibitor + calcium channel blocker (CCB) ($n=121$), angiotensin II receptor blocker (ARB) + diuretic ($n=119$), ARB + CCB ($n=121$). At stage 2, patients not achieving target BP $\leq 140/90$ mmHg ($n=160$) were randomised into 2 groups: the study group ($n=80$), patients receiving valsartan+sacubitril + diuretic/CCB; and the control group ($n=80$), receiving a triple combination of ARB + diuretic + CCB or ACE inhibitor + diuretic + CCB.

RESULTS. At stage 2, the rate of patients achieving target BP was 93% in the study group vs. 83% in the control group after 3 months; 94% vs. 88% after 6 months; and 99% vs. 98% after 12 months, respectively. Average daily systolic blood pressure and diastolic blood pressure after 3 months of treatment had a statistically significant

difference in favour of the study group ($p<0.05$). Noteworthy is the positive effect on the reduction of peak average daily systolic, diastolic, as well as pulse BP, and blood pressure load ($p<0.001$). After 6 months, the difference between the groups remained the same for all the decreasing parameters (according to 24-h blood pressure monitoring). Only after 12 months did patients in the control group receive a comparable reduction of the parameters; no statistically significant differences were revealed ($p>0.05$). EQ-5D showed higher quality of life in the study group after 12 months, the average score being 0.82 ± 0.08 vs. 0.69 ± 0.10 in the control group (change $+0.17$ vs. $+0.05$; $p<0.05$). All adverse reactions for valsartan+sacubitril were predictable; the differences in the frequency of treatment discontinuation between the groups were not statistically significant.

CONCLUSIONS. Valsartan+sacubitril has demonstrated efficacy and safety in adults with hypertension. This combination can be recommended as a second-line treatment in case of ineffective two-component regimens of the first-line antihypertensive therapy.

Keywords: valsartan; sacubitril; neprilysin inhibitors; arterial hypertension; essential hypertension; angiotensin-converting enzyme inhibitors; beta-blockers; diuretics; calcium channel blockers; randomised clinical trial

For citation: Zasorina M.A., Volkova S.Yu. Valsartan+sacubitril efficacy and safety in hypertensive disease in adults: A prospective randomised control trial. *Safety and Risk of Pharmacotherapy*. 2025;13(4):452–466. <https://doi.org/10.30895/2312-7821-2025-504>

Funding. The study was performed without external funding.

Disclosure. The authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Артериальная гипертония (АГ) является одним из наиболее распространенных хронических заболеваний. По данным Всемирной организации здравоохранения, в период с 1990 по 2021 г. распространенность АГ среди взрослых в возрасте 30–79 лет в мире увеличилась с 650 млн до 1,28 млрд человек¹. АГ является основным фактором риска развития сердечно-сосудистых заболеваний, инсультов и хронической болезни почек². Поэтому актуальна разработка эффективных стратегий лечения этого заболевания [1–3].

Стандартные схемы медикаментозного лечения АГ включают различные классы антигипертензивных препаратов: ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ), блокаторы рецепторов ангиотензина (БРА), диуретики, блокаторы кальциевых каналов (БМК), однако при их применении не всегда удается достичь адекватного контроля артериального давления (АД) или избежать развития нежелательных реакций [3, 4]. В связи с этим выбор антигипертензивных средств с учетом индивидуальных особенностей пациентов и их реакции на лечение остается сложной задачей для практикующих врачей [3, 4].

В последнее десятилетие внимание медицинского сообщества привлек препарат валсартан+са-

кубитрил, который представляет собой комбинацию антагониста рецепторов ангиотензина II валсартана и ингибитора нейротендилитического фермента сакубитрила³. Этот надмолекулярный комплекс обеспечивает эффективное снижение АД и имеет потенциал для улучшения метаболических параметров организма, что делает его перспективной альтернативой традиционным гипотензивным препаратам для пациентов, нуждающихся в контроле АГ [5–7].

Успех в лечении АГ во многом зависит от возможности достижения и удержания АД в целевом диапазоне неопределенно долго, обеспечения приверженности пациента к терапии и контроля развития возможных нежелательных реакций. В амбулаторной практике комбинированный препарат валсартан+сакубитрил позволяет достичь быстрого и стойкого снижения АД [7]. Препарат валсартан+сакубитрил, в число показаний к применению которого входит лечение гипертонической болезни⁴, в 2024 г. был включен в клинические рекомендации по АГ⁵ как представитель нового класса антигипертензивных средств (ангиотензиновых рецепторов и неприлизина ингибиторы, АРНИ). Однако условия, при котором АРНИ является препаратом выбора в лечении АГ, в этом документе подробно не описаны, что свидетельствует

¹ <https://www.who.int/ru/news/item/25-08-2021-more-than-700-million-people-with-untreated-hypertension>

² Global Status Report on Noncommunicable Diseases 2014. WHO; 2014. <https://www.emro.who.int/noncommunicable-diseases/publications/global-status-report-on-ncds.html>

³ Entresto (sacubitril/valsartan). EMA/275352/2023; EMEA/H/C/004062. EMA; 2023.

⁴ <https://grls.rosminzdrav.ru/>

⁵ Артериальная гипертония у взрослых. Клинические рекомендации. Минздрав России; 2024.

о необходимости более детального изучения данного препарата, в том числе в российской популяции.

Цель работы — оценить эффективность, безопасность, влияние на общие клинические исходы и качество жизни пациентов комбинации валсартан+сакубитрил, применяемой для лечения артериальной гипертонии в амбулаторных условиях.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследование «Эффективность комбинации валсартан+сакубитрил в лечении гипертонической болезни» (открытое проспективное лонгитюдное наблюдение с активным контролем) выполнено на базе ГАУЗ ТО «Городская поликлиника № 12» (г. Тюмень) в период с 01.10.2022 по 31.03.2025. Набор пациентов осуществляли с октября 2022 по март 2024 г. Проведение исследования одобрено этическим комитетом ФГБОУ ВО ТюмГМУ Минздрава России (протокол заседания от 22.05.2024 № 121).

Дизайн исследования. Исследование проводили в 2 этапа: 1 этап — открытое проспективное исследование, длительность 3 мес., 2 этап — рандомизированное перекрестное исследование, длительность 12 мес. Критерии включения на 1 этапе: пациенты, впервые обратившиеся с симптомами АГ к врачу-терапевту или врачу-кардиологу. Критерии невключения на 1 этапе: 1) лица старше 80 лет (в связи с рекомендациями о монотерапии⁶); 2) пациенты с другими сердечно-сосудистыми заболеваниями (нарушения ритма сердца по типу фибрилляции предсердий, АВ-блокады 2–3-й степени, частые наджелудочковые и желудочковые экстрасистолы, наджелудочковые и желудочковые тахикардии, хроническая неадекватная синусовая тахикардия); 3) установленная ишемическая болезнь сердца (ИБС); 4) хроническая сердечная недостаточность (ХСН) с фракцией выброса левого желудочка <40% (в связи с наличием показаний для применения препарата валсартан+сакубитрил вне рамок лечения АГ).

Всем пациентам выполняли скрининговые исследования при включении в испытание, по истечении 3 мес. терапии (при переводе на 2 этап исследования): 1) сбор анамнеза; 2) объективный осмотр; 3) суточное мониторирование артериального давления, СМАД (полифункциональный монитор «Кардиотехника-07-АД-3») с оценкой

среднесуточного систолического (САД) и диастолического (ДАД) артериального давления, пикового САД и ДАД за сутки, пульсового давления, индекса времени гипертонии (методика измерения АД в течение суток: для оценки дневного АД измерения каждые 30 мин., для оценки ночного времени измерения 1 раз в час); 4) анкетирование пациентов о качестве жизни (опросник оценки качества жизни Европейской группы качества жизни EuroQol EQ-5D).

На 1 этапе исследования пациенты получали первую линию стандартной терапии гипертонической болезни согласно клиническим рекомендациям⁷. Ежемесячно до истечения 1 этапа исследования (3 мес.) пациенты наблюдались у врача-терапевта, дозировку препаратов корректировали по необходимости до максимальной возможной. Всего было запланировано два визита после назначения лечения для контроля дневника АД и коррекции дозировок при необходимости, а также для отслеживания нежелательных реакций. По истечении 1 этапа исследования (3 мес.) всем пациентам были проведены скрининговые исследования для выявления лиц, которым необходим переход на вторую ступень терапии и 2 этап исследования.

Критерии включения на 2 этапе: пациенты, не достигшие целевого уровня АД $\leq 140/90$ мм рт. ст. на препаратах первой линии согласно клиническим рекомендациям. Критерии невключения на 2 этапе: 1) аналогичные критериям на 1 этапе; 2) симптоматические (вторичные) артериальные гипертонии; 3) беременность (в том числе планируемая); 4) возраст менее 18 лет; 5) двухсторонний стеноз почечных артерий; 6) непереносимость компонентов комплекса валсартан+сакубитрил; 7) тяжелая почечная (скорость клубочковой фильтрации (СКФ) <15 мл/мин/1,73 м²) и печеночная недостаточность (класс С по классификации Чайлда–Пью).

Критерии исключения на 2 этапе: 1) развитие ИБС (доказанная ангиографически); 2) ХСН (обновление клинических рекомендаций в 2024 г.⁸); 3) впервые возникшая фибрилляция предсердий; 4) хроническая болезнь почек с СКФ <30 мл/мин/1,73 м².

На 2 этапе исследования пациенты вслепую методом конвертов были рандомизированы в две группы: исследовательская и контрольная. Пациенты в исследовательской группе получали комбинацию валсартан+сакубитрил и диуретик

⁶ Там же.

⁷ Артериальная гипертония у взрослых. Клинические рекомендации. Минздрав России; 2020.

⁸ Артериальная гипертония у взрослых. Клинические рекомендации. Минздрав России; 2024.

или антагонист кальция. Пациенты в контрольной группе получали стандартную терапию препаратами второй линии лечения гипертонической болезни: иАПФ или БРА + диуретик + антагонист кальция⁹. Все пациенты ежемесячно наблюдались у врача-терапевта, при необходимости проводили коррекцию дозировки препаратов до максимально возможной. Четырехкомпонентные схемы антигипертензивной терапии не допускались, так как не входили в дизайн исследования. Каждые 3 мес. пациентам проводили скрининговые исследования для выявления лиц, не соответствующих критериям включения.

Характеристика пациентов. В исследование были включены 550 пациентов, впервые обратившихся с АГ и находящихся под амбулаторным наблюдением врача-терапевта и врача-кардиолога (табл. 1, а также табл. 2, опубликована на сайте журнала¹⁰).

Среднесуточный уровень САД до начала исследования составил 150 ± 10 мм рт. ст., среднесуточный уровень ДАД — 97 ± 6 мм рт. ст. Пациенты с 1 степенью АГ — 260 человек, со 2 степенью — 167, с 3 степенью — 123. По результатам обследования пациентов с 1 стадией гипертонической болезни — 367 человека, со 2 стадией — 183 человека. Пациентов с 3 стадией гипертонической болезни и наличием ассоциированных заболеваний в исследование не включали.

Острое нарушение мозгового кровообращения / транзиторная ишемическая атака (ОНМК/ТИА) и сахарный диабет являются ассоциированными заболеваниями при гипертонической болезни, их наличие, как правило, указывает на 3 стадию АГ. Однако в данном исследовании у этих пациентов ранее (до момента включения в исследование) не отмечалось повышения АД. Сахарный диабет 1 типа выявлен у 25% (61 чел.) всех пациентов. Этиология ОНМК/ТИА у всех пациентов была известна: васкулиты — 8 (34,8%) человек, врожденные аневризмы сосудов головного мозга — 7 (30,4%), артериовенозные мальформации — 4 (17,4%), наследственные тромбофилии — 4 (17,4%).

Медикаментозная терапия. На 1 этапе исследования всем пациентам была назначена стандартная терапия артериальной гипертонии¹¹: иАПФ + диуретик получали 189 (35%) человек, иАПФ + БКК — 121 (22%) человек, БРА + диуре-

тик — 119 (21%) человек, БРА + блокатор кальциевых каналов — 121 (22%) человек. Все пациенты получали препараты в виде фиксированной комбинации по одной таблетке. Пациенты также продолжали получать терапию сопутствующей патологии согласно рекомендациям профильных специалистов (табл. 3, опубликована на сайте журнала¹²).

Группа иАПФ + диуретик: периндоприл+индапамид 2,5+0,625 мг — 18 (3,3%) пациентов, периндоприл+индапамид 5+1,25 мг — 66 (12 %), периндоприл+индапамид 10+2,5 мг — 22 (4%), лизиноприл+индапамид 5+1,5 мг — 11 (2%), лизиноприл+индапамид 10+1,5 мг — 51 (9,3%), лизиноприл+индапамид 20+1,5 мг — 21 (3,8%). Из данной группы исключены 4 человека: 3 случая — возникновение острого коронарного синдрома (ОКС) без подъема сегмента ST, проведение коронароангиографии и диагностирование ангиографически верифицированной ИБС, 1 — впервые выявленная фибрилляция предсердий на фоне тиреотоксикоза, после восстановления ритма пациент наблюдается у эндокринолога до достижения эутиреоза.

На 2 этап исследования из этой группы переведены ввиду недостижения целевого уровня АД при приеме препарата в максимальной терапевтической дозе 12 (2,2%) пациентов, получавших периндоприл+индапамид 10+2,5 мг, и 16 (2,9%) получавших лизиноприл+индапамид 20+1,5 мг.

Группа иАПФ + антагонист кальция: периндоприл+амлодипин 5+5 мг — 10 (1,8%) человек, периндоприл+амлодипин 5+10 мг — 22 (4%), периндоприл+амлодипин 10+5 мг — 12 (2,2%), периндоприл+амлодипин 10+10 мг — 33 (6%), лизиноприл+амлодипин 10+5 мг — 12 (2,2%), лизиноприл+амлодипин 20+10 мг — 32 (5,8%). Из данной группы исключены 5 человек: 2 — возникновение ОКС без подъема сегмента ST, диагностирование ангиографически верифицированной ИБС, 1 — выявление злокачественного образования, длительная госпитализация в онкологический диспансер, полихимиотерапия, 1 человек — летальный исход (не сердечно-сосудистая смерть), 1 человек — летальный исход вследствие острого нарушения мозгового кровообращения.

