

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

БЕЗОПАСНОСТЬ И РИСК ФАРМАКОТЕРАПИИ

Safety and Risk of Pharmacotherapy



ГЛАВНАЯ ТЕМА

Эволюция фармаконадзора: интеграция новых источников данных, популяционных исследований и предиктивных технологий



TOM
VOL. 14

№
NO. 1

2026



*Испытание препарата — очень сложная вещь...
Прежде всего, большую группу больных надо
лишить всякого иного лечения, иначе опыт
ничего не докажет. Затем медицинский
персонал. Ну и, разумеется, деньги —
те самые народные средства.*

Л. Жуховицкий, «Остановиться, оглянуться...», 1968 г.

Новый номер нашего журнала посвящен эволюции фармаконадзора, его развитию и многообразию форм. Тема эта при всей ее академической строгости имеет драматические корни.

В этой связи не могу не вспомнить книгу Леонида Жуховицкого «Остановиться, оглянуться...». Ее герой, журналист, обладающий властью печатного слова, в 60-е годы XX в. с горечью размышляет: «Мы дилетанты, полузнайки, мы лишь около чужих дел... Ну а вы, профессиональные медики, — если не ошибаюсь, это вы за три тысячелетия так и не разобрались в сотне болезней...». В этом

горьком упреке — узнаваемый портрет эпохи, когда врачебная интуиция заменяла отсутствующие стандарты доказательной медицины. Это было время, когда профессионал мог позволить себе роскошь не оглядываться на последствия, полагаясь на авторитет и субъективный опыт.

Но цена такой самоуверенности в конечном итоге оказалась чудовищной. Отсутствие системы, отсутствие правил игры, отсутствие обязанности «остановиться и оглянуться» привело к трагедии, ставшей отправной точкой современного фармаконадзора, — талидомидной катастрофе. К сожалению, этот пример не единичен. Отравление детей этиленгликолем вместо полиэтиленгликоля в составе детских сиропов привело к массовым отравлениям в XX–XXI вв. как минимум трижды.

Трагедии заставили мир создать то, что мы сегодня называем фармаконадзором. Стало ясно: регистрация лекарственного препарата — не «индულгенция» на вечное применение, а лишь разрешение продолжать его пожизненное изучение в реальной клинической практике. Именно тогда появились первые «желтые карты» — прообраз современной системы спонтанных сообщений.

Сегодня мы говорим о новых источниках данных для фармаконадзора, популяционных исследованиях и предиктивных технологиях. Мы переходим от реактивной модели (фиксация уже случившейся трагедии) к проактивной, прогностической. Мы учимся не только оглядываться на прошлое, но и предвидеть будущее.

Данный выпуск журнала посвящен тому, как из горького опыта врачебной самоуверенности родилась стройная наука, призванная ответить на вызов Л. Жуховицкого: да, мы не всеведущи, но мы научились задавать правильные вопросы и создали систему фармаконадзора, которая не позволяет нам останавливаться на полпути.

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, РНЦХ им. ак. Б.В. Петровского (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

50 экз. Цена свободная

Подписано в печать

27.03.2026

Дата выхода в свет

12.04.2026

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, Russian Science Citation Index (RSCI), 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 предоставления размещены на сайте www.risksafety.ru.

Плата за публикацию статьи и рецензирование рукописи не взимается.

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

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

На обложке лицензированное изображение фото-банка ООО «Фотодженика»

<https://photogenica.ru/zoom/PHX134259998/>

© Составление, оформление. ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России, 2026

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 Scientific Center of Surgery named after academician B.V. Petrovsky

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

50 copies. Free of charge

Passed for printing

27.03.2026

Date of publication

12.04.2026

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 Science Citation Index (RSCI), 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 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/PHX134259998/>

© Compilation, design. Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products, 2026

ГЛАВНАЯ ТЕМА:
ЭВОЛЮЦИЯ ФАРМАКОНАДЗОРА:
ИНТЕГРАЦИЯ НОВЫХ ИСТОЧНИКОВ ДАННЫХ,
ПОПУЛЯЦИОННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ
И ПРЕДИКТИВНЫХ ТЕХНОЛОГИЙ

Открытые базы данных нежелательных реакций: применение для оценки безопасности разрабатываемых лекарственных средств (обзор)
Савосина П.И., Пороиков В.В., Дружиловский Д.С.

Репортер vs держатель регистрационного удостоверения в оценке серьезности нежелательных реакций препаратов инсулина: ретроспективный анализ
Ильенков А.А., Филиппова А.В., Туев И.К., Драй Р.В., Ланцова Е.В.

Социальная сеть «ВКонтакте» как источник данных для фармаконадзора: возможность использования держателем регистрационного удостоверения
Нежурина Е.К., Мильчаков К.С., Абрамова А.А.

Осведомленность о фармаконадзоре и изъятии ранитидина из обращения среди сотрудников ливийских частных аптек (г. Гарьян): поперечное исследование (полный текст на английском языке)
Абид А.А., Абусакен А.М., Абд Альвафи Ф.М., Акеф Х.М., Артаиль М.А., Абуабдулла Р.М.

Мультиомические технологии в прогнозировании нейротоксичности ламотриджина: современные возможности (обзор)
Шнайдер Н.А., Бадер В.В., Насырова Р.Ф., Киссин М.Я.

Безопасность первой и второй линий химиотерапии метастатического трижды негативного рака молочной железы: ретроспективное исследование
Шаталова О.В., Ганичева Л.М., Борискина М.А.

Гонадотропин-рилизинг-гормон и органы мочевыделительной системы: анализ противоречивых данных исследований эффективности и безопасности (обзор)
Майборodin И.В., Шеплев Б.В., Черноморцева Е.С., Федина И.Ю., Майбородина В.И.

Лечебно-профилактические препараты бактериофагов: эффективность, безопасность, международный опыт регулирования (обзор)
Казakov Р.Е., Сереброва С.Ю., Есакова Е.Ю., Журавлева М.В., Прокофьев А.Б.

Ласмидитан – первый и единственный представитель нового класса нейроактивных антимигренозных препаратов: обзор
Мазеркина И.А., Аляутдин Р.Н.

Хроническая обструктивная болезнь легких: экономическое бремя в России и других европейских странах (обзор)
Розанова Г.С., Завиткевич Г.И., Бонцевич Р.А., Максимов М.Л.

MAIN TOPIC:
EVOLUTION OF PHARMACOVIGILANCE:
INTEGRATING NEW DATA SOURCES,
POPULATION STUDIES AND PREDICTIVE
TECHNOLOGIES

6 Open-Access Adverse Drug Reaction Databases: Applicability for Safety Assessment of the Developed Drugs (Review)
Savosina P.I., Poroikov V.V., Druzhilovskiy D.S.

20 Reporter vs Marketing Authorization Holder in Seriousness Assessment of Adverse Drug Reactions for Insulin Preparations: A Retrospective Analysis
Ilyenkov A.A., Philippova A.V., Tuev I.K., Draï R.V., Lantsova E.V.

33 VKontakte Social Network as a Data Source for Pharmacovigilance: Applicability for Marketing Authorization Holders
Nezhurina E.K., Milchakov K.S., Abramova A.A.

44 Pharmacovigilance and Ranitidine Withdrawal Awareness among Libyan Private Pharmacies (Gharyan): A Cross-Sectional Study
Abeed A.A., Abousaken A.M., Abd alwafy F.M., Akef K.M., Artail M.A., Aboabdulla R.M.

51 Multi-Omics in Predicting Lamotrigine Neurotoxicity: Current Opportunities (Review)
Shnyder N.A., Bader V.V., Nasyrova R.F., Kissin M.Ya.

66 Safety of the First- and Second-Line Metastatic Triple-Negative Breast Cancer Chemotherapy: A Retrospective Study
Shatalova O.V., Ganicheva L.M., Boriskina M.A.

78 Gonadotropin-Releasing Hormone and the Urinary System: Analyzing Contradictory Findings of Efficacy and Safety Studies (Review)
Maiborodin I.V., Sheplev B.V., Chernomortseva E.S., Fedina I.Yu., Maiborodina V.I.

90 Therapeutic and Prophylactic Bacteriophage Preparations: Efficacy, Safety, and International Regulatory Experience (Review)
Kazakov R.E., Serebrova S.Yu., Esakova E.Yu., Zhuravleva M.V., Prokofiev A.B.

101 Lasmiditan as the First and Only Representative of a New Class of Neuroactive Anti-Migraine Medications: A Review
Mazerkina I.A., Alyautdin R.N.

109 Chronic Obstructive Pulmonary Disease: Economic Burden in Russia and European Countries (Review)
Rozanova G.S., Zavitkevich G.I., Bontsevich R.A., Maximov M.L.

УДК 615.065

<https://doi.org/10.30895/2312-7821-2025-535>

Обзор | Review



Открытые базы данных нежелательных реакций: применение для оценки безопасности разрабатываемых лекарственных средств (обзор)

П.И. Савосина , В.В. Поройков , Д.С. Дружиловский

Федеральное государственное бюджетное научное учреждение
«Научно-исследовательский институт биомедицинской химии имени В.Н. Ореховича»,
Погодинская ул., д. 10, стр. 8, Москва, 119121, Российская Федерация

✉ Савосина Полина Игоревна polina.savosina@ibmc.msk.ru

РЕЗЮМЕ

ВВЕДЕНИЕ. Важным этапом разработки лекарственных средств является оценка информации о безопасности уже зарегистрированных лекарственных препаратов (ЛП). Регуляторными органами и отдельными исследовательскими группами созданы и поддерживаются базы данных (БД) нежелательных реакций (НР) при применении ЛП. Сведения, агрегированные в таких БД, могут использоваться для создания справочных и обучающих наборов данных для экспериментальных и *in silico* исследований. Упростить выбор БД, релевантных для целей конкретного исследования, позволит предварительная оценка и систематизация представленной в них информации.

ЦЕЛЬ. Оценка возможности применения открытых баз данных для исследования безопасности лекарственных средств.

ОБСУЖДЕНИЕ. Изучены 11 БД с открытым доступом, содержащих сведения о НР ЛП: FAERS, DAEN, MedEffect Canada, EudraVigilance, VigiBase, SIDER, MetaADEDB, ADReCS-Target, T-ARDIS, OnSIDES, WWAD. Различия БД обусловлены прежде всего используемыми источниками информации: спонтанные сообщения (FAERS, DAEN, MedEffect Canada, EudraVigilance, VigiBase), инструкции по медицинскому применению ЛП и официальные документы (SIDER, OnSIDES, WWAD), научные публикации (ADReCS-Target) и другие открытые веб-ресурсы (MetaADEDB, T-ARDIS). Все рассмотренные БД могут быть использованы для информационной поддержки и анализа профиля безопасности ЛП. При проведении доклинических исследований, в частности для создания используемых в *in silico* методах обучающих выборок, полезны SIDER, MetaADEDB, ADReCS-Target, OnSIDES и WWAD. Генерация гипотез о возможных механизмах возникновения НР, поиск новых направлений репозиционирования ЛП могут быть осуществлены с помощью ADReCS-Target, WWAD и T-ARDIS благодаря представленной в них дополнительной информации о фармацевтических субстанциях и молекулярных мишенях. Использование методов автоматизированного анализа текстов без тщательной последующей ручной проверки при построении БД, таких как ADReCS-Target, T-ARDIS, OnSIDES и MetaADEDB, ограничивает их применение для задач, требующих высокой степени достоверности анализируемой информации.