На 2 этап исследования из этой группы переведены ввиду недостижения целевого уровня

⁹ Там же.

¹⁰ <https://doi.org/10.30895/2312-7821-2025-504-annex>

¹¹ Артериальная гипертензия у взрослых. Клинические рекомендации. Минздрав России; 2020.

¹² <https://doi.org/10.30895/2312-7821-2025-504-annex>

Таблица 1. Демографические показатели, степени и стадии артериальной гипертензии пациентов с артериальной гипертензией, включенных в исследование ($n=550$)

Table 1. Demographic profile, degrees and arterial hypertension stages of patients included in the study ($n=550$)

Параметр <i>Parameter</i>	Значение <i>Value</i>
Общее число пациентов, чел. <i>A total number of patients, pers.</i>	550
Мужчины, чел. (%) <i>Men, pers. (%)</i>	219 (40)
Женщины, чел. (%) <i>Women, pers. (%)</i>	331 (60)
Средний возраст мужчин, лет <i>Mean age in men, years</i>	49±4
Средний возраст женщин, лет <i>Mean age in women, years</i>	53±3
Средний возраст всей группы на 1 этапе, лет <i>Average group age at stage 1, years</i>	51±7
Распределение по возрастным категориям <i>Distribution by age groups</i>	
18–39 лет, чел. (%) <i>18–39 years, pers. (%)</i>	29 (5,3)
40–60 лет, чел. (%) <i>40–60 years, pers. (%)</i>	353 (64,2)
старше 61 г., чел. (%) <i>Older than 61 years, pers. (%)</i>	168 (30,5)
Уровень систолического артериального давления (САД) до начала исследования, мм рт. ст. <i>Systolic blood pressure prior to the study, mmHg</i>	150±10
Уровень диастолического артериального давления (ДАД) до начала исследования, мм рт. ст. <i>Diastolic blood pressure prior to the study, mmHg</i>	97±6
Распределение по степени гипертензии <i>Distribution by hypertension grade</i>	
I степень гипертензии, чел. (%) <i>1st grade, pers. (%)</i>	260 (47,3)
II степень гипертензии, чел. (%) <i>2nd grade, pers. (%)</i>	167 (30,4)
III степень гипертензии, чел. (%) <i>3rd grade, pers. (%)</i>	123 (22,4)
Распределение по стадиям гипертонической болезни <i>Distribution by hypertension stage</i>	
I стадия, чел. (%) <i>1st stage, pers. (%)</i>	367 (66,7)
II стадия, чел. (%) <i>2nd stage, pers. (%)</i>	183 (33,3)

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

АД при приеме препарата в максимальной терапевтической дозе 22 (4%) пациента, получавших периндоприл+амлодипин 10+10 мг, и 28 (5%) — лизиноприл+амлодипин 20+10 мг.

Группа БРА + диуретик: лозартан+гидрохлортиазид 50+12,5 мг — 25 (4,5%) человек, лозартан+гидрохлортиазид 100+25 мг — 33 (6%), валсартан+гидрохлортиазид 80+12,5 мг — 22 (4%), валсартан+гидрохлортиазид 160+25 мг — 39 (7%). Из данной группы исключены 7 человек: 5 — возникновение ОКС без подъема сегмента ST, диагностирование ангиографически вери-

фицированной ИБС, 2 — дебют ревматоидного артрита и длительное отсутствие ремиссии.

На 2 этап исследования из этой группы переведены ввиду недостижения целевого уровня АД при приеме препарата в максимальной терапевтической дозе 24 (4,4%) пациента, получавших лозартан+гидрохлортиазид 100+25 мг, 30 (5,45%) человек — валсартан+гидрохлортиазид 160+25 мг.

Группа БРА + антагонист кальция: лозартан+амлодипин 50+5 мг — 15 (2,7%) человек, лозартан+амлодипин 50+10 мг — 11 (2%), ло-

зартан+амлодипин 100+10 мг — 32 (5,8%), валсартан+амлодипин 80+5 мг — 20 (3,6%), валсартан+амлодипин 80+10 мг — 18 (3,3%), валсартан+амлодипин 160+10 мг — 25 (4,5%). Из данной группы исключены: 3 человека — возникновение ОКС без подъема сегмента ST, диагностирование ангиографически верифицированной ИБС, 3 человека — отзыв добровольного информированного согласия, 1 человек — летальный исход вследствие тромбоэмболии легочной артерии.

На 2 этап исследования из этой группы переведены ввиду недостижения целевого уровня АД при приеме препарата в максимальной терапевтической дозе 20 (4,4%) пациентов, получавших лозартан+амлодипин 100+10 мг, 14 (2,5%) человек — валсартан+амлодипин 160+10 мг.

Всего на 2 этап исследования было переведено 160 человек. Из них 74 (46%) мужчины, средний возраст $51,0 \pm 7,8$ года, и 86 (54%) женщины, средний возраст $58,0 \pm 7,4$ года. Из них 23 (14,4%) пациента в возрасте 18–39 лет, 69 (43,1%) — 40–60 лет, 68 (42,5%) — старше 61 года. Пациенты были разделены вслепую методом конвертов на 2 группы (контрольная и исследуемая) по 80 человек в каждой.

В контрольной группе пациенты получали стандартную терапию второй линии лечения АГ согласно клиническим рекомендациям (иАПФ или БРА + диуретик + БКК): амлодипин+индапамид+периндоприл 10+2,5+10 мг или амлодипин+валсартан+гидрохлортиазид 10+25+160 мг. В исследуемой группе пациенты получали терапию препаратом валсартан+сакубитрил 100 мг 2 раза/сут + диуретик или БКК с постепенным увеличением дозы при необходимости до максимально допустимой терапевтической: индапамид 2,5 мг, гидрохлортиазид 25 мг, амлодипин 10 мг. Дозу исследуемых препаратов снижали, если их применение в максимальной терапевтической дозе приводило к развитию серьезных нежелательных реакций.

При переводе на 2 этап исследования среднесуточные уровни АД составляли: в контрольной группе САД 155 ± 12 мм рт. ст., ДАД 96 ± 6 мм рт. ст.; в исследуемой группе САД 154 ± 13 мм рт. ст., ДАД 97 ± 8 мм рт. ст. ($p > 0,05$).

Конечные точки и исходы. Первичными конечными точками 1 этапа считали результаты исследования офисного АД, домашнего мониторинга артериального давления (ДМАД) и СМАД через 3 мес. после начала исследования. Контроль СМАД проводили всем пациентам независимо от показателей офисного АД и ДМАД.

Конечные точки 1 этапа исследования: 1) недостижение индивидуальных целевых уровней АД $\leq 140/90$ мм рт. ст. и/или резистентность к двойной стандартной комбинации; 2) возникновение ХСН и других ассоциированных заболеваний (ИБС, фибрилляция предсердий и другие нарушения ритма сердца, тяжелые ОНМК с потерей функции самообслуживания, хроническая болезнь почек с СКФ < 30 мл/мин/1,73 м²); 3) госпитализация в связи с развитием гипертонического криза; 4) достижение критериев исключения; 5) летальный исход (смерть от всех причин; сердечно-сосудистая смерть; внезапная смерть).

Первичными конечными точками 2 этапа исследования считали результаты офисного АД, ДМАД и СМАД через 3, 6 и 12 мес. после начала 2 этапа соответственно. Контроль СМАД проводили всем пациентам независимо от показателей офисного АД и ДМАД.

Конечные точки исследования: 1) аналогичные критериям на 1 этапе; 2) резистентность к комбинации валсартан+сакубитрил; 3) развитие серьезных нежелательных реакций на фоне приема комбинации валсартан+сакубитрил.

Основные исходы: госпитализация по поводу острой сердечной недостаточности, гипертонического криза или смерть от сердечно-сосудистых причин. Вторичные исходы: возникновение ХСН, снижение фракции выброса левого желудочка менее 40% по данным эхокардиографии, развитие ассоциированных с АГ заболеваний и, как следствие, необходимость коррекции терапии, добавление антиангинальных препаратов, бета-адреноблокаторов, неэффективность комбинации валсартан+сакубитрил.

Статистический анализ. Данные пациентов вносили в базу данных в формате Excel. Соответствие распределения исследуемой выборки закону нормального распределения оценивали согласно критерию Колмогорова–Смирнова. Результаты представлены в виде среднего (M) и стандартного отклонения (SD) в случае нормального распределения количественных признаков. При анализе количественных показателей, имеющих нормальное распределение, в несвязанных группах использовали t -критерий Стьюдента, для показателей, имеющих распределение, отличное от нормального, — критерий Манна–Уитни. Для сравнения связанных переменных применяли критерий Вилкоксона; качественных показателей в несвязанных группах — критерий χ^2 -квадрат и точный критерий Фишера; зависимых данных — критерий МакНимара. При сравнении более двух групп применяли

поправку на множественные сравнения Бонферрони. Значимыми считали различия при уровне значимости $p < 0,05$. Статистическую обработку данных проводили с помощью пакета статистических программ IBM SPSS Statistics 26.0.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Участники

С октября 2022 по март 2024 г. были отобраны 160 пациентов, нуждающихся в переходе на вторую ступень терапии АГ в связи с недостижением целевого уровня АД. В конце исследования (март 2025 г.) смертельные и несмертельные исходы были известны для всех, кроме 1 пациента, который отозвал согласие. Между группами отсутствовали статистически значимые различия по полу, возрасту, уровню АД, клиническим и лабораторно-инструментальным характеристикам. Продолжительность наблюдения составила 12 мес. в каждой группе (рис. 1).

Эффективность

В исследовательской группе у пациентов, получавших препарат валсартан+сакубитрил ($n=80$), было зафиксировано 6 первичных событий (3 госпитализации по поводу гипертонического криза, 2 госпитализации по поводу острого коронарного синдрома, 1 смерть от сердечно-сосудистых причин), а у пациентов в контрольной группе ($n=80$) — 9 первичных событий (5 госпитализаций по поводу гипертонического криза, 3 госпитализации по поводу острого коронарного синдрома, 1 смерть от сердечно-сосудистых причин) ($p=0,111$).

Результаты оценки СМАД показали, что в группе препарата валсартан+сакубитрил целевого уровня АД $\leq 140/90$ мм рт. ст. через 3 мес. терапии достигли 74 (93%) пациента, через 6 мес. — 75 (94%) пациентов, а через 12 мес. у 79 (99%) пациентов достигнут уровень АД $< 140/90$ мм рт. ст., а у 70 (87%) пациентов уровень АД не превышал 130/80 мм рт. ст.

В контрольной группе целевого уровня АД $\leq 140/90$ мм рт. ст. через 3 мес. исследования достигли 66 (83%) пациентов, через 6 мес. — 71 (88%), через 12 мес. — 77 (98%), а у 59 (74%) пациентов уровень АД не превышал 130/80 мм рт. ст. ($p < 0,05$) (рис. 2).

Применение комбинации валсартан+ сакубитрил через 3 мес. после начала терапии обеспе-

чило более эффективное снижение среднесуточного САД (в среднем на $20,21 \pm 4,25$ мм рт. ст., $p < 0,05$) от исходного уровня по сравнению со стандартной гипотензивной терапией в контрольной группе ($17,11 \pm 3,11$ мм рт. ст., $p < 0,05$). При сравнении данных среднесуточного ДАД выявлена аналогичная тенденция: для комбинации валсартан+сакубитрил снижение составило $9,13 \pm 1,12$ мм рт. ст. ($p < 0,05$), для стандартной терапии — $7,24 \pm 1,01$ мм рт. ст. ($p < 0,05$) (рис. 3, опубликован на сайте журнала¹³).

По данным СМАД, пиковое САД в группе валсартан+сакубитрил со 178 ± 15 мм рт. ст. снизилось до 152 ± 10 мм рт. ст. ($p < 0,001$), в то время как в контрольной группе — со 175 ± 15 мм рт. ст. до 157 ± 11 мм рт. ст. (-26 ± 6 мм рт. ст. ($p < 0,001$) и -18 ± 4 мм рт. ст. ($p < 0,001$) соответственно). Пиковое ДАД в группе валсартан+сакубитрил снизилось со 105 ± 15 мм рт. ст. до 94 ± 6 мм рт. ст., а в контрольной группе — со 105 ± 15 мм рт. ст. до 96 ± 5 мм рт. ст. (-11 мм рт. ст. ($p < 0,001$) и -9 мм рт. ст. ($p < 0,001$) соответственно) (рис. 3, опубликован на сайте журнала¹⁴).

Разница в среднесуточном пульсовом АД на момент начала исследования составляла 56 ± 15 мм рт. ст. в группе валсартан+сакубитрил и 58 ± 12 мм рт. ст. в контрольной группе ($p=0,35$). Через 3 мес. исследования разница снизилась до 42 ± 5 мм рт. ст. в группе валсартан+сакубитрил ($p < 0,05$) и 46 ± 4 мм рт. ст. в контрольной группе ($p < 0,05$) (рис. 3, опубликован на сайте журнала¹⁵).

Индекс времени гипертензии на момент начала исследования составлял $59 \pm 9\%$ в группе валсартан+сакубитрил ($p < 0,001$) и $61 \pm 10\%$ в контрольной группе ($p < 0,001$), в том числе ночное время гипертензии $55 \pm 9\%$ ($p < 0,001$) и $56 \pm 9\%$ ($p < 0,001$) соответственно. Через 3 мес. исследования индекс времени гипертензии снизился до $22 \pm 6\%$ ($p < 0,001$) в исследовательской группе и до $27 \pm 4\%$ в контрольной ($p < 0,001$), в том числе ночное время гипертензии $12 \pm 9\%$ и $15 \pm 6\%$ соответственно ($p < 0,005$ для 3 мес. для обеих групп) (рис. 4).

Через 6 мес. после начала 2 этапа исследования разница АД у пациентов в исследовательской и контрольной группах уменьшилась. Среднесуточное САД в группе валсартан+сакубитрил снизилось на $25,3 \pm 2,0$ мм рт. ст. и составило в среднем 135 ± 11 мм рт. ст. ($p < 0,001$), тогда как в контрольной группе — на $22,4 \pm 12,0$ мм рт. ст.

¹³ <https://doi.org/10.30895/2312-7821-2025-504-annex>

¹⁴ <https://doi.org/10.30895/2312-7821-2025-504-annex>

¹⁵ <https://doi.org/10.30895/2312-7821-2025-504-annex>

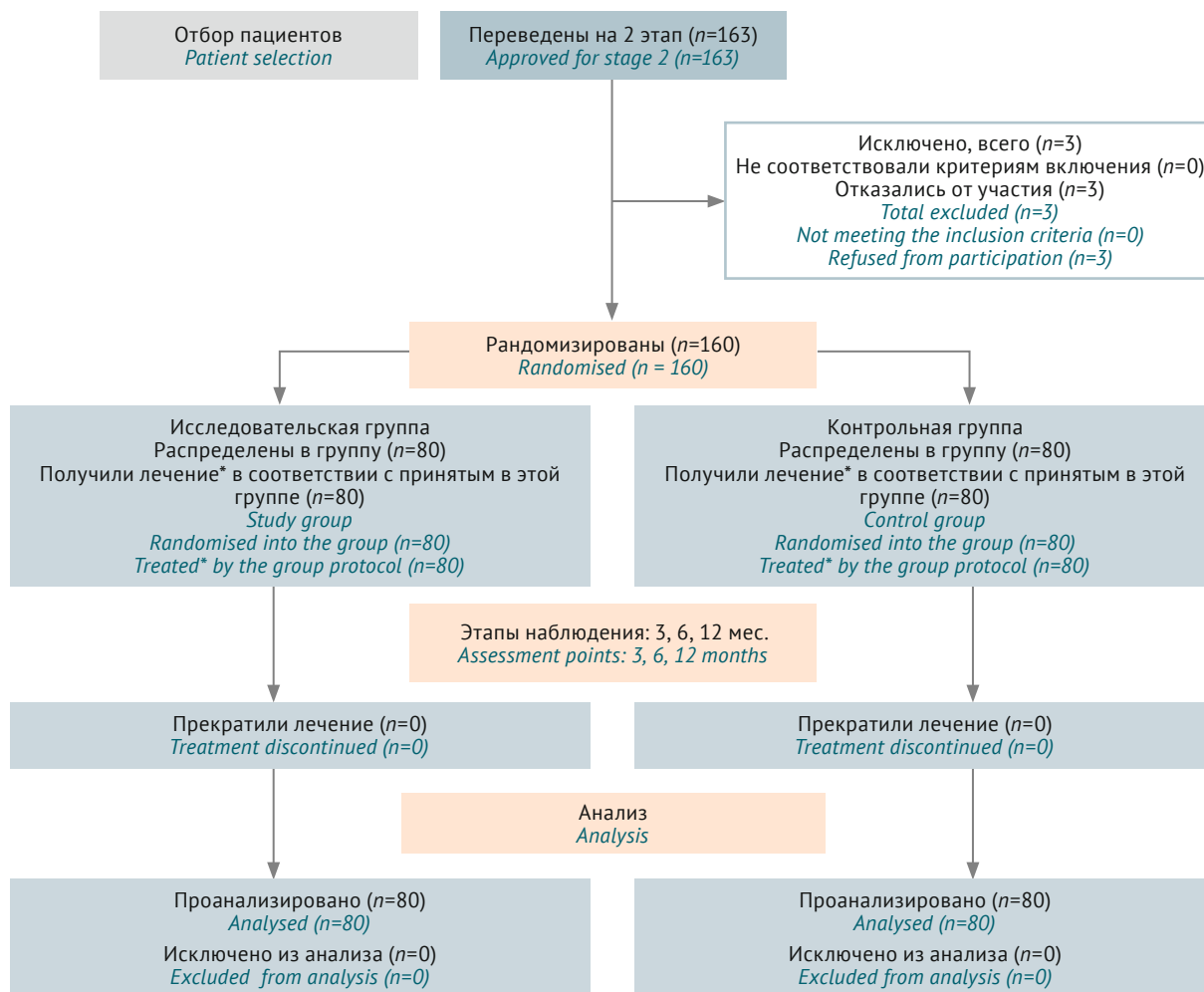


Рисунок подготовлен авторами по собственным данным / The figure is prepared by the authors using their own data

Рис. 1. Дизайн 2 этапа исследования с распределением участников по группам. *Лечение в исследовательской группе: валсартан+сакубитрил + антагонист кальция / диуретик; в контрольной группе: блокатор ренин-ангиотензин-альдостероновой системы + антагонист кальция + диуретик

Fig. 1. Study design for stage 2 with group allocation. *Study group: valsartan+sacubitril + calcium antagonist / diuretic; control group: renin-angiotensin-aldosterone system blocker + calcium antagonist + diuretic

(среднее значение 137 ± 10 мм рт. ст.) ($p < 0,001$), различие между группами было статистически значимым ($p < 0,001$) (рис. 4, а также рис. 5, опубликован на сайте журнала¹⁶).

Среднесуточное ДАД у пациентов в исследовательской группе снизилось на $11,4 \pm 6,0$ мм рт. ст., составив в среднем 85 ± 7 мм рт. ст. ($p < 0,001$), тогда как в контрольной группе снижение составило $10,3 \pm 7,0$ мм рт. ст., среднее значение ДАД составило 86 ± 6 мм рт. ст. ($p < 0,001$); различие также было статистически значимым ($p < 0,001$) (рис. 4, а также рис. 5, опубликован на сайте журнала¹⁷).

Степени снижения пульсового среднесуточного АД, как и суточного пикового ДАД, в группах существенно не различались ($p > 0,05$). Снижение пикового суточного САД в группе валсартан+сакубитрил составило 29 ± 12 мм рт. ст. ($p < 0,001$), в контрольной группе — 26 ± 13 мм рт. ст. ($p < 0,001$), без статистически значимого различия между группами (рис. 5, опубликован на сайте журнала¹⁸).

Через 12 мес. после начала 2 этапа исследования статистически значимых различий по результатам оценки СМАД у пациентов в исследовательской

¹⁶ <https://doi.org/10.30895/2312-7821-2025-504-annex>

¹⁷ <https://doi.org/10.30895/2312-7821-2025-504-annex>

¹⁸ <https://doi.org/10.30895/2312-7821-2025-504-annex>

и контрольной группах не выявлено (рис. 4, а также рис. 6, опубликован на сайте журнала¹⁹).

У пациентов, получавших препарат валсартан+сакубитрил, через 12 мес. отмечено улучшение качества жизни: средний балл по результатам анкетирования по опроснику EQ-5D в исследуемой группе увеличился с $0,65 \pm 0,10$ до $0,82 \pm 0,08$ ($p < 0,001$), тогда как в контрольной группе изменения были менее выраженными (с $0,64 \pm 0,09$ до $0,69 \pm 0,10$, $p < 0,001$), разница между группами статистически значима ($p < 0,05$) (табл. 4).

Таким образом, полученные результаты свидетельствуют о статистически значимой эффективности препарата валсартан+сакубитрил в снижении АД и улучшении качества жизни пациентов с АГ по сравнению с эффективностью стандартной терапии в течение первых 3 мес. после начала лечения. Через 6 и 12 мес. наблюдения статистически значимых различий эффективности медикаментозной терапии для снижения АД в исследовательской группах и контрольной не наблюдалось.

Безопасность

После рандомизации на 2 этапе исследования 3 (3,7%) пациента в группе валсартан+сакубитрил и 5 (6,3%) в контрольной группе прекратили прием препарата из-за развития нежелательных реакций ($p = 0,479$).

На заключительном визите (через 12 мес. после начала терапии) 82,0% пациентов, продолжающих лечение в группе валсартан+сакубитрил, принимали препарат в максимальной терапевтической дозе (100 мг 2 раза/сут) по сравнению с 85,1% пациентов в контрольной группе ($p = 0,449$). У пациентов в группе валсартан+сакубитрил чаще наблюдались признаки гипотонии в результате проведенного лечения, чем у пациентов контрольной группы: 4 (5%) человека vs 1 (1,25%) ($p = 0,059$).

Подтвержденных случаев развития аллергических реакций не наблюдалось ни в одной группе пациентов. Наиболее частыми нежелательными реакциями были: головокружение — у 5 (6,25%) пациентов в исследуемой группе и у 4 (5%) в контрольной ($p = 0,695$);

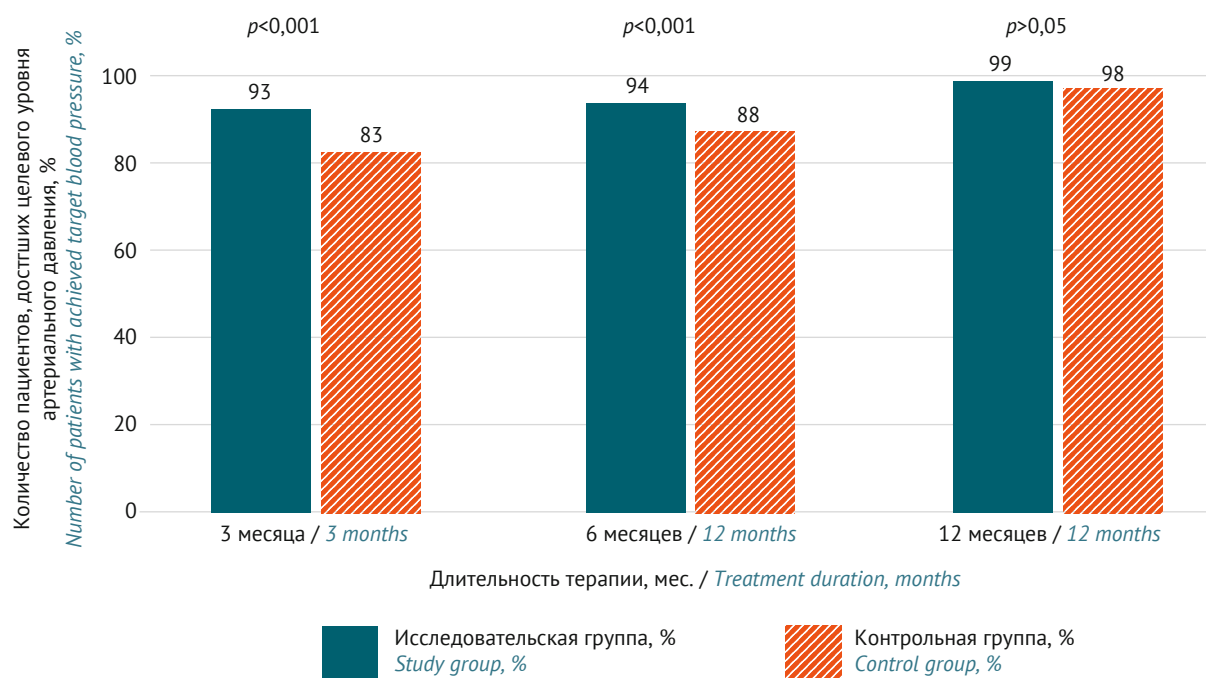


Рисунок подготовлен авторами по собственным данным / The figure is prepared by the authors using their own data

Рис. 2. Уровень контроля артериального давления в исследовательской (валсартан+сакубитрил + антагонист кальция / диуретик, $n=80$) и контрольной (блокатор ренин-ангиотензин-альдостероновой системы + антагонист кальция + диуретик, $n=80$) группах пациентов

Fig. 2. Blood pressure control, test group (valsartan+sacubitril + calcium antagonist / diuretic, $n=80$) and control group (renin-angiotensin-aldosterone system blocker + calcium antagonist + diuretic, $n=80$)

¹⁹ <https://doi.org/10.30895/2312-7821-2025-504-annex>

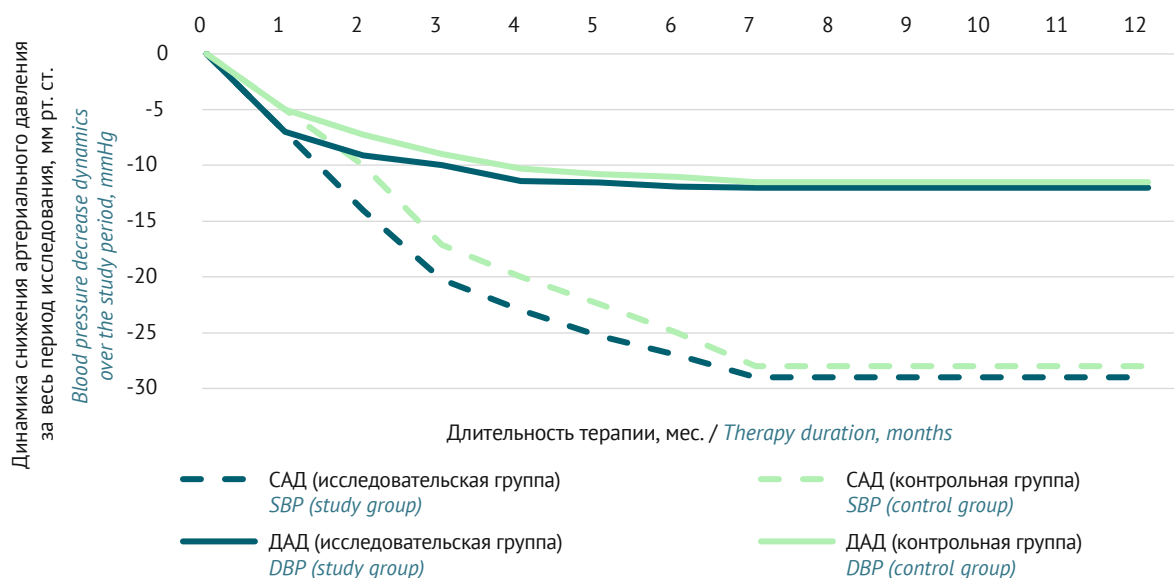


Рисунок подготовлен авторами по собственным данным / The figure is prepared by the authors using their own data

Рис. 4. Параметры суточного мониторинга артериального давления за весь период наблюдения в исследовательской (валсартан+сакубитрил + антагонист кальция / диуретик, $n=80$) и контрольной (блокатор ренин-ангиотензин-альдостероновой системы + антагонист кальция + диуретик, $n=80$) группах пациентов. САД — среднесуточное систолическое артериальное давление, ДАД — среднесуточное диастолическое артериальное давление

Fig. 4. Parameters of 24-hour blood pressure monitoring for the entire study period of the test group (valsartan+sacubitril + calcium antagonist / diuretic, $n=80$) and control group (renin-angiotensin-aldosterone system blocker + calcium antagonist + diuretic, $n=80$) of patients. SBP, average 24-hour systolic blood pressure; DBP, average 24-hour diastolic blood pressure

головная боль — у 3 (3,75%) пациентов в каждой группе ($p=1,0$); кашель — у 2 (2%) пациентов в контрольной группе, в то время как в исследуемой группе не отмечен ($p=0,5$). Все выявленные реакции были предсказуемыми. Во всех случаях развития нежелательных реакций и прекращения терапии различия между группами не достигали статистической значимости.