ВЫВОДЫ. Рассмотренные БД НР могут служить ценным инструментом для решения широкого круга медико-биологических задач. При выборе БД, релевантной для конкретного исследования, необходимо учитывать принципы, лежащие в основе ее создания, поскольку различия в источниках и методах аннотирования могут влиять на достоверность результатов.

Ключевые слова: нежелательные реакции; безопасность лекарственных средств; фармаконадзор; базы данных; активные фармацевтические субстанции; исследования *in silico*; доклинические исследования; описательный обзор

Для цитирования: Савосина П.И., Пороиков В.В., Дружиловский Д.С. Открытые базы данных нежелательных реакций: применение для оценки безопасности разрабатываемых лекарственных средств (обзор). *Безопасность и риск фармакотерапии*. 2026;14(1):6–19. <https://doi.org/10.30895/2312-7821-2025-535>

Финансирование. Работа выполнена при финансовой поддержке Российского научного фонда (проект № 25-25-00106).

Потенциальный конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Open-Access Adverse Drug Reaction Databases: Applicability for Safety Assessment of the Developed Drugs (Review)

Polina I. Savosina , Vladimir V. Poroikov , Dmitry S. Druzhilovskiy 

Institute of Biomedical Chemistry,
10/8, Pogodinskaya St., Moscow 119121, Russian Federation

✉ Polina I. Savosina polina.savosina@ibmc.msk.ru

ABSTRACT

INTRODUCTION. Evaluating safety data on already registered drugs is an important stage in medicine development. Databases (DBs) of adverse drug reactions (ADRs) have been created and maintained by regulatory authorities and individual research groups. The data aggregated in such DBs can help create reference and training datasets for experimental and *in silico* studies. A preliminary assessment and systematisation of information from these databases can facilitate the selection of DBs relevant to a specific study.

AIM. This study aimed to assess applicability of public ADR databases for safety studies of medicinal products.

DISCUSSION. Eleven public DBs that provide information on ADRs of approved drugs were studied: FAERS, DAEN, MedEffect Canada, EudraVigilance, Vigibase, SIDER, MetaADEDB, ADReCS-Target, T-ARDIS, OnSIDES, and WWAD. The differences between these databases are primarily due to the variety of sources they use: spontaneous reports (FAERS, DAEN, MEDEFFECT, EudraVigilance, Vigibase), patient information leaflets and other official documents (SIDER, OnSIDES, WWAD), scientific publications (ADReCS-Target), and other open-access web resources (MetaADEDB, T-ARDIS). All the reviewed databases can be used for informational support and analysis of drug safety profiles. SIDER, MetaADEDB, ADReCS-Target, OnSIDES, and WWAD are useful in preclinical studies, particularly while developing training sets for *in silico* methods. Hypotheses for possible ADR mechanisms and search for new drug repurposing vectors can be arranged using ADReCS-Target, WWAD, and T-ARDIS, since these DBs provide additional data on active pharmaceutical substances or target molecules. Using computer-aided methods without thorough hands-on search in the DBs such as ADReCS-Target, T-ARDIS, OnSIDES, and MetaADEDB, limits their applicability in tasks requiring accurately analysed information.

CONCLUSIONS. The DBs reviewed can serve as a valuable tool for addressing a wide range of biomedical issues. To select a DB relevant for a specific study, it is important to consider the underlying principles, since varying sources and annotation methods can affect the reliability of results.

Keywords: adverse drug reactions; drug safety; pharmacovigilance; databases; active pharmaceutical substances; *in silico* studies; preclinical studies; narrative review

For citation: Savosina P.I., Poroikov V.V., Druzhilovskiy D.S. Open-access adverse drug reaction databases: Applicability for safety assessment of the developed drugs (review). *Safety and Risk of Pharmacotherapy*. 2026;14(1):6–19. <https://doi.org/10.30895/2312-7821-2025-535>

Funding. This study was supported by the Russian Science Foundation, grant No. 25-25-00106.

Disclosure. The authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Нежелательные реакции (НР) являются одной из наиболее значимых проблем применения лекарственных препаратов (ЛП), поскольку увеличивают нагрузку на систему здравоохранения, создавая риски для участников системы обращения лекарственных средств [1, 2]. Для снижения вероятности возникновения непредвиденных НР при клиническом применении ЛП широкое распространение получили методы *in silico*, которые позволяют на этапе доклинической оценки разрабатываемых активных фармацевтических субстанций (АФС) исключить наиболее опасные соединения и приоритизировать вещества для дальнейшего изучения [3].

Для доклинической оценки вероятности развития НР и корректной экстраполяции данных на новые малоизученные фармакологические вещества необходимо наличие хорошо аннотированной выборки достоверных данных о неблагоприятных эффектах известных ЛП [3]. Эту информацию рекомендовано использовать для выбора и планирования экспериментальных исследований фармакологической безопасности новых АФС¹. Кроме того, эти данные могут быть использованы для выбора референтных препаратов при проведении исследований *in vitro* и *in vivo* [4], а при *in silico* анализе они являются основой обучающих и референтных выборок данных [5].

В настоящее время в сети Интернет в открытом доступе представлено большое количество баз данных (БД), содержащих информацию о НР, выявленных при применении существующих ЛП [6–8]. Однако каждый из ресурсов создавался для решения определенных задач; представленные в нем данные могут содержать устаревшую, неполную, иногда недостоверную информацию, а доступ к некоторым БД со временем может быть закрыт. Проведение сравнительного анализа доступных ресурсов позволит упростить поиск и выбор БД, оптимальных для решения как общих, так и специализированных задач, связанных с разработкой и контролем безопасности АФС.

Цель работы — оценка возможности применения открытых баз данных для исследования безопасности лекарственных средств.

Первичный отбор веб-ресурсов для проведения анализа осуществлен с помощью каталога Database Commons², созданного Китайским национальным центром биоинформатики. Для каждой БД, присутствующей в этом каталоге, предоставлен перечень ключевых слов, которые определяют сами авторы при внесении информации о своем ресурсе в Database Commons. При проведении поиска существует возможность выбора необходимого термина из обобщенного списка таких ключевых слов. Для поиска БД НР использованы следующие ключевые слова, представленные в обобщенном списке: «adverse drug reactions», «adverse drug reaction» и «adverse drug events». Также была проанализирована коллекция БД «Drug and Drug Design» журнала Nucleic Acids Research³. Ресурсы с информацией о НР были выделены на основе представленного описания. Дополнительный поиск веб-ресурсов, а также доступных онлайн БД фармаконадзора проводили с помощью поисковых систем Google и Yandex по запросам «adverse drug reactions database», «adverse drug events», «database of spontaneous report» и «pharmacovigilance databases». В окончательный перечень БД для рассмотрения были включены только ресурсы, доступные пользователям из России и агрегирующие информацию о НР и АФС из онлайн-ресурсов различной направленности.

В результате для анализа отобрано 11 веб-ресурсов (табл. 1). БД спонтанных сообщений были объединены в одну категорию по причине сходства агрегируемой в них информации и способа ее представления.

ОСНОВНАЯ ЧАСТЬ

Базы данных спонтанных сообщений

Наиболее авторитетными национальными БД, агрегирующими данные пострегистрационного фармаконадзора, являются: FAERS (FDA Adverse Event Reporting System)⁴ регуляторного органа США; DAEN (Database of Adverse Event Notifications)⁵ Медицинского агентства Австралии; MedEffect Canada⁶ регуляторного органа Канады. Международные БД объединяют информацию

¹ Рекомендация Коллегии ЕЭК от 27.10.2020 № 18 «О Руководстве по исследованию фармакологической безопасности лекарственных препаратов для медицинского применения».

² <https://ngdc.cncb.ac.cn/databasecommons/>

³ <https://www.oxfordjournals.org/nar/database/cap/>

⁴ <https://open.fda.gov/data/faers/>

⁵ <https://daen.tga.gov.au/medicines-search/>

⁶ <https://www.canada.ca/en/health-canada/services/drugs-health-products/medeffect-canada.html>

Таблица 1. Базы данных нежелательных реакций с открытым доступом

Table 1. Open-access databases on adverse reactions

База данных <i>Database</i>	Год создания <i>Created in</i>	Последнее обновление <i>Last update</i>	Страна <i>Country</i>
Базы данных спонтанных сообщений <i>Spontaneous report databases</i>			
FAERS (FDA Adverse Event Reporting System)	1997	2025	США / <i>United States</i>
DAEN (Database of Adverse Event Notifications)	2013	2025	Австралия / <i>Australia</i>
MedEffect Canada	2005	2025	Канада / <i>Canada</i>
EudraVigilance (European Union Drug Regulating Authorities Pharmacovigilance)	2001	2025	Европейский союз / <i>European Union</i>
VigiBase	1978	2025	Международный проект / <i>International project</i>
Базы данных, созданные научными группами <i>Databases created by research groups</i>			
SIDER (Side Effect Resource)	2010	2015	Германия / <i>Germany</i>
MetaADEDB	2013	2021	Китай / <i>China</i>
ADReCS-Target (Adverse Drug Reaction Classification System-Target Profile)	2017	2017	Китай / <i>China</i>
T-ARDIS (Target-Adverse Reaction Database Integrated Search)	2021	2021	Испания / <i>Spain</i>
OnSIDES (ON-label SIDE effectS resource)	2022	2025	США / <i>United States</i>
WWAD (World Wide Approved Drugs)	2024	2025	Россия / <i>Russia</i>

Таблица составлена авторами / The table was prepared by the authors

спонтанных сообщений из многих стран: в Европейском союзе используется EudraVigilance⁷, государства — члены программы Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) по международному мониторингу лекарственных средств направляют сведения в VigiBase⁸. В Российской Федерации на настоящий момент отсутствуют открытые веб-ресурсы, предоставляющие доступ к спонтанным сообщениям. Созданная недавно единая информационная БД по выявленным НР стран Евразийского экономического союза⁹ по состоянию на 11.11.2025 не содержит записей.

В БД пострегистрационного фармаконадзора представлен разный объем информации. Для их наполнения используются данные, поступающие от различных участников системы обращения лекарственных средств. Однако основной целью всех ресурсов такого типа является сбор, обработка и анализ данных о НР, поступающих в виде спонтанных сообщений, для выявления ранее неизвестной потенциальной причинно-следственной связи между ЛП и нежелательным явлением [9, 10]. Также эти БД могут служить источником информации

для анализа профиля безопасности фармакотерапевтических групп и конкретных АФС [11–13], построения гипотезы о механизме возникновения различных НР [14], репозиционирования лекарственных средств [15], создания обучающих выборок данных для *in silico* прогностических моделей [16, 17] и для других целей.

Базы данные, созданные научными группами

SIDER

SIDER¹⁰ (Side Effect Resource) — это БД, разработанная в Европейской молекулярно-биологической лаборатории [18]. Несмотря на то что обновление этого ресурса было приостановлено еще в 2015 г., его рассмотрение в данном обзоре необходимо, поскольку это наиболее цитируемая по данным каталога Database Commons БД НР для исследований *in silico* как в зарубежном, так и в российском научном сообществе.

Основным источником информации для SIDER были инструкции по медицинскому применению (ИМП) ЛП, предназначенные для специалистов здравоохранения и публикуемые после

⁷ <https://www.adrreports.eu/en/index.html>

⁸ <https://who-umc.org/vigibase-search-services/about-vigibase/>

⁹ <https://pharma.eaeunion.org/pharma/registers/29/ru/register>

¹⁰ <https://sideeffects.embl.de>

одобрения препарата регуляторным органом США. Обработку этих документов осуществляли с помощью различных инструментов автоматизированного анализа текстов. Для стандартизации терминологии HP в первых версиях SIDER использовался словарь COSTART (Coding Symbols for a Thesaurus of Adverse Reaction Terms) [19], замененный в последующих версиях на медицинский словарь для регуляторной деятельности MedDRA (Medical Dictionary for Regulatory Activities)¹¹, разработанный под эгидой Международной конференции по гармонизации технических требований к фармацевтическим продуктам для использования у человека [20]. Наименования АФС стандартизованы в соответствии с анатомо-терапевтическо-химической (АТХ) классификацией, коды которой также представлены в БД.

Последняя версия SIDER (4.1)¹² содержит сведения о 1430 АФС и 5868 HP. По сравнению с первой версией перечень источников информации был расширен, включены данные общих характеристик лекарственного препарата (ОХЛП) и монографий на ЛП, публикуемых регуляторными органами Канады, Австралии, Великобритании и Европейского союза. Для каждой HP авторы добавили информацию о частоте возникновения, извлеченную из того же обработанного документа, что и термин HP [18]. Информация дополнена ссылками на БД химических соединений PubChem¹³ и известных и прогнозируемых взаимодействий между химическими веществами и белками STITCH¹⁴.

SIDER используется в различных областях медико-биологических исследований, например для построения гипотез о механизмах возникновения HP [21], отбора лекарственных соединений при проведении *in vitro* экспериментов [22], создания *in silico* моделей прогноза вероятности возникновения HP [23].

OnSIDES

OnSIDES (ON-label SIDE effectS resource)¹⁵ — созданная группой исследователей из Колум-

бийского университета США база данных HP, информация о которых извлечена из официальных документов медицинских ведомств с использованием алгоритмов автоматизированного анализа текстов [24]. Источниками данных о HP явились ИМП и ОХЛП, опубликованные регуляторными органами Японии, Великобритании, Европейского союза или представленные на сайте Национальной медицинской библиотеки США DailyMed¹⁶. Для извлечения терминов HP авторы использовали подход, основанный на применении большой языковой модели PubMedBERT. Стандартизация наименований лекарственных средств была выполнена с помощью словаря RxNorm, HP — предпочтительных терминов MedDRA.

Текущая версия (v3.1.0) содержит информацию для 1955 АФС и 4618 терминов HP. Дополнительно указано торговое наименование ЛП, ссылка на источник данных и раздел официального документа, из которого была извлечена указанная информация.

Основными направлениями применения OnSIDES являются создание обучающих выборок для компьютерного прогноза HP с целью оценки характеристик новых фармакологических веществ, а также поиск новых терапевтических мишеней или показаний к применению для известных ЛП [24]. Информация об OnSIDES впервые была опубликована в 2024 г.¹⁷ Вероятно, по этой причине на текущий момент не удалось найти и оценить результаты применения OnSIDES в научных публикациях.

Этой же группой исследователей был собран набор данных под названием OffSIDES¹⁸, который содержит сведения о HP, представленных в FAERS и MedEffect Canada [25]. OffSIDES представляет собой агрегацию сведений из национальных БД фармаконадзора, поэтому не рассматривался в данной публикации. В то же время необходимо отметить, что этот набор данных использован при создании других веб-ресурсов, например MetaADEDB [26] и T-ARDIS [27], а его основное направление использования совпадает с OnSIDES [25].

¹¹ <https://www.meddra.org/>

¹² <https://sideeffects.embl.de/download>

¹³ <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/>

¹⁴ <https://stitch.embl.de/>

¹⁵ <https://onsidesdb.org>

¹⁶ <https://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/>

¹⁷ Tanaka H, Chen HY, Belloni P, et al. OnSIDES (ON-label SIDE effectS resource) Database: Extracting adverse drug events from drug labels using natural language processing models. [Preprint]. Posted 24.03.2024. medRxiv. 24304724. <https://doi.org/10.1101/2024.03.22.24304724>

¹⁸ <https://nsides.io>

MetaADEDB

MetaADEDB¹⁹ — онлайн БД, в которой агрегирована комплексная информация о НР. Веб-ресурс разработан и поддерживается группой исследователей из Восточно-Китайского университета науки и технологий [26]. В первой версии MetaADEDB были собраны данные из других открытых источников: БД SIDER, набора данных OffSIDES и веб-ресурса Comparative Toxicogenomics Database²⁰, объединяющем информацию из научной литературы о взаимосвязи химических веществ с генами, белками и заболеваниями [28]. Эта информация была дополнена ссылками на другие онлайн-репозитории (PubChem, ChEBI²¹ и KEGG²²), а также некоторыми расчетными физико-химическими характеристиками лекарственных соединений.

Вторая версия MetaADEDB была расширена данными о НР из БД фармаконадзора, регистрационными номерами CAS, кодами АТХ классификации и другими сведениями о представленных химических веществах [26]. Для стандартизации представления НР авторы использовали термины унифицированного языка медицинских систем UMLS и медицинских предметных рубрик MeSH. На текущий момент MetaADEDB 2.0 содержит более 700 тыс. записей для 13 193 терминов НР и 8498 веществ, из которых около 2000 являются одобренными к медицинскому применению АФС. Отметим, что наименования АФС в MetaADEDB не унифицированы: авторы включили их в том виде, в котором они были приведены в исходном источнике данных. Таким образом, общее количество уникальных АФС в MetaADEDB значительно ниже заявленного.

Главной целью разработки MetaADEDB было создание с ее помощью обучающих выборок для прогноза *in silico* потенциальных НР исследуемых соединений [28, 29]. Также предпринимались попытки использовать эту информацию для разработки методов прогноза взаимодействия химических соединений с молекулярными мишенями [30].

ADReCS-Target

Веб-ресурс ADReCS-Target²³ (Adverse Drug Reaction Classification System-Target Profile) был создан в 2017 г. научной группой из Сяньжэньского университета в Китае [31]. В основе ADReCS-Target лежат три продукта, ранее разработанных этими исследователями: БД ассоциированных с развитием НР мишеней DART (Drug Adverse Reaction Target) [32], ресурс DITOP (Drug-Induced Toxicity Related Protein), агрегирующий сведения об ассоциированных с лекарственно-индуцированными видами токсичности белках [33], и онтология ADReCS (Adverse Drug Reaction Classification System), которая обеспечивает стандартизацию и иерархическую классификацию терминов НР на основе словаря MedDRA [34]. Используя эти три ресурса в сочетании со сведениями о генетических вариациях, полученных из DrugBank²⁴, Allele Frequency Net Database²⁵ и GWAS Catalog²⁶, и с алгоритмом выявления ассоциации между генами и НР [35, 36] путем автоматизированного анализа научных публикаций ADReCS-Target позволяет анализировать связи НР с белками, генами и генетическими вариациями. Стандартизация терминов НР выполнена с помощью MedDRA, названий белков — UniProt²⁷, названий генов — NCBI Entrez²⁸, генетических вариантов — dbSNP²⁹. Для АФС приведены коды АТХ классификации, идентификаторы в DrugBank, PubChem и KEGG, а также перечни синонимов. Текущая версия ADReCS-Target включает данные для 1675 предпочтительных терминов MedDRA, 662 лекарственных средств, 1710 пар «белок–НР», 63 298 потенциальных связей «ген–НР» и 2613 записей, связывающих генетические вариации и НР [31].

Среди направлений использования ADReCS-Target авторы выделяют проведение исследований для выявления механизмов возникновения НР. Другими направлениями могут быть идентификация потенциальных терапевтических мишеней или маркеров развития НР и создание обучающих выборок для *in silico* про-

¹⁹ <http://lmmd.ecust.edu.cn/metaadedb/>

²⁰ <https://ctdbase.org/>

²¹ <https://www.ebi.ac.uk/chebi/>

²² <https://www.genome.jp/kegg/>

²³ <http://bioinf.xmu.edu.cn/ADReCS-Target>. <https://www.bio-add.org/ADReCS-Target/index.jsp>

²⁴ <https://go.drugbank.com>

²⁵ <http://www.allelefrequencys.net/>

²⁶ <https://www.ebi.ac.uk/gwas/>

²⁷ <https://www.uniprot.org/>

²⁸ <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/>

²⁹ <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/snp/>

гноза потенциальных НР новых фармакологических веществ (например, [37]).

T-ARDIS

T-ARDIS³⁰ (Target-Adverse Reaction Database Integrated Search) — веб-ресурс, в котором представлены статистически достоверные взаимосвязи белков с НР. Разработан научной группой из Университета Вика — Центрального университета Каталонии (Испания) и объединяет между собой два раздела фармакотерапевтической информации: данные о взаимодействии АФС с молекулярными мишенями и сведения о НР, ассоциированных с применением ЛП [27].

Источниками данных при создании T-ARDIS были FAERS, MedEffect Canada, SIDER и OffSIDES. Для сбора информации о взаимодействии АФС с молекулярными мишенями были использованы записи двух БД (Drug-Target Commons³¹ и STITCH), содержащие информацию о результатах экспериментальных тестирований с полумаксимальной ингибирующей или эффективной концентрацией, равной 100 нМ и менее. Для определения статистически достоверной взаимосвязи между НР и молекулярной мишенью авторы использовали специальный математический алгоритм [38]. Стандартизацию сведений о мишенях осуществляли с использованием UniProt, терминов НР — на основе предпочтительных терминов MedDRA, наименований АФС — посредством словаря RxNorm.

Все данные, собранные в T-ARDIS, разделены на две части в зависимости от используемого источника: БД, созданные исследовательскими группами (SIDER, OffSIDES), и БД фармаконадзора (FAERS, MedEffect Canada). По состоянию на 18.09.2025 первая часть содержит более 40 тыс. записей для 581 АФС, 195 мишеней и 538 терминов НР. Объем сведений из БД фармаконадзора больше: 108 тыс. записей, 508 уникальных АФС, 212 мишеней и 2913 терминов НР³².