ОБСУЖДЕНИЕ

На данный момент в доступной литературе не было обнаружено информации о рандомизированных контролируемых исследованиях (РКИ) препарата валсартан+сакубитрил при АГ, имеющих проспективный дизайн, полностью совпадающий с дизайном проведенного исследования. В имеющихся работах основное внимание уделено применению комбинации валсартан+сакубитрил при сердечной недостаточности со сниженной или сохраненной фракцией выброса [5, 6]. Во многих исследованиях сравнивают терапию препаратом АРНИ с монотерапией препаратами из групп блокаторов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы [8, 10, 13]. В частности, в рамках изучения сердечной недостаточности терапию препаратом

валсартан+сакубитрил рассматривали как альтернативную для пациентов с ХСН со сниженной фракцией выброса, а не как изначальную стратегию контроля АД у пациентов без ХСН [5–7]. Поэтому возможность провести сравнение опубликованных данных с результатами проведенного исследования ограничена.

Тем не менее выявлено несколько статей и метаанализов, посвященных эффективности и безопасности препарата валсартан+сакубитрил в контексте антигипертензивной терапии у пациентов без клинических признаков сердечной недостаточности, в которых дизайн клинических исследований частично сопоставим с дизайном данного исследования.

В проведенном нами исследовании через 3 мес. терапии комбинацией валсартан+сакубитрил 93% пациентов достигли целевого уровня АД $\leq 140/90$ мм рт. ст., что статистически значимо превосходило данный показатель у пациентов контрольной группы (83%). Аналогичные результаты были получены в рандомизированном двойном слепом исследовании D.G. Cheung и соавт. (2018) [8] с участием 376 пациентов с эссенциальной гипертензией, в котором терапия комбинацией валсартан+сакубитрил

Таблица 4. Результаты оценки качества жизни у пациентов по опроснику EQ-5D в исследовательской (валсартан+сакубитрил + антагонист кальция / диуретик, $n=80$) и контрольной (блокатор ренин-ангиотензин-альдостероновой системы + антагонист кальция + диуретик, $n=80$) группах

Table 4. Quality of life dynamics in patients according to EQ-5D questionnaire in the study group (valsartan+sacubitril + calcium antagonist/diuretic, $n=80$) and control group (renin-angiotensin-aldosterone system blocker + calcium antagonist + diuretic, $n=80$)

Временная точка <i>Time point</i>	Группа <i>Group</i>	Оценка качества жизни, балл ($M \pm SD$) <i>Quality of life, scores ($M \pm SD$)</i>	Изменение к исходному уровню, балл <i>Change compared to baseline, scores</i>	Уровень значимости p <i>Significance, p</i>	
				внутри группы <i>in the group</i>	между группами <i>between the groups</i>
3 месяца <i>3 months</i>	Исследовательская <i>Study group</i>	0,72 $\pm$ 0,09	+0,07 (0,65 $\rightarrow$ 0,72)	<0,001	<0,05
	Контрольная <i>Control group</i>	0,66 $\pm$ 0,10	+0,02 (0,64 $\rightarrow$ 0,66)	=0,08	
6 месяцев <i>6 months</i>	Исследовательская <i>Study group</i>	0,78 $\pm$ 0,08	+0,13 (0,65 $\rightarrow$ 0,78)	<0,001	<0,05
	Контрольная <i>Control group</i>	0,69 $\pm$ 0,09	+0,05 (0,64 $\rightarrow$ 0,69)	<0,01	
12 месяцев <i>12 months</i>	Исследовательская <i>Study group</i>	0,82 $\pm$ 0,08	+0,17 (0,65 $\rightarrow$ 0,82)	<0,001	<0,05
	Контрольная <i>Control group</i>	0,69 $\pm$ 0,10	+0,05 (0,64 $\rightarrow$ 0,69)	<0,001	

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

Примечание. M — среднее; SD — стандартное отклонение.

Note. M , mean; SD , standard deviation.

обеспечила выраженное снижение офисного и амбулаторного среднесуточного САД по сравнению с олмесартаном ($p<0,001$). В частности, снижение офисного САД через 8 нед. терапии составило $-14,2$ мм рт. ст. при применении комбинированного препарата против $-10,0$ мм рт. ст. в группе монотерапии, что свидетельствует о более выраженной гипотензивной активности комбинации валсартан+сакубитрил.

Снижение среднесуточного САД и пиковых значений АД уменьшает риск развития сердечно-сосудистых событий и способствует улучшению прогноза у пациентов с АГ [14]. В проведенном исследовании уровень среднесуточного САД через 3 мес. терапии комбинацией валсартан+сакубитрил снизился на $20,21 \pm 4,25$ мм рт. ст., что значительно превосходило этот показатель в контрольной группе ($17,11 \pm 3,11$ мм рт. ст.). В исследовании D.G. Cheung и соавт. [8]: снижение амбулаторного САД на фоне применения этой комбинации при эссенциальной гипертензии достигало $4,3$ мм рт. ст., а офисного — $14,2$ мм рт. ст., что подтверждает ее преимущество для контроля АД по сравнению с другими изученными препаратами.

Особое значение имеет динамика пиковых значений АД: уменьшение степени суточных колебаний АД способствует снижению риска

гипертензивных кризов и ишемических осложнений [14]. В проведенном нами исследовании пиковое САД (по данным СМАД) у пациентов, получавших валсартан+сакубитрил, снизилось со 178 ± 15 до 152 ± 10 мм рт. ст., а пиковое ДАД — со 105 ± 15 до 94 ± 6 мм рт. ст. Аналогичные результаты получены В. Williams и соавт. [10] в многоцентровом двойном слепом РКИ, в котором оценивали эффективность АРНИ по сравнению с олмесартаном у 454 пациентов в возрасте ≥ 60 лет. Снижение пикового САД достигало $12,6$ мм рт. ст. ($p=0,01$), а через 1 год наблюдения разница между группами АРНИ и олмесартана уже не выявлялась, что говорит о стабильности гипотензивного эффекта комбинации валсартан+сакубитрил при длительном применении.

При оценке терапии препаратом валсартан+сакубитрил в проведенном нами исследовании через 3 мес. выявлено значительное снижение пульсового АД и индекса времени гипертензии как в дневное, так и в ночное время ($p<0,005$), что важно для профилактики развития левожелудочковой гипертрофии и сосудистых осложнений. Полученные данные согласуются с результатами проведенного J.L. Izzo и соавт. [9] многоцентрового двойного слепого исследования с 7 параллельными группами, в котором участвовали 907 пациентов с легкой и умерен-

ной систолической гипертензией. У пациентов, получавших валсартан+сакубитрил, отмечали уменьшение массы левого желудочка, что подчеркивает потенциальную кардиопротективную роль данной комбинации.

Случаев госпитализации по поводу гипертонического криза, острого коронарного синдрома (первичные клинические исходы), а также случаев летального исхода в проведенном исследовании было меньше при применении комбинации валсартан+сакубитрил, чем на фоне стандартной терапии (6 против 9), однако статистическая значимость различий не достигнута ($p=0,111$). Полученные данные согласуются с результатами других исследований эффективности и безопасности этой комбинации. Так, в рандомизированном двойном слепом перекрестном исследовании сравнительной эффективности комбинации валсартан+сакубитрил и монотерапии валсартаном при АГ у 72 пациентов в течение 4 нед., проведенном T.D. Wang и соавт. [12], частота неблагоприятных исходов в группах была сопоставима. Однако при применении АРНИ наблюдалась тенденция к меньшему количеству таких нежелательных реакций, как головокружение, головная боль, кашель, но результаты не достигли статистической значимости. J.G. Wang и соавт. [13] описали результаты оценки эффективности и безопасности препарата валсартан+сакубитрил в сочетании с амлодипином в сравнении с монотерапией амлодипином в мультицентровом двойном слепом исследовании в параллельных группах с активным контролем с участием 266 пациентов с систолической гипертензией. Через 8 нед. лечения пациенты, получавшие комбинацию валсартан+сакубитрил с амлодипином, отмечали значимое снижение САД по сравнению с группой монотерапии (–13,9 против –0,8 мм рт. ст., $p<0,001$), а также меньшее количество нежелательных явлений (20,0 против 21,3%, $p>0,05$).

Безопасность терапии комбинацией валсартан+сакубитрил, важнейший аспект для клинической практики, также подтверждена в проведенном нами исследовании. Уровень нежелательных реакций в группах препарата валсартан+сакубитрил и стандартной терапии был сопоставим (около 3–6%); наиболее частыми были головокружения и головная боль, характерные для блокаторов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы [12, 13]. Важным моментом, выявленным в исследовании, являлось более

частое развитие гипотонии у пациентов, получавших валсартан+сакубитрил в максимальной терапевтической дозе, по сравнению с получавшими стандартную терапию (5 против 1,25%), хотя различия не достигли статистической значимости. Эти данные свидетельствуют о необходимости мониторинга АД при применении комбинации валсартан+сакубитрил и титрования дозы препарата при начале терапии.

Частота развития нежелательных реакций в проведенном нами исследовании отличается от данных метаанализа Y. Zhang и соавт. [9], обобщившего результаты 9 РКИ с участием 5474 пациентов с эссенциальной гипертензией. При применении препарата валсартан+сакубитрил в дозе 400 мг 1 раз/сут нежелательные явления были выявлены в 20,4% случаев, тогда как при монотерапии олмесартаном (20 мг/сут) – в 33,1%, валсартаном (160 мг/сут) – 54,4%, валсартан+сакубитрил в дозе 200 мг 1 раз/сут – 74,1%. Такие различия могут быть обусловлены большой выборкой РКИ в метаанализе. Отметим, что в ряде исследований валсартан+сакубитрил назначался в максимальной терапевтической дозировке 1 раз/сут, хотя в инструкции по его медицинскому применению рекомендуется его применение 2 раза/сут с постепенной титрацией дозы до максимальной терапевтической²⁰. При этом по данным источника [9] среди нежелательных явлений не были отмечены возникновение кашля и реакций гиперчувствительности, выявленные в других исследованиях. Полученные результаты могут быть связаны как с особенностями популяции пациентов (в 2 из 9 РКИ включали только пожилых пациентов, в остальных возраст пациентов не был указан), так и со стратегией дозирования препарата.

В российской литературе обнаружено только описание результатов РКИ комбинации валсартан+сакубитрил в рамках лечения АГ, проведенного А.С. Рязановым и соавт. [15] на небольшой выборке пациентов. В группу валсартан+сакубитрил (200 мг) были включены 44 пациента, группу валсартана (160 мг) – 46. Снижение офисного САД в группах через 12 мес. терапии составило $14,68\pm 9,33$ против $6,17\pm 4,81$ мм рт. ст. соответственно ($p=0,007$). Динамика снижения АД была менее выраженной по сравнению с данными, полученными в проведенном нами исследовании, что может быть обусловлено выборкой пациентов с более низким уровнем АД

²⁰ <https://grls.rosminzdrav.ru/>

на момент включения в исследование (офисное АД $156,9 \pm 9,42$ и $157,1 \pm 10,11$ соответственно).

Обобщая результаты проведенного исследования и опубликованные результаты РКИ, можно сделать вывод об эффективности комбинации валсартан+сакубитрил в снижении как офисных, так и амбулаторных показателей АД у пациентов с АГ различной степени. Особенно важно, что применение препарата ассоциировано с уменьшением пиковых значений АД (стабилизацией суточных колебаний), которые являются серьезным фактором риска развития сердечно-сосудистых осложнений. Также подчеркнем необходимость индивидуализации терапии: у пациентов с предрасположенностью к гипотонии следует соблюдать осторожность при назначении комбинации в высоких дозах.

В целом результаты проведенного исследования подтверждают и высокую эффективность, и приемлемый профиль безопасности препарата валсартан+сакубитрил как компонента комплексной терапии АГ, особенно у пациентов с высоким риском сердечно-сосудистых событий или недостаточной эффективностью стандартных схем лечения. Их использование может способствовать не только достижению целевых уровней АД, но и снижению риска развития органных повреждений за счет стабилизации суточных колебаний давления и уменьшения пульсового давления.

Необходимо учитывать, что длительность наблюдения в проведенном исследовании ограничена одним годом. Для оценки влияния на сер-

дечно-сосудистую смертность требуется более длительный период наблюдения и крупные популяционные исследования.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Результаты проведенного проспективного рандомизированного клинического исследования подтвердили эффективность и безопасность комбинации валсартан+сакубитрил, применяемой при лечении АГ. Применение комбинации валсартан+сакубитрил позволило снизить уровень АД и повысить качество жизни пациентов. Эффективность комбинации валсартан+сакубитрил в течение первых 3 мес. после начала лечения статистически значимо превышала эффективность стандартной терапии АГ, проводимой в соответствии с клиническими рекомендациями: БРА или иАПФ + диуретик + БКК. В последующий период наблюдения (до 12 мес.) отмечалось сопоставимое снижение среднесуточных значений САД, ДАД и индекса времени гипертензии у пациентов, получавших комбинацию валсартан+сакубитрил и стандартное лечение. Безопасность препарата валсартан+сакубитрил сопоставима с таковой при стандартной терапии АГ.

Полученные результаты сопоставимы с данными исследований, проведенных за рубежом, и подтверждают целесообразность использования АРНИ в рутинной клинической практике при АГ. Данная терапия может быть рекомендована в качестве второй линии при неэффективности двухкомпонентных схем антигипертензивной терапии первой линии.