Главной целью T-ARDIS является выявление ранее неизвестных молекулярных мишеней, связанных с возникновением НР [27]. Представленные в этом ресурсе данные могут быть также полезны для разработки *in silico* подходов, позволяющих прогнозировать вероятность воз-

никновения НР при воздействии на заданную мишень [39].

WWAD

WWAD³³ (World Wide Approved Drugs) была разработана группой российских исследователей в 2024 г. как уникальный источник комплексной информации о низкомолекулярных органических фармацевтических субстанциях, одобренных к медицинскому применению в различных странах мира [40]. Изначально в WWAD были представлены структурные формулы, описание фармакотерапевтического применения, списки мишеней, терапевтических назначений и других видов биологической активности для более чем 4500 уникальных АФС вне зависимости от страны их разработки и применения. Авторы использовали специально разработанный алгоритм полуавтоматизированного сбора информации из более чем 70 национальных реестров лекарственных средств с последующей полной ручной проверкой всех собранных данных, что позволило существенно повысить объем и качество информации по сравнению с другими открытыми БД [41].

В 2025 г. спектр представленной в WWAD информации был расширен благодаря модификации алгоритма сбора данных и его применению для сбора терминов НР из официальных документов регуляторных органов 39 стран (ИМП, ОХЛП, монографии на ЛП, отчеты медицинских органов). Наименования НР стандартизованы с использованием предпочтительных терминов словаря MedDRA (версия 28.1). Частота развития НР унифицирована с использованием классификации ВОЗ³⁴. Для повышения точности и достоверности собираемых сведений при ручной проверке данных сохранялись только НР, ассоциированные с конкретной АФС, а не с ее фармакотерапевтическим или химическим классом.

Текущая версия раздела WWAD о НР содержит более 120 тыс. записей для более чем 2300 уникальных низкомолекулярных АФС и 4584 предпочтительных термина MedDRA. При наличии соответствующей информации в официальных документах в новый раздел дополнительно добавлены следующие сведения: 1) способ

³⁰ <http://www.bioinsilico.org/T-ARDIS>

³¹ <https://drugtargetcommons.fimm.fi/>

³² https://www.bioinsilico.org/T-ARDIS/download_page

³³ <https://way2drug.com/wwad>

³⁴ «Очень часто» — более 1/10 ($\geq 10\%$); «часто» — от 1/100 до 1/10 (>1 и $<10\%$); «нечасто» — от 1/1000 до 1/100 ($>0,1$ и $<1\%$); «редко» — от 1/10 000 до 1/1000 ($>0,01$ и $<0,1\%$); «очень редко» — менее 1/10 000 ($\leq 0,01\%$) случаев.

введения препарата; 2) перечень АФС, примененных вместе с анализируемым ЛП; 3) доля пациентов с НР; 4) препарат сравнения, используемый в клинических исследованиях; 5) частота возникновения соответствующей НР в группе сравнения; 6) особые условия выявления НР (доза препарата, заболевание и др.); 7) отметка о выявлении НР во время пострегистрационных исследований и другие дополнительные данные (рис. 1). Поскольку в официальных документах частота возникновения могла быть представлена для групповых терминов НР, в БД было введено специальное поле для обеспечения взаимосвязи групповых терминов и ассоциированных с ними конкретных НР.

Данные WWAD могут применяться для формирования обучающих выборок при разработке прогностических *in silico* подходов. Благодаря объединению в одной БД информации о молекулярных мишенях и видах биологической активности с данными о НР возможно проводить анализ и строить гипотезы относительно механизмов возникновения НР. Поскольку новый раздел WWAD появился только в 2025 г., на текущий момент отсутствуют научные публика-

ции, в которых сообщается о результатах его использования.

Перспективы использования баз данных для решения конкретных задач

При использовании информации из различных БД в медико-биологических исследованиях необходимо учитывать специфику каждого источника. БД фармаконадзора предназначены прежде всего для анализа профиля безопасности ЛП и выявления сигналов о возможных рисках, связанных с их применением, которые ранее могли быть недостаточно оценены или не обнаружены [9, 10]. Необходимо отметить, что в разных странах к медицинскому применению одобрены различные ЛП [41], поэтому для проведения исчерпывающего анализа всего фармакотерапевтического арсенала необходима агрегация сведений из нескольких БД. Также БД фармаконадзора могут быть использованы для анализа профиля безопасности конкретных фармакотерапевтических групп в рамках определенной человеческой популяции, построения гипотезы о механизме возникновения НР

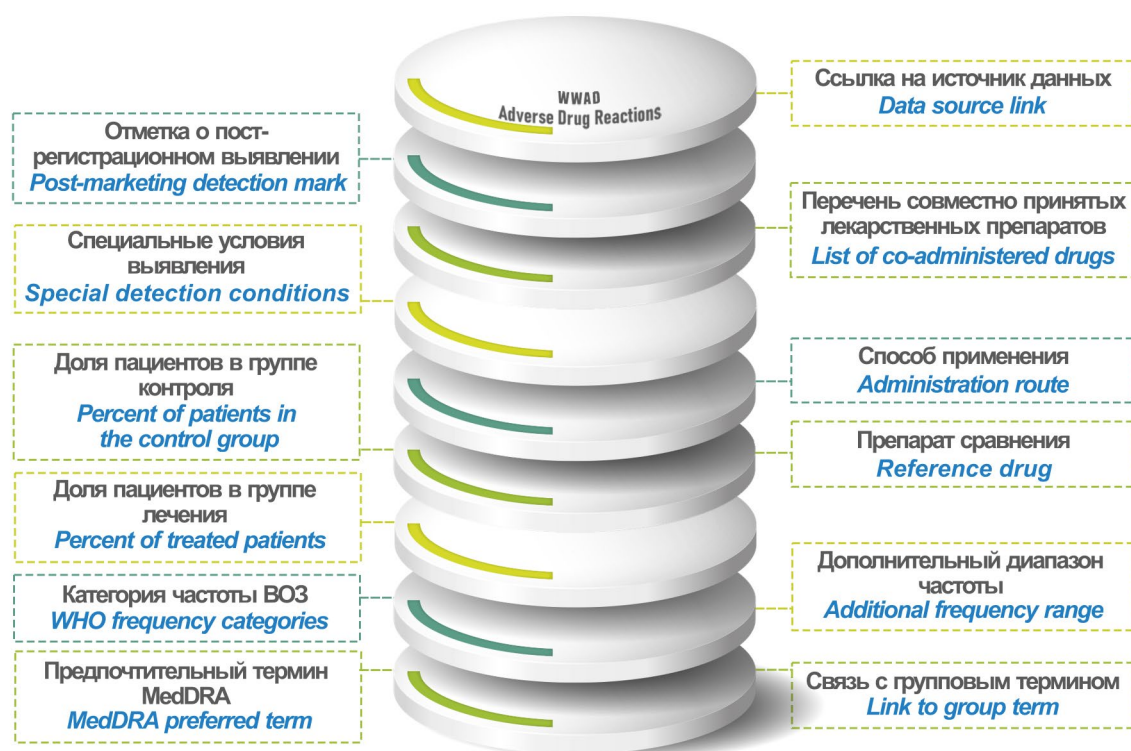


Рисунок подготовлен авторами / The figure was prepared by the authors

Рисунок 1. Данные о нежелательных реакциях, представленные в новом разделе базы данных WWAD

Figure 1. Adverse drug reaction data presented in the new WWAD section

и подготовки обучающих выборок при создании моделей, прогнозирующих потенциальные НР исследуемых веществ. Анализ профиля безопасности отдельных АФС и целых фармакотерапевтических групп также возможен с помощью данных T-ARDIS. Отсутствие в БД фармаконадзора дополнительной информации об АФС (например, структурных формул) затрудняет их использование в *in silico* методах. По этой же причине ограничено использование рассмотренных БД SIDER, T-ARDIS и OnSIDES.

Исследования по репозиционированию известных ЛП на основе данных об их НР могут быть выполнены с использованием информации из OnSIDES и WWAD. Такие исследования могут привести к открытию новых возможностей для терапии различных заболеваний (например, перепрофилирование вазодилататора миноксидил для терапии алопеции [42]). Наиболее полезным ресурсом с точки зрения исследования механизмов возникновения НР является ADReCS-Target, где представлены взаимосвязи их развития с молекулярными мишенями. В то же время наличие дополнительных сведений о биомакромолекулах (в ADReCS-Target и T-ARDIS) или видах биологической активности АФС (в WWAD) позволяет генерировать гипотезы о механизмах возникновения НР.

При проведении любого исследования решающую роль для получения надежного результата играют количество и качество представленной информации. Чем больше число уникальных АФС и терминов НР, приведенных в БД, тем выше шанс выявить ранее неизвестные закономерности. Агрегация сведений о ЛП, используемых в различных странах мира, позволяет существенно повысить эту вероятность. С точки зрения представительности данных об опыте применения ЛП в разных странах наилучшими ресурсами можно считать VigiBase и WWAD. Также отметим веб-ресурс OnSIDES, в котором представлены данные о более чем 1900 АФС. В то же время объединение информации об использовании ЛП в разных этногеографических группах может негативно влиять на качество сгенерированных гипотез или результатов прогноза, поскольку это не позволяет учитывать генетические и фенотипические особенности отдельных популяций пациентов.

Качество информации в первую очередь определяется методами сбора данных и используемыми источниками. Официальные документы, которые были использованы при создании SIDER, OnSIDES и WWAD, обеспечивают получение достоверной информации, проверенной медицинскими ведомствами, тогда как данные научных публикаций, анализируемые для ADReCS-Target, и информация спонтанных сообщений позволяют как можно раньше получать сведения для выявления новых закономерностей. В то же время агрегация данных из множества других ресурсов открытого доступа, как в MetaADEDB и T-ARDIS, влечет за собой накопление ошибок, допущенных при сборе данных, и ограничений областей применения используемых источников.

Автоматизированный сбор и анализ текстов не обеспечивает абсолютную точность извлеченных данных [43]. Их использование для создания обучающих выборок без детальной ручной проверки может быть причиной недостаточно высокого качества и плохой прогностической способности разрабатываемых подходов машинного обучения. Любые гипотезы, которые будут сгенерированы на основе автоматически извлеченных данных, требуют обязательной экспериментальной проверки. По этой причине использование в *in silico* методах SIDER, OnSIDES, T-ARDIS и частично ADReCS-Target ограничено. Из всех рассмотренных в обзоре БД, созданных научными группами, ручная проверка всей предоставляемой информации обеспечена только в WWAD.

Для создания подходов *in silico*, обладающих удовлетворительной прогностической способностью, в обучающей выборке необходимо присутствие информации только о ЛП и НР, причинно-следственная связь которых достоверно установлена. Это позволит существенно снизить количество ложноположительных результатов прогноза. На сегодняшний день не существует веб-ресурсов открытого доступа, предоставляющих такие данные, поскольку даже официальные документы (ИМП и ОХЛП), являющиеся наиболее надежными источниками информации, могут содержать сведения о НР вне зависимости от наличия/отсутствия причинно-следственной связи (например, в документах³⁵).

Обобщенные краткие характеристики рассмотренных БД приведены в *таблице 2*.