Литература / References

1. Zeng W, Tomlinson B. Options for patients with out-of-control blood pressure: After all avenues have been exhausted. *Expert Rev Cardiovasc Ther.* 2024;22(9):459–70. <https://doi.org/10.1080/14779072.2024.2401875>
2. Whelton PK, Carey RM, Aronow WS, et al. 2017 ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APhA/ASH/ASPC/NMA/PCNA Guideline for the prevention, detection, evaluation, and management of high blood pressure in adults: a report of the American College of Cardiology / American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol.* 2018;71(19):e127–e248. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2017.11.006>
3. Yusuf S, Joseph P, Rangarajan S, et al. Modifiable risk factors, cardiovascular disease, and mortality in 155 722 individuals from 21 high-income, middle-income, and low-income countries (PURE): a prospective cohort study. *Lancet.* 2020;395(10226):795–808. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(19\)32008-2](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(19)32008-2)
4. Jhund PS, Claggett B, Packer M, et al. Independence of the blood pressure lowering effect and efficacy of the angiotensin receptor neprilysin inhibitor, LCZ696, in patients with heart failure with preserved ejection fraction: an analysis of the PARAMOUNT trial. *Eur J Heart Fail.* 2014;16(6):671–7. <https://doi.org/10.1002/ejhf.76>
5. Vader JM, Givertz MM, Starling RC, et al. Tolerability of sacubitril/valsartan in patients with advanced heart failure: Analysis of the LIFE trial run-in. *JACC Heart Fail.* 2022;10(7):449–56. <https://doi.org/10.1016/j.jchf.2022.04.013>
6. Lund LH, Savarese G, Venkateshvaran A, et al. Eligibility of patients with heart failure with preserved ejection fraction for sacubitril/valsartan according to the PARAGON-HF trial. *ESC Heart Fail.* 2022;9(1):164–77. <https://doi.org/10.1002/ehf2.13705>
7. Böhm M, Young R, Jhund PS, et al. Systolic blood pressure, cardiovascular outcomes and efficacy and safety of sacubitril/valsartan (LCZ696) in patients with chronic heart failure and reduced ejection fraction: results from PARADIGM-HF. *Eur Heart J.* 2017;38(15):1132–43. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehw570>
8. Cheung DG, Aizenberg D, Gorbunov V, et al. Efficacy and safety of sacubitril/valsartan in patients with essential hypertension uncontrolled by olmesartan: a randomized, double-blind, 8-week study. *J Clin Hypertens (Greenwich).* 2018;20(1):150–8. <https://doi.org/10.1111/jch.13153>
9. Zhang Y, Zhao X, Huang H, Li M. Network meta-analysis of sacubitril/valsartan for the treatment of essential hypertension. *Clin Res*

- Cardiol. 2023;112(7):855–67.
<https://doi.org/10.1007/s00392-022-02120-0>
10. Williams B, Cockcroft JR, Kario K, et al. Effects of sacubitril/valsartan versus olmesartan on central hemodynamics in the elderly with systolic hypertension: The PARAMETER study. *Hypertension*. 2017;69(3):411–20.
<https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.116.08556>
11. Izzo JL Jr, Zappe DH, Jia Y, et al. Efficacy and safety of crystal-line valsartan/sacubitril (LCZ696) compared with placebo and combinations of free valsartan and sacubitril in patients with systolic hypertension: The RATIO study. *J Cardiovasc Pharmacol*. 2017;69(6):374–81.
<https://doi.org/10.1097/FJC.0000000000000485>
12. Wang TD, Tan RS, Lee HY, et al. Effects of sacubitril/valsartan (LCZ696) on natriuresis, blood pressures, and NT-proBNP in salt-sensitive hypertension. *Hypertension*. 2017;69(1):32–41.
<https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.116.08484>
13. Wang JG, Yukisada K, Sibulo A Jr, et al. Efficacy and safety of sacubitril/valsartan (LCZ696) add-on to amlodipine in Asian patients with systolic hypertension uncontrolled with amlodipine monotherapy. *J Hypertens*. 2017;35(4):877–85.
<https://doi.org/10.1097/HJH.0000000000001219>
14. Flack JM, Nasser SA. Benefits of once-daily therapies in the treatment of hypertension. *Vasc Health Risk Manag*. 2011;7:777–87
<https://doi.org/10.2147/vhrm.s17207>
15. Рязанов АС, Мельникова ЛВ, Макаровская МВ, Кечина ОВ. Эффективность сакубитрила/валсартана по сравнению с валсартаном у пациентов с артериальной гипертензией. *Артериальная гипертензия*. 2024;30(2):198–206.
Ryazanov AS, Melnikova LV, Makarovskaya MV, Kechina OV. Efficacy of sacubitril/valsartan versus valsartan in patients with arterial hypertension. *Arterial Hypertension*. 2024;30(2):198–206 (In Russ.).
<https://doi.org/10.18705/1607-419X-2024-2375>

Дополнительная информация. Таблицы 2, 3, рисунки 3, 5, 6 размещены на сайте журнала «Безопасность и риск фармакотерапии».

<https://doi.org/10.30895/2312-7821-2025-504-annex>

Additional information. Tables 2, 3, and figures 3, 5, 6 are published on the website of *Safety and Risk of Pharmacotherapy*.

<https://doi.org/10.30895/2312-7821-2025-504-annex>

Вклад авторов. Все авторы подтверждают соответствие своего авторства критериям ICMJE. Наибольший вклад распределен следующим образом: М.А. Засорина — концепция работы, написание текста рукописи, формулировка выводов; С.Ю. Волкова — участие в формулировке выводов, утверждение окончательной версии рукописи для публикации.

Authors' contributions. All the authors confirm that they meet the ICMJE criteria for authorship. The most significant contributions were as follows. Maria A. Zasorina conceptualised the study, drafted the manuscript, and formulated the conclusions. Svetlana Yu. Volkova participated in formulating the conclusions and approved the final version for publication.

Соответствие принципам этики. Проведение наблюдательного исследования одобрено локальным этическим комитетом «ФГБОУ ВО ТюмГМУ», г. Тюмень (протокол от 22.05.2024 № 121).

Ethics approval. The protocol of this observational clinical study was approved by the local ethics committee of Tyumen State Medical University, Tyumen (protocol No. 121 of 22.05.2024).

Благодарности. Авторы выражают признательность сотрудникам отделений ГАУЗ ТО «Городская поликлиника № 12», в которых проводился набор пациентов в исследование.

Acknowledgements. The authors express their gratitude to the staff of departments that recruited patients, namely State Autonomous Healthcare Institution of Tyumen Region “City Polyclinic No. 12”.

ОБ АВТОРАХ / AUTHORS

Засорина Мария Андреевна

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5347-9970>

Волкова Светлана Юрьевна, д-р мед. наук, доцент

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7282-0073>

Maria A. Zasorina

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5347-9970>

Svetlana Yu. Volkova, Dr. Sci. (Med.), Associate Professor

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7282-0073>

Поступила 27.05.2025

После доработки 25.08.2025

Принята к публикации 11.09.2025

Online first 14.10.2025

Received 27 May 2025

Revised 25 August 2025

Accepted 11 September 2025

Online first 14 October 2025

УДК 616.5-006.81:614.2

<https://doi.org/10.30895/2312-7821-2025-523>

Оригинальная статья | Original article



Лекарственное обеспечение пациентов с меланомой кожи в амбулаторных условиях: региональный опыт

К.А. Кокушкин¹ , В.С. Крысанова^{2,✉} , Е.В. Макарова³ , И.С. Крысанов^{2,3,4} ,
М.В. Журавлева^{5,6} , А.В. Снеговой^{3,7}

¹ Государственное бюджетное учреждение Московской области «Научно-практический центр клинико-экономического анализа Министерства здравоохранения Московской области», ул. Карбышева, д. 4, лит. А, пом. 20, Московская обл., г. Красногорск, 143403, Российская Федерация

² Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Российский биотехнологический университет (РОСБИОТЕХ)», Волоколамское шоссе, д. 11, Москва, 125080, Российская Федерация

³ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Российский университет медицины» Министерства здравоохранения Российской Федерации, ул. Долгоруковская, д. 4, Москва, 127006, Российская Федерация

⁴ Общество с ограниченной ответственностью «Институт клинико-экономической экспертизы и фармакоэкономики», Новомытищинский пр-т, д. 21/6, Московская обл., г. Мытищи, 141008, Российская Федерация

⁵ Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2, Москва, 119048, Российская Федерация

⁶ 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

⁷ Научно-исследовательский институт урологии и интервенционной радиологии имени Н.А. Лопаткина – филиал федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, ул. 3-я Парковая, д. 51, стр. 1, Москва, 105425, Российская Федерация

✉ Крысанова Вера Сергеевна v.krysanova@mail.ru

РЕЗЮМЕ

ВВЕДЕНИЕ. Несмотря на относительно низкую долю в структуре онкологической заболеваемости, меланома кожи относится к одной из самых высокочастотных нозологий в онкологии. Появление новых комбинированных схем лечения требует регулярного фармакоэкономического мониторинга.

ЦЕЛЬ. Оценить структуру, динамику и затраты на лекарственную терапию пациентов с меланомой кожи в Московской области за 2020–2022 гг. на основании фармакоэпидемиологического и фармакоэкономического анализа данных льготного лекарственного обеспечения для выявления его ключевых тенденций на региональном уровне.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ. Первичные деперсонализированные данные для анализа были получены из медицинских карт пациентов из Единой медицинской информационно-аналитической системы (ЕМИАС). Были проанализированы данные всей совокупности пациентов по основным клиническим характеристикам (пол,

© К.А. Кокушкин, В.С. Крысанова, Е.В. Макарова, И.С. Крысанов, М.В. Журавлева, А.В. Снеговой, 2025

возраст, код диагноза) и назначенным препаратам (международное непатентованное наименование (МНН), лекарственная форма, дозировка, количество отпущенных упаковок, суммарные затраты). Оценивали суммарные затраты и затраты для каждого МНН. Дополнительно анализировали динамику затрат в трехлетний период.

РЕЗУЛЬТАТЫ. Изучены данные 1522 пациентов с диагнозом по МКБ-10 C43.0–43.9 (злокачественная меланома кожи): 465 пациентов в 2020 г., 526 пациентов в 2021 г., 531 пациент в 2022 г. За анализируемый период количество пациентов увеличилось на 14% с постепенным снижением доли мужчин с 44,3 до 39,9%. Среди всех пациентов 2/3 получали лекарственную терапию по поводу основного заболевания. Суммарные затраты в амбулаторных условиях составили от 407,6 млн. руб. в 2020 г. до 615,3 млн. руб. в 2022 г. В структуре общих затрат на долю лекарственной терапии по поводу меланомы кожи приходилось в среднем 98%. За период 2020–2022 гг. наиболее высокие показатели по количеству пациентов, упаковок и уровню затрат были отмечены для комбинации препаратов дабрафениб+траметиниб и вемурафениб+кобиметиниб. На них приходилось в среднем 85% всех пациентов и почти 99% от всех затрат. В динамике за 3 года затраты на препараты дабрафениб и траметиниб увеличились вдвое при сопоставимом снижении в 2 раза затрат на вемурафениб и кобиметиниб.

ВЫВОДЫ. Проведена оценка структуры, динамики и затрат на лекарственную терапию пациентов с меланомой кожи в Московской области за 2020–2022 гг. Полученные результаты могут быть использованы для оптимизации фармакотерапии пациентов с данным заболеванием на региональном уровне за счет внедрения в широкую практику оценки подходов к лечению не только с клинической, но и с фармакоэкономической точки зрения.

Ключевые слова: меланома кожи; фармакоэпидемиологический анализ; фармакоэкономический анализ; фармакотерапия; льготное лекарственное обеспечение; затраты; дабрафениб; траметиниб; вемурафениб; кобиметиниб

Для цитирования: Кокушкин К.А., Крысанова В.С., Макарова Е.В., Крысанов И.С., Журавлева М.В., Снеговой А.В. Лекарственное обеспечение пациентов с меланомой кожи в амбулаторных условиях: региональный опыт. *Безопасность и риск фармакотерапии*. 2025;13(4):467–478. <https://doi.org/10.30895/2312-7821-2025-523>

Финансирование. Работы выполнены без спонсорской поддержки.

Потенциальный конфликт интересов. М.В. Журавлева является членом редакционной коллегии журнала «Безопасность и риск фармакотерапии» с 2021 г. Остальные авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Drug Provision for Patients with Cutaneous Melanoma in Outpatient Settings: Regional Experience

Konstantin A. Kokushkin¹ , Vera S. Krysanova^{2,✉} , Ekaterina V. Makarova³ , Ivan S. Krysanov^{2,3,4} , Marina V. Zhuravleva^{5,6} , Anton V. Snegovoy^{3,7} 

¹ Clinical and Economic Analysis Scientific-Practical Center of the Moscow Region Healthcare Ministry, 4A Karbyshev St., Moscow Region, Krasnogorsk 143403, Russian Federation

² Russian Biotechnological University, 11 Volokolamskoe Hwy, Moscow 125080, Russian Federation

³ Russian University of Medicine, 4 Dolgorukovskaya St., Moscow 127006, Russian Federation

⁴ Institute of Clinical and Economic Expertise and Pharmacoeconomics LLC, 21/6 Novomytishchinskiy Ave., Moscow Region, Mytishchi 141008, Russian Federation

⁵ I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), 8/2 Trubetskaya St., Moscow 119048, Russian Federation

⁶ Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products, 8/2 Petrovsky Blvd, Moscow 127051, Russian Federation

⁷ N. Lopatkin Scientific Research Institute of Urology and Interventional Radiology – branch of the National Medical Research Radiological Centre,
51/1 Third Parkovaya St., Moscow 105425, Russian Federation

✉ Vera S. Krysanova v.krysanova@mail.ru

ABSTRACT

INTRODUCTION. Despite its relatively low share in the structure of oncological incidence, cutaneous melanoma (CM) is one of the most cost-intensive nosologies. The emerging new combination treatment regimens require regular pharmaco-economic monitoring.

AIM. This study aimed to evaluate the current structure, dynamics, and costs of drug therapy in Moscow region over 2020–2022 based on pharmaco-epidemiological and pharmaco-economic analysis of subsidised drug provision in order to identify key regional trends.

MATERIALS AND METHODS. Primary depersonalised data were obtained from patient medical records in the Unified Medical Information and Analytical System (EMIAS). The analysis included total number of patients and their clinical profile (gender, age, diagnosis code); for the drugs, international non-proprietary name, dosage form, dosage, number of packages sold, and total cost was analysed. Cost analysis considered both total cost and structure in terms of selected international non-proprietary names. An additional analysis was conducted for a three-year period.