³⁵ FDA Approved labeling. Zorbtive. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2003/20604s026_zorbtive_lbl.pdf
New Zealand data sheet. 3TC lamivudine oral solution. <https://www.medsafe.govt.nz/profs/datasheet/3tcsoln.pdf>

Министерство здравоохранения Республики Беларусь. Инструкция по медицинскому применению лекарственного средства Тигаил. https://www.rceth.by/NDfiles/instr/10035_12_16_17_i.pdf

Таблица 2. Сравнительная характеристика рассмотренных баз данных нежелательных реакций
Table 2. Comparative analysis of reviewed adverse reaction databases

База данных <i>Databases</i>	Основная область применения <i>Main field of application</i>	Количество уникальных АФС <i>Unique APS number</i>	Способ сбора данных (источники данных) <i>Data collection method (data sources)</i>	Основные типы представленных данных <i>General data types</i>
БД фармаконадзора / <i>Pharmacovigilance DBs</i> : FAERS, DAEN, MedEffect Canada, EudraVigilance, VigiBase	Выявление сигналов. Анализ профиля безопасности <i>Signal identification. Analysis of safety profile</i>	–	Спонтанные сообщения <i>Spontaneous reports</i>	Наименование АФС / <i>APS name</i> Предпочтительные термины MedDRA / <i>MedDRA preferred terms</i>
SIDER	Создание обучающих выборок. Анализ профиля безопасности <i>Training sets creation. Analysis of safety profile</i>	1430	Автоматизированный анализ текстов (официальные документы медицинских ведомств) <i>Automated text analysis (medicine agencies' official document)</i>	Наименование АФС / <i>APS name</i> Идентификаторы АФС в других БД / <i>Identifiers of APS in other DBs</i> Предпочтительные термины MedDRA / <i>MedDRA preferred terms</i> Частота возникновения HP и доля пациентов с HP / <i>ADR prevalence and proportion of patients with ADR</i> Копии проанализированных документов / <i>Copies of analysed documents</i>
MetaADEDB	Создание обучающих выборок. Анализ профиля безопасности <i>Training sets creation. Analysis of safety profile</i>	1823	Автоматизированная агрегация сведений (БД с открытым доступом) <i>Automated data aggregation (open access databases)</i>	Наименование вещества / <i>Drug substance name</i> Структурная формула вещества / <i>Drug substance structure</i> Расчетные физико-химические характеристики вещества / <i>Calculated physico-chemical characteristics for the substance</i> Идентификаторы вещества в других БД / <i>Identifiers of the substance in other DBs</i> Термины UMLS и MeSH для HP / <i>UMLS and MESH terms for ADR</i> Ссылки на источники данных / <i>Data source links</i>
ADReCS-Target	Построение гипотез о механизмах HP. Выявление терапевтических мишеней. Выявление маркеров возникновения HP <i>Generating hypotheses on the ADR mechanisms. Identification of therapeutic targets. Identification of ADR markers</i>	662	Автоматизированный анализ текстов (научные публикации). Ручное извлечение информации (научные публикации). Автоматизированная агрегация сведений (БД с открытым доступом). Построение ассоциаций методами машинного обучения (БД с открытым доступом) <i>Automated text analysis (scientific publications). Manual data collection (scientific publications). Automated data aggregation (open access databases). Generation of associations using machine-learning methods (open access databases)</i>	Наименование АФС / <i>APS name</i> Структурная формула АФС / <i>APS structure</i> Идентификаторы АФС в других БД / <i>Identifiers of APS in other DBs</i> Предпочтительные термины MedDRA / <i>MedDRA preferred terms</i> Наименование молекулярной мишени / <i>Name of target molecule</i> Идентификатор молекулярной мишени в UniProt / <i>Uniprot identifier for target molecule</i> Идентификатор гена в Entrez / <i>Entrez identifier for gene</i> Идентификатор генетического варианта в dbSNP / <i>dbSNP identifier for genetic variation</i> Ссылки на источники данных / <i>Data source links</i>

Продолжение таблицы 2
Table 2 (continued)

База данных <i>Databases</i>	Основная область применения <i>Main field of application</i>	Количество уникальных АФС <i>Unique APS number</i>	Способ сбора данных (источники данных) <i>Data collection method (data sources)</i>	Основные типы представленных данных <i>General data types</i>
T-ARDIS	Анализ профиля безопасности. Построение гипотез о механизмах НР. Выявление терапевтических мишеней <i>Analysis of safety profile. Generating hypotheses on the ADR mechanisms. Identification of therapeutic targets</i>	703	Автоматизированная агрегация сведений (БД с открытым доступом). Построение ассоциаций методами машинного обучения (БД с открытым доступом) <i>Automated data aggregation (open access databases). Generating associations using machine-learning methods (open access databases)</i>	Наименование АФС / <i>APS name</i> Предпочтительные термины MedDRA / <i>MedDRA preferred terms</i> Ссылки на источники данных / <i>Data source links</i>
OnSIDES	Создание обучающих выборок. Анализ профиля безопасности. Репозиционирование лекарственных средств <i>Creating training sets. Analysing safety profile. Drug repurposing</i>	1955	Автоматизированный анализ текстов (официальные документы медицинских ведомств) <i>Automated text analysis (official documents of medicine agencies)</i>	Наименование АФС / <i>APS name</i> Предпочтительные термины MedDRA / <i>MedDRA preferred terms</i> Ссылки на источники данных / <i>Data source links</i>
WWAD	Создание обучающих выборок. Анализ профиля безопасности. Построение гипотез о механизмах НР. Репозиционирование лекарственных средств. Выявление терапевтических мишеней <i>Creating training sets. Analysing safety profile. Generating hypotheses on the ADR mechanisms. Drug repurposing. Identifying therapeutic targets</i>	2305	Автоматизированное извлечение терминов НР с последующей ручной проверкой всех собранных данных (официальные документы медицинских ведомств) <i>Automated extraction of ADR terms followed by manual validation of all collected data (official documents of medicine agencies)</i>	Наименование АФС / <i>APS name</i> Структурная формула АФС / <i>APS structure</i> Молекулярные мишени / <i>Molecular targets</i> Показания к применению / <i>Therapeutic indications</i> Виды биологической активности / <i>Biological activities</i> Предпочтительные термины MedDRA / <i>MedDRA preferred terms</i> Частота возникновения НР и доля пациентов с НР / <i>ADR occurrence and proportion of patients with ADR</i> Способ введения. / <i>Route of administration</i> Вещества сравнения / <i>Comparators</i> Отметка о пострегистрационном выявлении НР / <i>Post-marketing detection mark for ADR</i> Группировка терминов / <i>Grouping of terms</i> Информация об АФС, принятых совместно с основным лекарственным препаратом / <i>Data on APSS co-administered with primary drug</i> Особые условия возникновения / <i>Occurrence special conditions</i> Ссылки на источники данных / <i>Data source links</i> Копии проанализированных документов / <i>Copies of analysed documents</i>

Таблица составлена авторами / The table was prepared by the authors

Примечание. АФС – активная фармацевтическая субстанция; БД – база данных; «→» – нет данных; НР – нежелательная реакция.

Note. APS, active pharmaceutical substance; DB, database; –, no data; ADR, adverse drug reaction.

Важную роль для последующего использования сведений в различных исследованиях имеют стандартизация и унификация данных. Для проведения комплексного анализа, не ограниченного рамками одной страны или региона, рекомендуется использовать словари медицинских терминов, принятые во всем мире, например MedDRA. Унификация наименований и представления структурных формул АФС также необходима и при анализе профилей безопасности существующих ЛП, и при разработке *in silico* подходов оценки разрабатываемых АФС, поскольку позволяет сгруппировать всю найденную информацию, избежать дублирования, противоречий или потери данных. Единственной БД из рассмотренных в обзоре, которая удовлетворяет таким запросам, является WWAD.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Рассмотренные в обзоре базы данных НР являются ценными ресурсами, которые можно использовать при разработке новых АФС и при изучении опыта клинического применения ЛП как для обеспечения информационной поддержки, так и для выполнения медико-биологических исследований. При использовании этих ресурсов важно учитывать их методологические особенности: принципы сбора, стандартизации и унификации данных.

Наибольшую ценность для применения в системе здравоохранения, в частности для выявления сигналов по безопасности ЛП, пред-

ставляют находящиеся в открытом доступе БД фармаконадзора: FAERS, DAEN, MedEffect Canada, EudraVigilance, VigiBase, а также БД ADReCS-Target, T-ARDIS, OnSIDES и WWAD, агрегирующие как сведения из научных публикаций, так и данные реальной клинической практики разных стран.

Для фундаментальных исследований, направленных на выявление закономерностей и механизмов возникновения НР, особый интерес представляют ADReCS-Target, T-ARDIS и WWAD, содержащие данные о биологических мишенях и профилях активности различных АФС. Создание обучающих выборок для применения *in silico* методов доклинической оценки возможно на основе MetaADEDB, ADReCS-Target и WWAD, тогда как использование других рассмотренных БД требует дополнительного поиска структурной информации о включенных в них соединениях.

В то же время информацию ресурсов ADReCS-Target, T-ARDIS, OnSIDES и MetaADEDB, которые сформированы на основе методов автоматизированного анализа текстов, следует интерпретировать с осторожностью, учитывая возможные ошибки и неполноту данных.

Следует подчеркнуть, что все рассмотренные ресурсы предназначены исключительно для исследовательских целей. Представленные в них сведения не должны рассматриваться как основание для клинических решений, включая назначение, изменение или отмену терапии.

Литература / References

1. Zhai J, Yan H, Zhang J, et al. A comprehensive analysis of adverse drug reactions in 2020–2023: Case studies. *Front Pharmacol*. 2025;16:1628347. <https://doi.org/10.3389/fphar.2025.1628347>
2. Bennett CL, Hoque S, Olivieri N, et al. Consequences to patients, clinicians, and manufacturers when very serious adverse drug reactions are identified (1997–2019): A qualitative analysis from the Southern Network on Adverse Reactions (SONAR). *EclinicalMedicine*. 2020;31:100693. <https://doi.org/10.1016/j.eclinm.2020.100693>
3. Tan Y, Hu Y, Liu X, et al. Improving drug safety: From adverse drug reaction knowledge discovery to clinical implementation. *Methods*. 2016;110:14–25. <https://doi.org/10.1016/j.jymeth.2016.07.023>
4. Learn DB. Photosafety assessment of pharmaceuticals. In: Hock FJ, Pugsley MK, ed. *Drug discovery and evaluation: Safety and pharmacokinetic assays*. Cham, Switzerland: Springer International Publishing; 2024. P. 2393–409.
5. Schreier T, Tropmann-Frick M, Böhm, R. Integration of FAERS, DrugBank and SIDER data for machine learning-based detection of adverse drug reactions. *Datenbank Spektrum*. 2024;24:233–42. <https://doi.org/10.1007/s13222-024-00486-1>
6. Masoudi-Sobhanzadeh Y, Omid Y, Amanlou M, Masoudi-Nejad A. Drug databases and their contributions to drug repurposing. *Genomics*. 2020;112(2):1087–95. <https://doi.org/10.1016/j.ygeno.2019.06.021>
7. Zhu Y, Elemento O, Pathak J, Wang F. Drug knowledge bases and their applications in biomedical informatics research. *Brief Bioinform*. 2019;20(4):1308–21. <https://doi.org/10.1093/bib/bbx169>
8. Пороиков ВВ, Дмитриев АВ, Дружиловский ДС и др. Оценка безопасности фармакологических веществ *in silico* с применением методов машинного обучения: обзор. *Безопасность и риск фармакотерапии*. 2023;11(4):372–89. Poroikov VV, Dmitriev AV, Druzhilovskiy DS, et al. *In silico* estimation of the safety of pharmacologically active substances using machine learning methods: A review. *Safety and Risk of Pharmacotherapy*. 2023;11(4):372–89 (In Russ.). <https://doi.org/10.30895/2312-7821-2023-11-4-372-389>
9. Казаков АС, Дармостукова МА, Букатина ТМ и др. Сравнительный анализ международных баз данных о нежелательных реакциях лекарственных средств. *Безопасность и риск фармакотерапии*. 2020;8(3):134–40. Kazakov AS, Darmostukova MA, Bukatina TM, et al. Comparative analysis of international databases of adverse drug reactions. *Safety and Risk of Pharmacotherapy*. 2020;8(3):134–40 (In Russ.). <https://doi.org/10.30895/2312-7821-2020-8-3-134-140>
10. Журавлева ЕО, Вельц НЮ, Кутехова ГВ и др. Сигнал как инструмент системы фармаконадзора. *Безопасность и риск фармакотерапии*. 2018;6(2):61–7. Zhuravleva EO, Velts NYu, Kutekhova GV, et al. Signal as a tool of the pharmacovigilance. *Safety and Risk of Pharmacotherapy*.

- 2018;6(2):61–7 (In Russ.).
<https://doi.org/10.30895/2312-7821-2018-6-2-61-67>
11. Luo J, Chen S, Zhang M, et al. Pharmacovigilance and signal detection of adverse drug events associated with proteasome inhibitors in multiple myeloma: A real-world analysis using the FAERS database. *Hematology*. 2025;30(1):2534758.
<https://doi.org/10.1080/16078454.2025.2534758>
 12. Qi F, Tian L, Diao H, et al. Adverse events associated with four atypical antipsychotics used as augmentation treatment for major depressive disorder: A pharmacovigilance study based on the FAERS database. *J Affect Disord*. 2025;388:119435.
<https://doi.org/10.1016/j.jad.2025.119435>
 13. Luo M, Liu T, Ye X, et al. Phosphodiesterase-5 inhibitors and hearing impairment: A disproportionality analysis using the US food and drug administration adverse event reporting system. *Expert Opin Drug Saf*. 2025;24(9):1103–11.
<https://doi.org/10.1080/14740338.2024.2386374>
 14. Bampali K, Koniuszewski F, Vogel FD, et al. GABAA receptor-mediated seizure liabilities: A mixed-methods screening approach. *Cell Biol Toxicol*. 2023;39(6):2793–819.
<https://doi.org/10.1007/s10565-023-09803-y>
 15. Xu D, Ham AG, Tivis RD, et al. MSBIS: A multi-step biomedical informatics screening approach for identifying medications that mitigate the risks of metoclopramide-induced tardive dyskinesia. *EBioMedicine*. 2017;26:132–7.
<https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2017.11.015>
 16. Toriumi S, Shimokawa K, Yamamoto M, Uesawa Y. Development of a medication-related osteonecrosis of the jaw prediction model using the FDA adverse event reporting system database and machine learning. *Pharmaceuticals (Basel)*. 2025;18(3):423.
<https://doi.org/10.3390/ph18030423>
 17. Chen YH, Shih YT, Chien CS, Tsai CS. Predicting adverse drug effects: A heterogeneous graph convolution network with a multi-layer perceptron approach. *PLoS One*. 2022;17(12):e0266435.
<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0266435>
 18. Kuhn M, Letunic I, Jensen LJ, Bork P. The SIDER database of drugs and side effects. *Nucleic Acids Res*. 2016;44(D1):D1075–9.
<https://doi.org/10.1093/nar/gkv1075>
 19. Kuhn M, Campillos M, Letunic I, Jensen LJ, Bork P. A side effect resource to capture phenotypic effects of drugs. *Mol Syst Biol*. 2010;6:343.
<https://doi.org/10.1038/msb.2009.98>
 20. Brown EG, Wood L, Wood S. The medical dictionary for regulatory activities (MedDRA). *Drug Saf*. 1999;20(2):109–17.
<https://doi.org/10.2165/00002018-199920020-00002>
 21. Jamu IM, Okamoto H. Recent advances in understanding adverse effects associated with drugs targeting the serotonin receptor, 5-HT GPCR. *Frontiers in Global Women's Health*. 2022;3:1012463.
<https://doi.org/10.3389/fqwh.2022.1012463>
 22. Kaito S, Sato K, Sasaki T, et al. Association between drug-induced heart failure and CYP1A1, CYP1B1, and CYP3A4 inhibition: Utility of cytochrome P450 inhibition assay for evaluating cardiotoxicity of drug candidates. *Toxicol In Vitro*. 2025;107:106075.
<https://doi.org/10.1016/j.tiv.2025.106075>
 23. Ivanov SM, Lagunin AA, Rudik AV, et al. ADVERPred – Web service for prediction of adverse effects of drugs. *J Chem Inf Model*. 2018;58(1):8–11.
<https://doi.org/10.1021/acs.jcim.7b00568>
 24. Tanaka Y, Chen HY, Belloni P, et al. OnSIDES database: Extracting adverse drug events from drug labels using natural language processing models. *Med*. 2025;6(7):100642.
<https://doi.org/10.1016/j.medj.2025.100642>
 25. Tatonetti NP, Ye PP, Daneshjou R, Altman RB. Data-driven prediction of drug effects and interactions. *Sci Transl Med*. 2012;4(125):125ra31.
<https://doi.org/10.1126/scitranslmed.3003377>
 26. Yu Z, Wu Z, Li W, et al. MetaADEDB 2.0: A comprehensive database on adverse drug events. *Bioinformatics*. 2021;37(15):2221–2.
<https://doi.org/10.1093/bioinformatics/btaa973>
 27. Galletti C, Bota PM, Oliva B, Fernandez-Fuentes N. Mining drug-target and drug-adverse drug reaction databases to identify target-adverse drug reaction relationships. *Database (Oxford)*. 2021;2021:baab068.
<https://doi.org/10.1093/database/baab068>
 28. Cheng F, Li W, Wang X, et al. Adverse drug events: Database construction and in silico prediction. *J Chem Inf Model*. 2013;53(4):744–52.
<https://doi.org/10.1021/ci4000079>
 29. Yu Z, Wu Z, Li W, et al. ADENet: A novel network-based inference method for prediction of drug adverse events. *Brief Bioinform*. 2022;23(2):bbab580.
<https://doi.org/10.1093/bib/bbab580>
 30. Cheng F, Li W, Wu Z, et al. Prediction of polypharmacological profiles of drugs by the integration of chemical, side effect, and therapeutic space. *J Chem Inf Model*. 2013;53(4):753–62.
<https://doi.org/10.1021/ci400010x>
 31. Huang LH, He QS, Liu K, et al. ADReCS-Target: Target profiles for aiding drug safety research and application. *Nucleic Acids Res*. 2018;46(D1):D911–7.
<https://doi.org/10.1093/nar/gkx899>
 32. Ji ZL, Han LY, Yap CW, et al. Drug Adverse Reaction Target Database (DART): Proteins related to adverse drug reactions. *Drug Saf*. 2003;26(10):685–90.
<https://doi.org/10.2165/00002018-200326100-00002>
 33. Zhang JX, Huang WJ, Zeng JH, et al. DITOP: Drug-induced toxicity related protein database. *Bioinformatics*. 2007;23(13):1710–2.
<https://doi.org/10.1093/bioinformatics/btm139>
 34. Cai MC, Xu Q, Pan YJ, et al. ADReCS: An ontology database for aiding standardization and hierarchical classification of adverse drug reaction terms. *Nucleic Acids Res*. 2015;43(Database issue):D907–13.
<https://doi.org/10.1093/nar/gku1066>
 35. Xiang YP, Liu K, Cheng XY, et al. Rapid assessment of adverse drug reactions by statistical solution of Gene Association Network. *IEEE/ACM Trans Comput Biol Bioinform*. 2015;12(4):844–50.
<https://doi.org/10.1109/TCBB.2014.2338292>
 36. Liu K, Ding RF, Xu H, et al. Broad-spectrum profiling of drug safety via learning complex network. *Clin Pharmacol Ther*. 2020;107(6):1373–82.
<https://doi.org/10.1002/cpt.1750>
 37. Li S, Zhang L, Wang L, et al. BiMPADR: A deep learning framework for predicting adverse drug reactions in new drugs. *Molecules*. 2024;29(8):1784.
<https://doi.org/10.3390/molecules29081784>
 38. Kuhn M, Al Banchaabouchi M, Campillos M, et al. Systematic identification of proteins that elicit drug side effects. *Mol Syst Biol*. 2013;9:663.
<https://doi.org/10.1038/msb.2013.10>
 39. Galletti C, Aguirre-Plans J, Oliva B, Fernandez-Fuentes N. Prediction of adverse drug reaction linked to protein targets using network-based information and machine learning. *Front Bioinform*. 2022;2:906644.
<https://doi.org/10.3389/fbinf.2022.906644>
 40. Savosina P, Druzhilovskiy D, Filimonov D, Poroikov V. WWAD: the most comprehensive small molecule World Wide Approved Drug database of therapeutics. *Front Pharmacol*. 2024;15:1473279.
<https://doi.org/10.3389/fphar.2024.1473279>
 41. Савосина П, Дружиловский Д, Филимонов Д, Поройков В. Большие данные национальных реестров лекарственных средств. *Biomedical Chemistry: Research and Methods*. 2024;7(3):e00230.
<https://doi.org/10.18097/BMCRM00230>
 42. Suchonwanit P, Thammarucha S, Leerunyakul K. Minoxidil and its use in hair disorders: A review. *Drug Des Devel Ther*. 2019;13:2777–86.
<https://doi.org/10.2147/DDDT.S214907>
 43. Leaman R, Islamaj R, Adams V, et al. Chemical identification and indexing in full-text articles: An overview of the NLM-Chem track at BioCreative VII. *Database (Oxford)*. 2023;baad005.
<https://doi.org/10.1093/database/baad005>

Вклад авторов. Все авторы подтверждают соответствие своего авторства критериям ICMJE. Наибольший вклад распределен следующим образом: *Савосина П.И.* — концепция работы, написание текста рукописи, формулировка выводов, работа с источниками литературы; *Дружиловский Д.С.* — концепция работы, написание текста рукописи, формулировка выводов; *Поройков В.В.* — участие в формулировке выводов, утверждение окончательной версии рукописи для публикации.