RESULTS. Data from 1,522 patients diagnosed with ICD-10 C43.0–43.9 were examined (465 patients in 2020, 526 patients in 2021, and 531 patients in 2022). Over the study period, the number of patients increased by 14%, with gender structure gradually changing and the ratio of men decreasing from 44.3% to 39.9%. Two-thirds of the patients received drug therapy for the primary disease. Total outpatient costs ranged from 407.6 million rubles in 2020 to 615.3 million rubles in 2022. CM share of drug therapy averaged 98% of the total cost. Over 2020–2022, the highest patient coverage, number of packages, and cost level was attributed to dabrafenib+trametinib and vemurafenib+cobimetinib combinations. They accounted for an average of 85% of all patients and almost 99% of all costs. Over the 3-year period, there was a twofold cost increase for dabrafenib and trametinib, with a comparable twofold cost decrease for vemurafenib and cobimetinib.

CONCLUSIONS. Pharmacotherapy structure, dynamics, and cost has been evaluated in CM patients of Moscow region over 2020–2022. The obtained data can be used to optimise pharmacotherapy of CM patients at the regional level by widely introducing both clinical and pharmaco-economic evaluation principles of treatment approaches.

Keywords: cutaneous melanoma; pharmaco-epidemiological analysis; pharmaco-economical analysis; drug therapy; subsidised drug provision; costs; dabrafenib; trametinib; vemurafenib; cobimetinib

For citation: Kokushkin K.A., Krysanova V.S., Makarova E.V., Krysanov I.S., Zhuravleva M.V., Snegovoy A.V. Drug provision for patients with cutaneous melanoma in outpatient settings: Regional experience. *Safety and Risk of Pharmacotherapy*. 2025;13(4):467–478. <https://doi.org/10.30895/2312-7821-2025-523>

Funding. The study was performed without external funding.

Disclosure. Marina V. Zhuravleva 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

Меланома кожи (МК), характеризующаяся агрессивным течением и высокой летальностью, представляет серьезную клиническую проблему [1–3]. По данным на 2024 г., распространенность МК в России составила 79,5 случая на 100 тыс. населения; за последние 10 лет (2014–2024 гг.) наблюдается стойкий рост уровня распространенности данного заболевания: с 54,7 в 2014 г. до 79,5 в 2024 г. на 100 тыс. населения. МК входит в перечень 10 онкологических заболеваний

по индексу накопления контингента пациентов со злокачественными новообразованиями. МК, выявленная на III–IV стадиях, до сих пор имеет высокую долю; так, в 2024 г. она составила 17,9%¹. Для распространенных форм МК (IV стадия), в соответствии с современными клиническими рекомендациями², приоритетным направлением лечения является фармакотерапия, в то же время пациентам с регионарными формами МК (IIB–III стадии) также рекомендовано

¹ Каприн АД, Старинский ВВ, Шахзадова АО, ред. Состояние онкологической помощи населению России в 2024 году. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России; 2025.

² Меланома кожи и слизистых оболочек. Клинические рекомендации. Минздрав России; 2025.

проведение адъювантной и неоадъювантной лекарственной терапии [3].

Усложнение подходов к лекарственной терапии — использование многокомпонентных комбинированных схем фармакотерапии [4–7] с применением иммунотерапевтических и таргетных препаратов — позволило улучшить показатели общей и безрецидивной выживаемости пациентов [8, 9]. Однако применение данных препаратов зачастую связано с высоким уровнем экономических затрат. По оценкам российских исследователей, МК входит в перечень 5 самых высокочастотных онкологических заболеваний [10, 11].

В последние годы количество публикаций, посвященных изучению клинико-экономических аспектов применения различных лекарственных препаратов при МК, увеличилось [12]. Но авторы, как правило, рассматривают в рамках своей работы не более двух-трех схем фармакотерапии и ограничиваются применением классических методов фармакоэкономического моделирования (модель Маркова, дерево решений) без оценки данных реальной клинической практики.

Московская область является третьим регионом (после Москвы и Санкт-Петербурга) по количеству взятых на учет пациентов с впервые установленным диагнозом МК и по количеству пациентов, находящихся на учете в онкологических учреждениях, в том числе более 5 лет. При этом для Московской области характерна высокая доля пациентов, которым проводится комбинированное или комплексное (кроме химиолучевого) лечение с применением лекарственных препаратов — 33,5% (например, в Москве и Санкт-Петербурге данный показатель составляет 7,8 и 5,4% соответственно)³. Это указывает на целесообразность проведения фармакоэпидемиологического анализа лекарственной терапии у пациентов с МК с применением комплексного подхода (оценка не только клинических, но и фармакоэкономических аспектов) для оптимизации фармакотерапии с учетом ограниченности регионального бюджета.

Цель работы — оценить структуру, динамику и затраты на лекарственную терапию пациентов с меланомой кожи в Московской области за 2020–2022 гг. на основании фармакоэпидемиологического и фармакоэкономического анализа данных льготного лекарственного обеспе-

чения для выявления его ключевых тенденций на региональном уровне.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Дизайн исследования и источник данных. Настоящее исследование является продолжением комплексной фармакоэпидемиологической и фармакоэкономической оценки лекарственного обеспечения пациентов с МК в государственных медицинских учреждениях Московской области в 2020–2022 гг., ранее были опубликованы результаты анализа оказания специализированной медицинской помощи в стационарных условиях, было рассмотрено 10 609 случаев [13].

Проведен ретроспективный фармакоэпидемиологический и фармакоэкономический анализ данных льготного лекарственного обеспечения пациентов с диагнозом согласно Международной классификации болезней 10 пересмотра (МКБ-10) C43.0–C43.9 (злокачественная МК) на территории Московской области за период 2020–2022 гг. Исследование было одобрено на заседании Локального этического комитета ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет) (выписка из протокола № 34-20 от 09.12.2020).

В рамках исследования были проанализированы деперсонализированные первичные данные 1522 медицинских карт амбулаторных пациентов. Данные получены из Единой медицинской информационно-аналитической системы (ЕМИАС): 465 пациентов в 2020 г., 526 пациентов в 2021 г., 531 пациент в 2022 г.

Группы лекарственных препаратов. Анализировали следующие характеристики лекарственных препаратов: международное непатентованное наименование (МНН), лекарственная форма, дозировка, количество отпущенных упаковок и суммарные затраты. Для каждого МНН определена терапевтическая группа. Выделены препараты, используемые непосредственно для лечения МК, препараты для сопутствующей терапии и препараты, используемые для лечения других онкологических заболеваний.

За выбранный временной промежуток был определен полный перечень МНН, используемых для лекарственной терапии МК в рамках льготного лекарственного обеспечения в соответствии с российскими клиническими рекомендациями⁴. Выделены 3 основные группы: иммунотерапия (интерферон альфа-2а/альфа-2в,

³ Каприн АД, Старинский ВВ, Шахзадова АО, ред. Состояние онкологической помощи населению России в 2024 году. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена — филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России; 2025.

⁴ Меланома кожи и слизистых оболочек. Клинические рекомендации. Минздрав России; 2025.

ниволумаб), таргетная терапия (вемурафениб, дабрафениб, иматиниб, кобиметиниб, ленватиниб, траметиниб), химиотерапия (дакарбазин, ломустин, мелфалан, темозоломид). В перечень препаратов вошли как таблетированные, так и инъекционные формы.

Сопутствующая терапия включала в себя: аналоги эритропоэтина, гемопоэтические факторы роста, опиоидные анальгетики, антидепрессанты, нейролептики, антиконвульсанты, гипотензивные, диуретики, антиаритмические, антикоагулянты, гипогликемические, гиполипидемические, антибиотики, противогрибковые средства, глюкокортикостероиды, нестероидные противовоспалительные средства, антигистаминные препараты, бронхолитики, ингибиторы протоновой помпы, антациды, гепатопротективные средства, препараты витаминов, пробиотики.

Среди препаратов для лечения других онкологических заболеваний были выделены 25 МНН, назначаемых для лечения рака предстательной железы, рака легкого, рака молочной железы, онкогематологических заболеваний и др., то есть такие пациенты имели сочетанную онкологическую патологию.

Показатели. Для детального анализа были выбраны только препараты, используемые непосредственно для лечения МК; для данных МНН анализировали по годам количество пациентов, количество отпущенных упаковок, суммарные затраты, среднее количество упаковок на 1 пациента и средние затраты на 1 пациента. Были проанализированы общие затраты на льготное лекарственное обеспечение пациентов с МК в амбулаторных условиях (с учетом затрат на сопутствующую терапию и лечение других онкологических заболеваний) и их структура для выбранных МНН. Дополнительно проводили анализ динамики количества пациентов, упаковок препаратов и суммарных затрат за трехлетний период.

Учитывая, что исследование основано на анализе сплошного массива данных (полная совокупность пациентов, соответствующих критериям, за указанный период), а не на выборочной совокупности, применение методов проверки статистических гипотез (таких как расчет *p*-value) не является корректным⁵. Оценка частоты и структуры льготного лекарственного обеспечения пациентов с МК проведена с использованием метода частотного анализа с рас-

четом абсолютных (*n*) и относительных показателей (%). Для описания возраста пациентов использовались медиана (*Me*) и диапазон (*min–max*) в связи с ожидаемой асимметрией распределения. Для анализа динамики затрат и объемов назначений рассчитывались цепные темпы роста. Полученные результаты обрабатывали с использованием пакета MS Excel 2019 (Microsoft, США).

РЕЗУЛЬТАТЫ

В ходе ретроспективного фармакоэпидемиологического анализа данных льготного лекарственного обеспечения на территории Московской области за период 2020–2022 гг. были рассмотрены данные 1522 пациентов (табл. 1).

Количество пациентов с МК с 2020 по 2022 гг. увеличилось на 14% (с 465 до 531 чел.) с постепенным изменением структуры: доля мужчин снизилась с 44,3% в 2020 г. до 39,9% в 2022 г. Медиана возраста пациентов составила 64 года.

Наиболее распространенными локализациями МК в 2020, 2021 и 2022 гг. были туловище (код МКБ-10 C43.5) – 34,0, 36,3 и 34,2% пациентов соответственно, а также нижняя конечность, включая область тазобедренного сустава, (код МКБ-10 C43.7) – 21,9, 20,7 и 21,5% соответственно. Выявлена относительная стабильность структуры пациентов с различными локализациями МК за указанный период, при этом наибольший рост был отмечен для локализации «верхняя конечность», включая область плечевого сустава, (код МКБ-10 C43.6) – увеличение с 10,3% в 2020 г. до 13,2% в 2022 г. Сохранялась довольно высокая доля случаев МК с неуточненной локализацией (код МКБ-10 C43.9) – 6,2% в 2020 г., 7,2% в 2021 г., 7,7% в 2022 г.

Лекарственную терапию по поводу основного заболевания получали 2/3 пациентов, их доля сохранялась на относительно стабильном уровне (66,5% в 2020 г., 64,4% в 2021 г., 66,7% в 2022 г.). В большинстве случаев остальные пациенты получали сопутствующую терапию.

Лекарственную терапию по поводу других злокачественных новообразований получали 5,2% пациентов в 2020 г., 5,7% в 2021 г. и 3,4% в 2022 г. К 2022 г. доля таких пациентов снизилась до 3,4%, что является положительной тенденцией.

Суммарные затраты на лекарственное обеспечение пациентов с МК в амбулаторных условиях составили в 2020 г. 407 572 185,32 руб., в 2021 г.

⁵ Strom BL, Kimmel SE, Hennessy S, eds. Pharmacoepidemiology. 6th ed. Wiley–Blackwell; 2019.

Таблица 1. Общая характеристика пациентов с меланомой кожи, получавших льготное лекарственное обеспечение на территории Московской области в период 2020–2022 гг.

Table 1. General profiles of cutaneous melanoma patients receiving subsidised medical provision in Moscow region in 2020–2022

Параметры <i>Parameters</i>		Период <i>Period</i>		
		2020	2021	2022
Количество пациентов, <i>n</i> <i>Number of patients, n</i>		465	526	531
Доля мужчин, <i>n</i> (%) <i>Ratio of men, n (%)</i>		206 (44,3)	228 (43,3)	212 (39,9)
Возраст (лет), <i>Me</i> (min-max) <i>Age (years), Me (min-max)</i>		64 (20–92)	64 (14–92)	64 (21–93)
Локализация меланомы кожи согласно коду МКБ-10, <i>n</i> (%) <i>ICD-10 code for cutaneous melanoma site, n (%)</i>	- C43	50 (10,8)	57 (10,8)	52 (9,8)
	- C43.0	8 (1,7)	11 (2,1)	5 (0,9)
	- C43.1	5 (1,1)	5 (1,0)	3 (0,6)
	- C43.2	4 (0,9)	4 (0,8)	5 (0,9)
	- C43.3	24 (5,1)	17 (3,2)	21 (4,0)
	- C43.4	18 (3,9)	25 (4,8)	17 (3,2)
	- C43.5	158 (34,0)	191 (36,3)	182 (34,2)
	- C43.6	48 (10,3)	51 (9,7)	70 (13,2)
	- C43.7	102 (21,9)	109 (20,7)	114 (21,5)
	- C43.8	19 (4,1)	18 (3,4)	21 (4,0)
	- C43.9	29 (6,2)	38 (7,2)	41 (7,7)
Доля пациентов, получавших лекарственную терапию по поводу меланомы кожи, <i>n</i> (%) <i>Ratio of patients receiving pharmacotherapy for cutaneous melanoma, n (%)</i>		309 (66,5)	339 (64,4)	354 (66,7)
Доля пациентов с диагнозом МКБ-10 C43.0–C43.9, получавших лекарственное лечение по поводу других злокачественных новообразований, <i>n</i> (%) <i>Ratio of patients diagnosed with ICD-10 C43.0–C43.9 and receiving pharmacotherapy for other oncological diseases, n (%)</i>		24 (5,2)	30 (5,7)	18 (3,4)

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

Примечание. МКБ-10 — Международная классификация болезней 10-го пересмотра.

Note. ICD-10, International Classification of Diseases, 10th revision.

511 702 874,08 руб., в 2022 г. 616 259 327,34 руб., то есть при увеличении количества пациентов на 14% затраты выросли в 1,5 раза. В структуре общих затрат на долю лекарственной терапии по поводу МК приходилось в среднем 98% на всем анализируемом периоде. Таким образом, на 1/3 пациентов с МК, получавших сопутствующую терапию, приходилось всего около 2% затрат. Подробные сведения о затратах в разрезе различных МНН представлены в *таблице 2*.

В отношении количества пациентов, получающих различные МНН, может наблюдаться отличие от данных, приведенных в *таблице 1*, так как в *таблице 2* приведены данные для конкретных МНН (суммарное количество пациентов в 2020 г. 541 чел., в 2021 г. 650 чел. и в 2022 г. 671 чел.). Это связано с тем, что один пациент мог получать несколько лекарственных препаратов в виде комбинации (например, дабрафениб+траметиниб, вемурафениб+кобиметиниб), и в течение 1 года схема терапии могла быть из-

менена по каким-либо причинам. Данный аспект не рассматривался в ходе настоящего исследования.

За период 2020–2022 гг. по количеству пациентов и отпущенных упаковок, а также по уровню затрат наибольшие значения были отмечены для следующих комбинаций лекарственных препаратов: дабрафениб+траметиниб и вемурафениб+кобиметиниб. Эту группу препаратов назначали ежегодно в среднем 85% всех пациентов, что составило почти 99% от всех затрат на льготное лекарственное обеспечение препаратами для лечения МК.

В 2020 г. наибольшее количество пациентов получало траметиниб (133 чел.), дабрафениб (131 чел.) и вемурафениб (93 чел.). Наибольшее количество упаковок на 1 пациента было отмечено для препаратов интерферон альфа 2a/2b — 19,2, затем дакарбазин и вемурафениб (16,0 и 15,5 соответственно); для препаратов дабрафениб и траметиниб значения были

Таблица 2. Анализ назначений лекарственных средств для терапии меланомы кожи в системе льготного лекарственного обеспечения пациентов на амбулаторном этапе на территории Московской области в период 2020–2022 гг.

Table 2. Analysis of drug prescriptions for cutaneous melanoma therapy in the subsidised drug provision system for outpatient care, Moscow region, 2020–2022

МНН INN	Период <i>Period</i>			Динамика 2020 vs 2022 (%) <i>Dynamics, 2020 vs 2022 (%)</i>
	2020	2021	2022	
Вемурафениб <i>Vemurafenib</i>				
Количество пациентов, <i>n</i> <i>Number of patients, n</i>	93	79	58	–38
Количество упаковок, <i>n</i> <i>Number of packages, n</i>	1445	1215	826	–43
Суммарные затраты, руб. <i>Total costs, rubles</i>	86 655 276,4	58 196 014,8	39 557 339,36	–54
Дабрафениб <i>Dabrafenib</i>				
Количество пациентов, <i>n</i> <i>Number of patients, n</i>	131	207	250	+91
Количество упаковок, <i>n</i> <i>Number of packages, n</i>	700	1134	1516	+117
Суммарные затраты, руб. <i>Total costs, rubles</i>	174 403 876,8	281 979 950,4	376 930 963,2	+116
Дакарбазин <i>Dacarbazine</i>				
Количество пациентов, <i>n</i> <i>Number of patients, n</i>	5	28	–	–
Количество упаковок, <i>n</i> <i>Number of packages, n</i>	80	603	–	–
Суммарные затраты, руб. <i>Total costs, rubles</i>	14 071,1	116 551,8	–	–
Иматиниб <i>Imatinib</i>				
Количество пациентов, <i>n</i> <i>Number of patients, n</i>	1	–	1	0
Количество упаковок, <i>n</i> <i>Number of packages, n</i>	4	0	2	–50
Суммарные затраты, руб. <i>Total costs, rubles</i>	6496,8	–	2798,4	–57
Интерферон альфа-2а/альфа-2b <i>Interferon alpha-2a/alpha-2b</i>				
Количество пациентов, <i>n</i> <i>Number of patients, n</i>	78	40	40	–49
Количество упаковок, <i>n</i> <i>Number of packages, n</i>	1494	329	352	–76
Суммарные затраты, руб. <i>Total costs, rubles</i>	1 337 350,28	334 843,80	341 608,33	–74
Кобиметиниб <i>Cobimetinib</i>				
Количество пациентов, <i>n</i> <i>Number of patients, n</i>	74	74	48	–35
Количество упаковок, <i>n</i> <i>Number of packages, n</i>	328	349	243	–26
Суммарные затраты, руб. <i>Total costs, rubles</i>	63 511 010,64	58 570 686,0	37 893 122,19	–40

Продолжение таблицы 2
 Table 2 (continued)

МНН INN	Период Period			Динамика 2020 vs 2022 (%) Dynamics, 2020 vs 2022 (%)
	2020	2021	2022	
Ленватиниб Lenvatinib				
Количество пациентов, n Number of patients, n	–	2	13	–
Количество упаковок, n Number of packages, n	–	10	69	–
Суммарные затраты, руб. Total costs, rubles	–	1 044 978,0	6 737 471,40	–
Ломустин Lomustine				
Количество пациентов, n Number of patients, n	2	1	2	0
Количество упаковок, n Number of packages, n	3	1	2	–33
Суммарные затраты, руб. Total costs, rubles	12 330,6	4 210,8	15 210,8	+23
Мелфалан Melphalan				
Количество пациентов, n Number of patients, n	–	6	–	–
Количество упаковок, n Number of packages, n	–	22	–	–
Суммарные затраты, руб. Total costs, rubles	–	69 514,50	–	–
Ниволумаб Nivolumab				
Количество пациентов, n Number of patients, n	8	–	–	–
Количество упаковок, n Number of packages, n	94	–	–	–
Суммарные затраты, руб. Total costs, rubles	6 446 449,24	–	–	–
Темозоломид Temozolomide				
Количество пациентов, n Number of patients, n	16	20	9	–44
Количество упаковок, n Number of packages, n	121	157	110	–9
Суммарные затраты, руб. Total costs, rubles	512 338,02	287 174,65	120 089,75	–77
Траметиниб Trametinib				
Количество пациентов, n Number of patients, n	133	193	250	+88
Количество упаковок, n Number of packages, n	680	1029	1538	+126
Суммарные затраты, руб. Total costs, rubles	67 789 489,38	99 940 750,14	148 942 688,40	+120

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

Примечание. МНН – международное непатентованное наименование; «–» – нет данных.

Note. INN, International Nonproprietary Name; –, not available.

близкими (5,3 и 5,1 соответственно). В 2021 г. дабрафениб получали 207 пациентов, траметиниб – 193 и вемурафениб – 79. Наибольшее количество упаковок на 1 пациента было отмече-

но для дакарбазина (21,5), вемурафениба (15,4) и интерферона альфа 2b (8,2). В 2022 г. сохранилось то же распределение МНН препаратов по количеству пациентов, что и в 2021 г., однако

увеличилось количество пациентов, получавших дабрафениб и траметиниб (+91 и +88% в 2020 г. и 2022 г. соответственно), тогда как количество пациентов, получавших вемурафениб и кобиметиниб, снизилось (–38 и –35% соответственно). В 2022 г. немного изменилось распределение, особенно в отношении препаратов химиотерапии, по показателю количества упаковок на одного пациента; так, наибольшее количество отмечено для вемурафениба (14,2), темозоломида (12,2) и интерферона альфа 2b (8,8).

Оценка динамики назначения препаратов выявила отсутствие пациентов, получающих дакарбазин в 2022 г., при наличии роста за предыдущий период (в 2021 г. увеличение в 5,6 раз по сравнению с 2020 г.). В целом доля пациентов, получающих препараты химиотерапии, была невысокой (4,3% в 2020 г., 8,5% в 2021 г. и 1,6% в 2022 г.) с общей тенденцией к уменьшению.

Начиная с 2021 г. отмечался рост количества пациентов, получающих левнатиниб, в 6,5 раза (с 2 до 13 пациентов).

В 2020 г. 8 пациентов получали препарат ниволумаб (среднее количество упаковок – 11,8, средний уровень затрат 805 806,16 руб. на 1 пациента). В 2021 и 2022 г. ниволумаб и другие препараты иммунотерапии (за исключением интерферона альфа 2a/2b) в амбулаторных условиях не назначались.

В динамике затраты на применение комбинации препаратов дабрафениб и траметиниб с 2020 до 2022 г. увеличились в 2 раза, тогда как затраты на обеспечение пациентов препаратами вемурафениб и кобиметиниб сопоставимо (в 2 раза) снизились. Наиболее высокий уровень средних затрат на 1 пациента среди ингибиторов протеинкиназы BRAF (человеческий ген (протоонкоген), который кодирует серин-треониновую протеинкиназу BRAF) у дабрафениба (1331 327,30 руб. в 2020 г., 1362 221,98 руб. в 2021 г. и 1 507 723,85 руб. в 2022 г.), разрыв с основным компаратором вемурафенибом в 2022 г. составил 2,2 раза. Для ингибиторов протеинкиназы MEK (внутриклеточная сигнальная молекула, протеинкиназа, также известная как MAPK/ERK-киназа) наблюдалась обратная ситуация: средний уровень затрат на 1 пациента был выше для препарата кобиметиниб (858 256,90 руб. в 2020 г., 791 495,62 руб. в 2021 г. и 789 440,05 руб. в 2022 г.), разрыв с траметинибом в 2022 г. составил 1,3 раза.

В отношении других препаратов при анализе общей динамики изменения суммарных затрат на различные МНН отметим, что за период

2020–2022 гг. наибольший рост был характерен для левнатиниба – в 6,4 раза, хотя препарат назначался только в 2021–2022 гг., при этом средний уровень затрат на 1 пациента остался практически без изменений. Помимо этого препарата увеличение уровня затрат отмечено только для ломустина – на 23% (с 12 330,60 руб. в 2020 г. до 15 210,80 руб. в 2022 г. при снижении до 4210,80 руб. в 2021 г.). Для остальных препаратов отмечалось снижение общего уровня затрат, самое высокое для темозоломида и интерферона альфа 2a/2b (–77 и –74% при сравнении 2020 г. с 2022 г.).

Рост уровня средних затрат на одного пациента был отмечен только для лекарственных препаратов ломустин, дабрафениб и траметиниб (на 23, 13 и 17% соответственно при сравнении 2020 и 2022 г.) без учета дакарбазина, который применялся только в 2020–2021 гг. Для всех остальных препаратов отмечалось снижение: от –1% для левнатиниба до –58% для темозоломида. В рамках оценки динамики для препаратов вемурафениб и кобиметиниб обращает на себя внимание, что для вемурафениба было характерно более значительное снижение средних затрат на одного пациента: –27 vs –8%.

ОБСУЖДЕНИЕ

В настоящее время специфическое лечение по поводу МК пациенты могут получать как в стационарных условиях (результаты данного анализа были опубликованы нами ранее [13]), так и в амбулаторных. В абсолютных значениях большее количество пациентов получает данный вид медицинской помощи в стационарных условиях с применением препаратов для иммунотерапии.

Согласно ранее опубликованным нами данным, количество пациентов с МК, проходивших стационарное лечение за период 2020–2022 гг., снизилось на 29% при снижении общих затрат на 34% [13], в то время как в амбулаторном сегменте наблюдалось увеличение количества пациентов, получавших лекарственную терапию, всего на 14% при росте уровня затрат в 1,5 раза.

Наблюдаемый рост применения таргетных препаратов на амбулаторном этапе оправдан с точки зрения клинической эффективности и безопасности, однако полученные данные об уровне затрат при использовании этих препаратов указывают на необходимость тщательной оценки критериев назначения и эффективности терапии в динамике. Ранее было отмечено, что при оказании специализированной медицинской помощи

в стационарных условиях в 2020 и 2021 гг. среди самых востребованных схем также были отмечены таргетные препараты, например комбинация дабрафениб+траметиниб с резким снижением частоты применения в 2022 г. (в 2,4 раза) [13]. В абсолютных значениях количество пациентов, получающих препараты ингибиторов протеинкиназ BRAF и MEK в стационарных и амбулаторных условиях, несопоставимо. С учетом лекарственной формы этой группы препаратов (таблетки) превалирование количества пациентов, получающих данный вид лекарственной терапии в амбулаторных условиях, выглядит рациональным подходом к оптимизации оказания медицинской помощи и снижению нагрузки на медицинские учреждения.

Разработка фармакоэкономически обоснованных принципов для назначения лекарственной терапии пациентам с МК на уровне Московской области в последующем может не только повысить доступность высокоэффективных и инновационных методов лечения для населения региона, но и будет способствовать рациональному использованию бюджетных средств.

В отечественной литературе встречаются единичные работы, посвященные анализу лекарственного обеспечения пациентов с МК на региональном уровне. Так, в работе О.В. Соколовой и соавт. [14] был проведен анализ экономических аспектов применения различных видов лекарственной терапии при поздних стадиях МК. Однако в данной работе рассматривался только стационарный этап с применением 2 МНН препаратов для химиотерапии и иммунотерапии — дакарбазина и пембролизумаба. В рамках работы И.К. Петрухиной и соавт. 2023 г. [15] были изучены особенности популяционного потребления всей группы противоопухолевых лекарственных препаратов L01 и L02 по анатомо-терапевтическо-химической классификации (АТХ), приобретаемых за счет личных средств граждан в розничном секторе фармацевтического рынка России. Важно отметить, что лекарственные препараты, которые используются только в терапии МК (дабрафениб, траметиниб, вемурафениб, кобиметиниб), не входят в топ-10 МНН, закупаемых за личные средства пациентов в Центральном федеральном округе, что указывает на хороший уровень доступа пациентов к льготному лекарственному обеспечению.

Исследование имеет ряд ограничений. Сокращение временного горизонта исследования (2020–2022 гг.) с периодом пандемии COVID-19, что могло оказать влияние на количество паци-

ентов с МК, получающих лекарственную терапию в амбулаторных условиях. Это могло оказать влияние в двух направлениях: как завысить количество пациентов, получающих лекарственную терапию в амбулаторных условиях, в связи с действующими на тот момент ограничительными мероприятиями, так и занижить по причине того, что часть пациентов могла иметь трудности с обращениями в медицинские организации. Для оценки количества пациентов, получающих лекарственную терапию по поводу МК, в будущем следует провести анализ с более длительным горизонтом, включающим как период пандемии COVID-19, так и вне ограничительных мероприятий.