Благодарности. Коллектив авторов благодарит Организацию по поддержке и ведению MedDRA (MedDRA MSSO) за предоставление лицензии для доступа к словарию MedDRA, компанию ChemAxon за предоставление лицензии на программный комплекс Instant JChem.

Authors' contributions. All the authors confirm that they meet the ICMJE criteria for authorship. The most significant contributions were as follows. *Polina I. Savosina* conceptualised the study, drafted the manuscript, formulated the conclusions, worked with literature sources. *Dmitry S. Druzhilovskiy* conceptualised the study, drafted the manuscript, and formulated the conclusions. *Vladimir V. Poroikov* participated in formulating the conclusions and approved the final version of the manuscript for publication.

Acknowledgements. The authors express their gratitude to MedDRA Maintenance and Support Services Organization (MedDRA MSSO) for providing the license to access the MedDRA dictionary, and ChemAxon company for providing the license for the program suite Instant JChem.

ОБ АВТОРАХ / AUTHORS

Савосина Полина Игоревна / Polina I. Savosina

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7066-7925>

Поройков Владимир Васильевич, академик РАН, профессор, д-р биол. наук, канд. физ.-мат. наук /

Vladimir V. Poroikov, Academician of the Russian Academy of Sciences, Professor, Dr. Sci. (Biol.), Cand. Sci. (Phys.-Math.)

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7937-2621>

Дружиловский Дмитрий Сергеевич, канд. биол. наук / **Dmitry S. Druzhilovskiy**, Cand. Sci. (Biol.)

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9024-1331>

Поступила 06.10.2025

После доработки 19.11.2025

Принята к публикации 04.12.2025

Online first 18.12.2025

Received October 6, 2025

Revised November 19, 2025

Accepted December 4, 2025

Online first December 18, 2025

УДК 615.065:616.379

<https://doi.org/10.30895/2312-7821-2026-14-1-20-32>

Оригинальная статья | Original article



Репортер vs держатель регистрационного удостоверения в оценке серьезности нежелательных реакций препаратов инсулина: ретроспективный анализ

А.А. Ильенков , А.В. Филиппова , И.К. Туев , Р.В. Драй , Е.В. Ланцова

Общество с ограниченной ответственностью «ГЕРОФАРМ»,
ул. Звенигородская, д. 9, Санкт-Петербург, 191119, Российская Федерация

✉ Ильенков Артем Александрович a.ilyenkov@gmail.com; artem.ilenkov@geropharm.com

РЕЗЮМЕ

ВВЕДЕНИЕ. Несогласованность оценки серьезности нежелательных реакций (НР) остается актуальной проблемой фармаконадзора, в частности в отношении широко применяемых в медицинской практике биоаналогов инсулина. Это особенно важно для НР, связанных с фармакологическими эффектами инсулинов (гипо- и гипергликемия) и аллергическими реакциями, которые нередко расцениваются как серьезные при отсутствии клинического контекста. Подобная несогласованность снижает аналитическую ценность данных, приводя к накоплению недостоверной информации о безопасности лекарственного препарата.

ЦЕЛЬ. Сравнить оценку серьезности НР препаратов инсулина (инсулин аспарт, инсулин лизпро, инсулин гларгин) репортерами и отделом фармаконадзора держателя регистрационного удостоверения, выявить пути повышения качества заполнения данных при спонтанном репортировании.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ. Проведено ретроспективное обсервационное исследование спонтанных сообщений о НР, полученных с момента регистрации лекарственных препаратов инсулин аспарт, инсулин лизпро и инсулин гларгин производства ООО «ГЕРОФАРМ» в Российской Федерации (2021–2024 гг.). В выборку включены валидные случаи развития НР, кодированные по MedDRA v.25.1. Для оценки использовали критерии серьезности, установленные руководством ICH E2A «Управление данными о клинической безопасности: определения и стандарты для ускоренной отчетности» и Правилами надлежащей практики фармаконадзора ЕАЭС. Применяли методы описательной статистики и сравнительный анализ по предпочтительным терминам MedDRA.

РЕЗУЛЬТАТЫ. Зафиксированы значительные расхождения оценки: совпадение результатов оценки серьезности НР наблюдали лишь в 41,3% случаев, несоответствия – в 58,7%. В 99,6% случаев репортеры считали НР серьезными, тогда как держатель регистрационного удостоверения оценивал их как несерьезные. Наиболее частыми спорными критериями серьезности были «значимое медицинское событие» – 71,1% всех разногласий и «угроза жизни» – 25,0%. Различия в оценке серьезности в основном касались НР, связанных с фармакологическими эффектами инсулинов и реакциями гиперчувствительности. Более чем в половине случаев спонтанные сообщения содержали информацию, недостаточную для проведения медицинской оценки.

ВЫВОДЫ. Выявленные значительные различия в оценке серьезности НР могут быть связаны с недостаточным качеством представленных данных, частым использованием субъективных критериев оценки («угроза жизни», «значимое клиническое событие») и сохраняющимся недоверием врачей к биоаналогичным лекарственным препаратам. Для повышения эффективности фармаконадзора необходимы образовательные программы и мероприятия, направленные на повышение качества репортирования о НР.

Ключевые слова: нежелательная реакция; серьезная нежелательная реакция; фармаконадзор; репортер; держатель регистрационного удостоверения; препараты инсулина; биоаналоги инсулина; инсулин аспарт; инсулин лизпро; инсулин гларгин; спонтанные сообщения; безопасность лекарственных препаратов

© Ильенков А.А., Филиппова А.В., Туев И.К., Драй Р.В., Ланцова Е.В., 2026
Издатель ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России

Для цитирования: Ильенков А.А., Филиппова А.В., Туев И.К., Драй Р.В., Ланцова Е.В. Репортер vs держатель регистрационного удостоверения в оценке серьезности нежелательных реакций препаратов инсулина: ретроспективный анализ. *Безопасность и риск фармакотерапии*. 2026;14(1):20–32.
<https://doi.org/10.30895/2312-7821-2026-14-1-20-32>

Финансирование. Работа выполнена без спонсорской поддержки.

Потенциальный конфликт интересов. Авторы являются сотрудниками «ООО «ГЕРОФАРМ», являющегося производителем представленных в статье препаратов инсулина. Однако при написании рукописи авторы руководствовались соображениями научной ценности полученного материала и заявляют о беспристрастности оценки полученных данных.

Reporter vs Marketing Authorization Holder in Seriousness Assessment of Adverse Drug Reactions for Insulin Preparations: A Retrospective Analysis

Artem A. Ilyenkov , Anastasia V. Philippova , Ilya K. Tuev , Roman V. Draï , Elena V. Lantsova 

GEROPHARM LLC,
9 Zvenigorodskaya St., Saint Petersburg 191119, Russian Federation

✉ Artem A. Ilyenkov a.ilyenkov@gmail.com; artem.ilenkov@geropharm.com

ABSTRACT

INTRODUCTION. Inconsistent assessment of adverse drug reaction (ADR) remains a relevant pharmacovigilance challenge, particularly regarding insulin biosimilars widely used in the medical practice. This is especially critical for ADRs associated with the pharmacological effects of insulin (hypo- and hyperglycemia) and hypersensitivity reactions, frequently classified as serious due to a lack of adequate clinical context. This discrepancy reduces analytical value of the available data and results in consequent accumulation of inaccurate safety data on a medicinal product.

AIM. This study aimed to identify quality improvement approaches to data provided in spontaneous reports and to compare the assessment of ADR seriousness for insulin preparations (insulin aspart, insulin lispro, and insulin glargine) performed by reporters and by pharmacovigilance department of the marketing authorization holder.

MATERIALS AND METHODS. A retrospective observational study was conducted using spontaneous ADR reports submitted since the registration of insulin aspart, insulin lispro, and insulin glargine manufactured in the Russian Federation (2021–2024, GEROPHARM LLC). Valid cases were coded using MedDRA v.25.1 and then analyzed. Seriousness criteria were defined according to ICH E2A Clinical Safety Data Management: Definitions and Standards for Expedited Reporting and the EAEU Good Pharmacovigilance Practice. Descriptive statistics and comparative analysis of MedDRA Preferred Terms were applied.

RESULTS. Significant discrepancies were identified: assessments by reporters and marketing authorization holder matched only in 41.3% of cases, while 58.7% demonstrated inconsistency. In 99.6% of the latter cases, reporters classified ADRs as serious, while marketing authorization holder assigned them as non-serious. The most disputable criteria selected by reporters were Important Medical Events (71.1% of all discrepancies) and Life-Threatening Events (25.0%). Disagreements predominantly involved ADRs related to pharmacological effects of insulins and hypersensitivity reactions. More than half of the spontaneous reports contained insufficient information, limiting the accuracy of medical assessment.

CONCLUSIONS. The substantial differences in seriousness assessment may be associated with insufficient quality and completeness of the submitted data, frequent use of subjective criteria (such as Life-Threatening and Important Medical Event), and persistent skepticism about biosimilar insulin products. Improving pharmacovigilance accuracy requires educational initiatives and measures aimed at enhancing the quality of spontaneous ADR reporting.

Keywords: adverse drug reaction; serious adverse drug reaction; pharmacovigilance; reporter; marketing authorization holder; insulin products; insulin biosimilars; insulin aspart; insulin lispro; insulin glargine; spontaneous reports; drug safety

For citation: Ilyenkov A.A., Philippova A.V., Tuev I.K., Drai R.V., Lantsova E.V. Reporter vs marketing authorization holder in seriousness assessment of adverse drug reactions for insulin preparations: A retrospective analysis. *Safety and Risk of Pharmacotherapy*. 2026;14(1):20–32. <https://doi.org/10.30895/2312-7821-2026-14-1-20-32>

Funding. The study was performed without external funding.

Disclosure. There is a potential conflict of interest related to the authors' affiliation with GEROPHARM LLC, manufacturer of the studied insulin preparations. However, when writing this paper, the authors were guided by considerations of the scientific value of the materials obtained and declare impartiality in their data assessment.

ВВЕДЕНИЕ

Фармаконадзор — ключевой инструмент обеспечения безопасности применения лекарственных средств. Спонтанные сообщения (СС) остаются основным источником данных о нежелательных реакциях (НР) в пострегистрационном периоде [1, 2]. Эффективность системы фармаконадзора во многом зависит от точности и полноты поступающей в регуляторные органы информации [1]. В последнее время при передаче СС отмечена тенденция к завышению оценки серьезности НР репортерами [3, 4], особенно по критериям «угроза жизни» и «значимое медицинское событие», что может приводить к искажению данных о безопасности лекарственных препаратов (ЛП). Особое значение эта проблема приобретает при мониторинге безопасности биоаналогов инсулинов — воспроизведенных биологических ЛП с широким применением в реальной клинической практике. Например, гипо- или гипергликемия часто отражают ожидаемое фармакологическое действие ЛП, но в отсутствие клинического контекста могут необоснованно расцениваться как серьезные НР [2, 3].