Важным ограничением исследования является характер первичных данных, которые были получены в агрегированном виде, что не позволило провести регрессионный или стратифицированный анализ для оценки влияния клинических и демографических факторов (состояние пациентов, оценка по клиническим шкалам, сопутствующая патология и т.д.) на структуру назначений и затрат. Однако, учитывая репрезентативность данных на уровне всей популяции пациентов региона, полученные описательные результаты являются надежными и значимыми для принятия управленческих решений.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Фармакоэпидемиологический анализ лекарственной терапии у пациентов с МК в Московской области за 2020–2022 гг. выявил увеличение числа пациентов на 14% за 3 года с постепенным снижением доли мужчин. Среди пациентов 2/3 получали терапию непосредственно по поводу меланомы кожи. Проведенный фармакоэкономический анализ позволил выявить наиболее часто назначаемые лекарственные препараты пациентам с МК на амбулаторном этапе: комбинации препаратов дабрафениб+траметиниб и вемурафениб+кобиметиниб, на которые приходилось в среднем 85% всех пациентов и почти 99% от всех затрат. В динамике за 3 года наблюдался рост затрат вдвое на препараты дабрафениб и траметиниб при сопоставимом снижении в 2 раза затрат на вемурафениб и кобиметиниб.

Результаты работы могут быть использованы для оптимизации фармакотерапии данной группы онкологических пациентов на региональном уровне за счет внедрения в широкую практику оценки подходов к лечению не только с клинической, но и с фармакоэкономической точки зрения.

Литература / References

1. Жуковец А. Современные принципы и перспективы лечения меланомы кожи. *Онкологический журнал*. 2015;9(4):69–76. Zhukovets A. Modern principles and prospects of skin melanoma treatment. *Oncological Journal*. 2015;9(4):69–76 (In Russ.). EDN: WAHZGT
2. Харкевич ГЮ, Утяшев ИА, Орлова КВ, Демидов ЛВ. Лекарственная терапия метастатической меланомы кожи: что сделано и что предстоит сделать. *Эффективная фармакотерапия*. 2020;16(18):6–19. Kharkevich GYu, Utyashev IA, Orlova KV, Demidov LV. Drug therapy for metastatic skin melanoma: What has been done and what should be done. *Effective Pharmacotherapy*. 2020;16(18):6–19 (In Russ.). EDN: FVLNAD
3. Шаров СВ, Леонов МГ. Перспективы лекарственного лечения меланомы кожи. *Эффективная фармакотерапия*. 2018;(25):50–3. Sharov SV, Leonov MG. Prospects for melanoma of the skin drug treatment. *Effective Pharmacotherapy*. 2018;(25):50–3 (In Russ.). EDN: XZDGL
4. Arance A, de la Cruz-Merino L, Petrella TM, et al. Phase II LEAP-004 study of lenvatinib plus pembrolizumab for melanoma with confirmed progression on a programmed cell death protein-1 or programmed death ligand 1 inhibitor given as monotherapy or in combination. *J Clin Oncol*. 2023;41(1):75–85. <https://doi.org/10.1200/JCO.22.00221>
5. Lyrarakis G, Lontos M, Anastasopoulou A, et al. Immunotherapy after progression to double immunotherapy: Pembrolizumab and lenvatinib versus conventional chemotherapy for patients with metastatic melanoma after failure of PD-1/CTLA-4 inhibition. *Front Oncol*. 2024;14:1420879. <https://doi.org/10.3389/fonc.2024.1420879>
6. Rousset P, Nardin C, Maubec E, et al. Real-world outcomes of combined lenvatinib and anti-PD-1 in advanced melanoma: The Lenvamel study, a multicenter retrospective study of the French Group of Skin Cancers (Groupe de Cancérologie Cutanée). *Oncologist*. 2024;29(10):e1364–e1372. <https://doi.org/10.1093/oncolo/oyae145>
7. Ferrucci PF, Di Giacomo AM, Del Vecchio M, et al. KEYNOTE–022 part 3: a randomized, double-blind, phase 2 study of pembrolizumab, dabrafenib, and trametinib in BRAF-mutant melanoma. *J Immunother Cancer*. 2020;8(2):e001806. <https://doi.org/10.1136/jitc-2020-001806>
8. Боробова ЕА, Жеравин АА. Иммуноterapia меланомы. *Сибирский онкологический журнал*. 2017;16(4):65–75. Borobova EA, Zheravin AA. Immunotherapy for melanoma. *Siberian Journal of Oncology*. 2017;16(4):65–75 (In Russ.). <https://doi.org/10.21294/1814-4861-2017-16-4-65-75>
9. Fizazi K, Maillard A, Penel N, et al. LBA15_PR – A phase III trial of empiric chemotherapy with cisplatin and gemcitabine or systemic treatment tailored by molecular gene expression analysis in patients with carcinomas of an unknown primary (CUP) site (GEFCAPI 04). *Ann Oncol*. 2019;30(5S):v851. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdz394>
10. Полякова КИ, Холownia-Волоскова МЭ, Бяхов МЮ и др. Сравнительный анализ стоимости лекарственной терапии самых высокостратных онкологических заболеваний в городе Москве. *Злокачественные опухоли*. 2018;8(2):12–20. Poliakova KI, Holownia-Voloskova ME, Byakhov MYu, et al. Comparative analysis of cost of drug therapy of the most high-cost oncological diseases in Moscow. *Malignant Tumours*. 2018;8(2):12–20 (In Russ.). <https://doi.org/10.18027/2224-5057-2018-8-2-12-20>
11. Krysanova V, Poliakova K, Ermolaeva T, et al. Health and economic burden in direct costs of melanoma in Moscow for 2016–2017. *Eur J Clin Pharmacol*. 2019;75(S1):19–20. <https://doi.org/10.1007/s00228-019-02685-2>
12. Кокушкин КА, Журавлева МВ, Бяхов МЮ и др. Обзор фармакоэкономических исследований лечения меланомы за период 2017–2023 гг. *Южно-Российский журнал терапевтической практики*. 2023;4(3):36–44. Kokushkin KA, Zhuravleva MV, Byakhov MYu, et al. Review of pharmacoeconomic studies of melanoma treatment for the period 2018–2023. *South Russian Journal of Therapeutic Practice*. 2023;4(3):36–44 (In Russ.). <https://doi.org/10.21886/2712-8156-2023-4-3-36-44>
13. Кокушкин КА, Крысанова ВС, Макарова ЕВ и др. Анализ лекарственной терапии пациентов с метастатической меланомой кожи на примере Московской области. *Качественная клиническая практика*. 2025;(3):4–16. Kokushkin KA, Krysanova VS, Makarova EV, et al. Analysis of drug therapy for patients with metastatic melanoma of the skin using the example of the Moscow region. *Good Clinical Practice*. 2025;(3):4–16 (In Russ.). <https://doi.org/10.37489/2588-0519-2025-3-4-16>
14. Соколова ОВ, Моржухина ЕВ, Шах-Пароньянц ЮС, Алексеева КС. Анализ лекарственной терапии злокачественной меланомы кожи на региональном уровне. *Современная организация лекарственного обеспечения*. 2021;8(1):84–8. Sokolova OV, Morzhukhina EV, Shakh-Paronyants YuS, Alekseyeva KS. Analysis of treatment of malignant skin melanoma at the regional. *Modern Organization of Drug Supply*. 2021;8(1):84–8 (In Russ.). EDN: EXQQMJ
15. Петрухина ИК, Рязанова ТК, Гладунова ЕП и др. Реализация противоопухолевых лекарственных препаратов в розничном сегменте фармацевтического рынка Российской Федерации. *ФАРМАКОЭКОНОМИКА. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология*. 2023;16(4):619–29. Petrukhina IK, Ryazanova TK, Gladunova EP, et al. Sales of anti-tumor drugs in the retail segment of the Russian pharmaceutical market. *FARMAKOEKONOMIKA. Modern Pharmacoeconomics and Pharmacoepidemiology*. 2023;16(4):619–29 (In Russ.). <https://doi.org/10.17749/2070-4909/farmakoeconomika.2023.212>

Вклад авторов. Все авторы подтверждают соответствие своего авторства критериям ICMJE. Наибольший вклад распределен следующим образом: К.А. Кокушкин — концепция работы, анализ и интерпретация, результатов исследования, написание и редактирование текста рукописи; В.С. Крысанова — концепция работы, редактирование текста рукописи; Е.В. Макарова — сбор и анализ данных литературы; И.С. Крысанов — концепция работы, формулировка выводов; М.В. Журавлева — критический пересмотр и редактирование текста рукописи, утверждение окончательной версии рукописи для публикации; А.В. Снеговой — концепция работы, формулировка выводов.

Authors' contributions. All the authors confirm that they meet the ICMJE criteria for authorship. The most significant contributions were as follows. Konstantin A. Kokushkin conceptualised the study, analysed and interpreted the results, drafted and edited the manuscript text. Vera S. Krysanova conceptualised the study and edited the manuscript text. Ekaterina V. Makarova collected and analysed literature data. Ivan S. Krysanov conceptualised the study and prepared the conclusions. Marina V. Zhuravleva critically revised, edited the manuscript, and approved the final manuscript. Anton V. Snegovoy conceptualised the study and formulated the conclusions.

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

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

ОБ АВТОРАХ / AUTHORS

Кокушкин Константин Александрович

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6758-2389>

Крысанова Вера Сергеевна

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0547-2088>

Макарова Екатерина Владимировна, канд. мед. наук

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3767-8475>

Крысанов Иван Сергеевич, канд. фарм. наук, доцент

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3541-1120>

Журавлева Марина Владимировна, д-р мед. наук, профессор

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9198-8661>

Снеговой Антон Владимирович, д-р мед. наук, профессор

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0170-5681>

Konstantin A. Kokushkin

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6758-2389>

Vera S. Krysanova

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0547-2088>

Ekaterina V. Makarova, Cand. Sci. (Med.)

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3767-8475>

Ivan S. Krysanov, Cand. Sci. (Pharm.), Associate Professor

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3541-1120>

Marina V. Zhuravleva, Dr. Sci. (Med.), Professor

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9198-8661>

Anton V. Snegovoy, Dr. Sci. (Med.), Professor

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0170-5681>

Поступила 18.08.2025

После доработки 03.10.2025

Принята к публикации 22.10.2025

Online first 23.10.2025

Received 18 August 2025

Revised 3 October 2025

Accepted 22 October 2025

Online first 23 October 2025

Благодарности рецензентам

Acknowledgments to Our Reviewers

Выражаем искреннюю признательность рецензентам, которые оказали неоценимую помощь при подготовке выпусков журнала «Безопасность и риск фармакотерапии».

В 2025 г. объективную оценку и рекомендации авторам поступивших в редакцию рукописей дали:

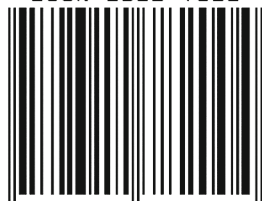
Авакян Георгий Гагикович (Москва)
Афанасьева Татьяна Гавриловна (Воронеж)
Барсуков Антон Владимирович (Санкт-Петербург)
Батищева Галина Александровна (Москва)
Бирюкова Елена Валерьевна (Москва)
Букатина Татьяна Михайловна (Москва)
Бурашникова Ирина Сергеевна (Казань)
Вековищева Ольга Юрьевна (Санкт-Петербург)
Вельц Наталья Юрьевна (Москва)
Вербицкая Елена Владимировна (Санкт-Петербург)
Власов Павел Николаевич (Москва)
Власова Анна Викторовна (Москва)
Волкова Светлана Юрьевна (Тюмень)
Воробьева Надежда Александровна (Архангельск)
Ганцгорн Елена Владимировна (Ростов-на-Дону)
Гиляревский Сергей Руджерович (Москва)
Горелов Кирилл Витальевич (Москва)
Гравель Ирина Валерьевна (Москва)
Данилов Андрей Игоревич (Смоленск)
Дашян Гарик Альбертович (Санкт-Петербург)
Даудова Аделя Джигангировна (Астрахань)
Демко Ирина Владимировна (Красноярск)
Джупарова Ирина Алексеевна (Новосибирск)
Донцов Виталий Иванович (Москва)
Дудинская Екатерина Наильевна (Москва)
Егорова Елена Александровна (Симферополь)
Егорова Светлана Николаевна (Казань)
Епанчинцева Елена Александровна (Новосибирск)
Еремина Наталья Вахитовна (Москва)
Журавлева Евгения Олеговна (Москва)
Жучкова Светлана Михайловна (Чебоксары)

Каменева Татьяна Рудольфовна (Москва)
Кирилов Олег Олегович (Астахань)
Клементьева Ольга Евгеньевна (Москва)
Кочетков Алексей Иванович (Москва)
Крашенинников Анатолий Евгеньевич (Москва)
Крышень Кирилл Леонидович (Ленинградская обл.)
Лазарева Наталья Борисовна (Москва)
Ларина Вера Николаевна (Москва)
Лычева Наталья Александровна (Москва)
Матвеев Александр Васильевич (Москва)
Орлова Екатерина Алексеевна (Астахань)
Попова Ольга Сергеевна (Санкт-Петербург)
Потанина Ольга Георгиевна (Москва)
Прудникова Екатерина Валерьевна (Санкт-Петербург)
Пустотина Ольга Анатольевна (Москва)
Реброва Ольга Юрьевна (Москва)
Рождественский Дмитрий Анатольевич (Москва)
Романов Борис Константинович (Москва)
Руженцова Татьяна Александровна (Москва)
Рукавишников Григорий Викторович (Санкт-Петербург)
Саютина Елена Витальевна (Москва)
Сеткина Светлана Борисовна (Санкт-Петербург)
Смирнова Людмила Андреевна (Волгоград)
Соловьёв Илья Андреевич (Сыктывкар)
Сосин Дмитрий Николаевич (Москва)
Султанова Кира Тимуровна (Ленинградская обл.)
Тищенко Виктория Константиновна (Обнинск)
Туркина Анна Григорьевна (Москва)
Штань Мария Сергеевна (Чита)
Щепилина Екатерина Сергеевна (Челябинск)



БЕЗОПАСНОСТЬ И РИСК
ФАРМАКОТЕРАПИИ

ISSN 2312-7821



9 772312 782004