Ключевым инструментом эффективного фармаконадзора является объективная оценка индивидуальных случаев НР. Объективность оценки можно повысить путем выявления причин завышения серьезности НР специалистами системы здравоохранения и формирования рекомендаций по улучшению качества спонтанного репортирования о НР.

Цель работы — сравнить оценку серьезности нежелательных реакций препаратов инсулина (инсулин аспарт, инсулин лизпро, инсулин гларгин) репортерами и отделом фармаконадзора держателя регистрационного удостоверения для выявления путей повышения качества заполнения данных при спонтанном репортировании.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Материалы. Проведен ретроспективный анализ данных СС, направленных напрямую в компанию или в регуляторный орган, по НР зарегистрированных биоаналогичных ЛП инсулина с международными непатентованными наименованиями: инсулин аспарт, инсулин лизпро, инсулин гларгин производства ООО «ГЕРОФАРМ», оценка серьезности которых выполнена специалистом здравоохранения при репортировании. Для анализа использованы СС, поступившие в отдел фармаконадзора (ОФН) с даты получения регистрационного удостоверения в Российской Федерации для ЛП инсулин аспарт (28.09.2021), инсулин лизпро (01.09.2021), инсулин гларгин (18.11.2022) до 31.08.2024.

Методы. Для реализации цели исследования в программе Microsoft Office Excel 2016 была сформирована база валидных сообщений о НР ЛП. В анализ не включали невалидные и дублирующие сообщения. Валидными считали сообщения, удовлетворяющие всем следующим критериям: идентифицируемый репортер, идентифицируемый пациент, по меньшей мере один подозреваемый ЛП и по меньшей мере одна подозреваемая НР. СС считали дублирующими, если совпадали предпочтительный термин (Preferred Term) для НР (кодировка по Медицинскому словарю для регуляторной деятельности (Medical Dictionary for Regulatory Activities, MedDRA)) и три любых параметра: внутренний номер репортера, реестровый номер регуляторного органа, инициалы пациента/субъекта, возраст, пол, дата начала применения ЛП, дата окончания применения ЛП, дата начала НР, дата окончания НР. Первичные и повторные СС учитывали как один индивидуальный случай при рассмотрении одной заявленной НР. В случае если СС содержало информацию о нескольких НР, такие НР учитывали и анализировали

отдельно¹. При анализе критерии «значимое медицинское событие» и «клинически значимое событие» объединяли и рассматривали как единый критерий серьезности под общим наименованием «значимое медицинское событие».

Все НР кодировали с помощью MedDRA версии 25.1 на русском языке. В качестве оценки серьезности НР репортером рассматривали оценку серьезности, заявленную специалистом здравоохранения при репортировании СС. ОФН считал серьезными НР, которые привели к смерти, представляли угрозу для жизни, требовали госпитализации или ее продления, привели к стойкой либо выраженной нетрудоспособности или инвалидности, к врожденным аномалиям или порокам развития. Серьезной считали непреднамеренную подозреваемую передачу инфекционного агента через ЛП², а также медицинские события, квалифицируемые как значимые³. Оценку серьезности проводили с учетом оговорок для критериев: «угроза жизни» — событие, при котором пациент подвергается риску смерти во время события, не относится к событию, которое гипотетически могло привести к смерти, если бы было более тяжелым; «значимое медицинское событие» — событие, которое не представляет немедленной угрозы жизни или не приводит к смерти или госпитализации немедленно, но подвергает пациента опасности или может требовать медицинского вмешательства для предотвращения одного из перечисленных выше исходов⁴. В случае если для одной НР было заявлено несколько критериев серьезности, учитывали каждый из них. Детально рассмотрены НР, кодированные как предпочтительные термины, оцененные репортером как серьезные, а ОФН — как несерьезные, доля которых составила более 1% от общего числа зафиксированных НР; проведен описательный и сравнительный анализ таких НР.

Для количественной оценки результатов был выполнен расчет долей (процентов) по каждому этапу анализа. Общее число НР для каждого исследуемого ЛП рассматривали как базовый знаменатель при определении доли серьезных и несерьезных НР. Далее для каждого ЛП отдельно определяли долю НР, оцененных ре-

портерами и ОФН как серьезные или несерьезные, а также долю совпадений и несовпадений в оценке серьезности между репортером и ОФН. При анализе распределения критериев серьезности в расчет включали только НР, признанные серьезными хотя бы по мнению одной из сторон.

При оценке НР, кодированных в предпочтительных терминах MedDRA и заявленных как серьезные, их долю определяли относительно общего количества всех серьезных НР. Такой подход позволил определить наиболее частые клинические категории и выявить НР, которые систематически классифицировались репортерами как серьезные при отсутствии оснований для такой оценки.

Для обработки данных использовали методы описательной статистики.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Среди зарегистрированных за рассматриваемый период НР в 55,3% случаев в качестве подозреваемого ЛП заявлен инсулин аспарт, в 28,9% — инсулин лизпро и в 15,8% — инсулин гларгин.

Оценка серьезности

Оценка серьезности НР, выполненная ОФН, совпадала с оценкой репортера только в 41,3% случаев: в 30,0% случаев НР была признана серьезной, 11,3% — несерьезной. В 58,7% случаев оценка серьезности НР, проведенная ОФН, не совпадала с оценкой репортера: в подавляющем большинстве случаев (99,6%) ОФН счел несерьезными НР, заявленные репортером как серьезные, и в 0,4% случаев — наоборот (*рис. 1*).

Наибольшая доля несоответствий оценки серьезности НР репортером и ОФН была отмечена для ЛП инсулин гларгин — 65,6% случаев, наименьшая — для ЛП инсулин лизпро — в 50,8% (*рис. 2*). Несоответствие, при котором репортер расценил НР как несерьезное, а ОФН как серьезное, отмечено только для ЛП инсулин аспарт и составляет незначительную часть — 0,7% случаев.

Представленные данные указывают на наличие значительных расхождений в оценке серьезности НР между репортерами СС и ОФН: более чем в половине случаев репортер оценил НР как серьезные, а ОФН, основываясь на рекомен-

¹ Решение Совета ЕЭК от 03.11.2016 № 87 «Правила надлежащей практики фармаконадзора Евразийского экономического союза».

² Там же.

³ E2A Clinical safety data management: Definitions and standards for expedited reporting. ICH; 1994.

⁴ Там же.

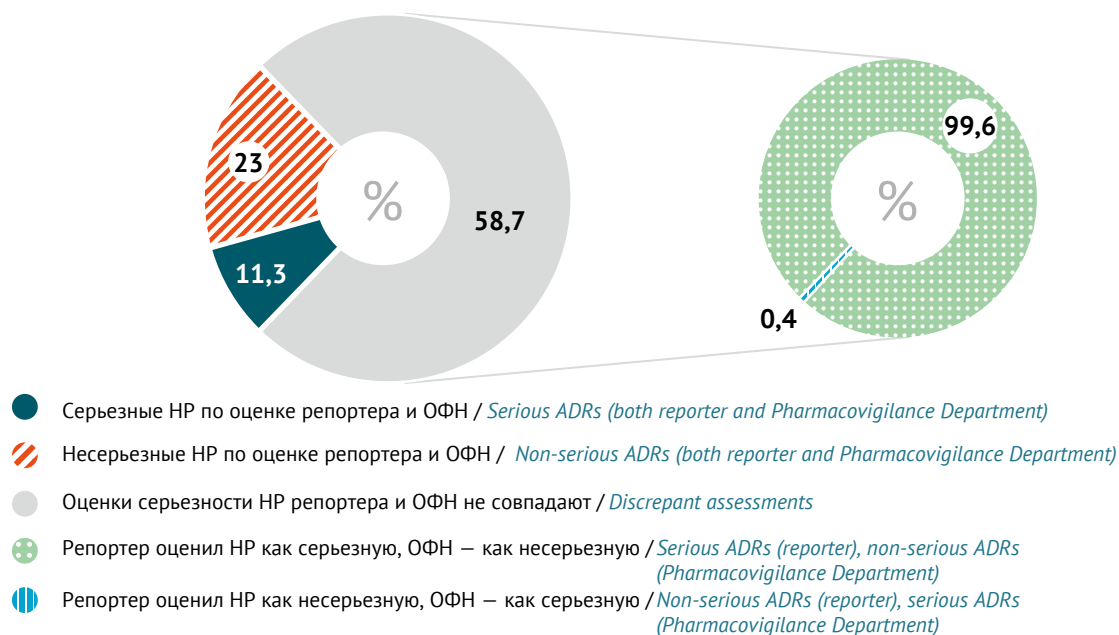


Рисунок подготовлен авторами по собственным данным / The figure was prepared by the authors using their own data

Рисунок 1. Соответствие оценки серьезности нежелательных реакций (НР) отделом фармаконадзора (ОФН) держателя регистрационного удостоверения и репортера для лекарственных препаратов инсулин аспарт, инсулин лизпро, инсулин гларгин

Figure 1. Proportion of serious and non-serious adverse drug reactions (ADR) and discrepancy in seriousness assessment between Pharmacovigilance Department and reporters for insulin aspart, insulin lispro, and insulin glargine

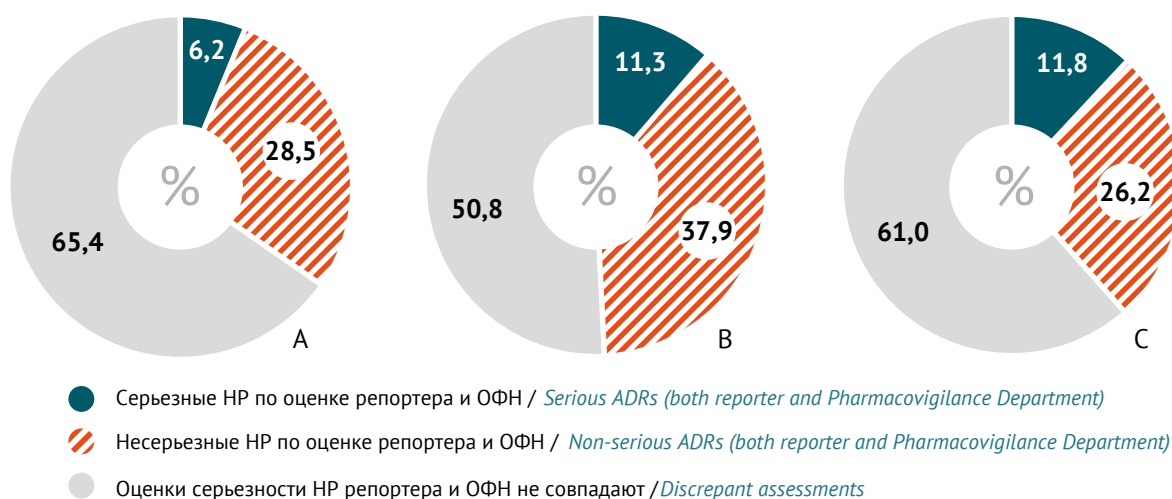


Рисунок подготовлен авторами по собственным данным / The figure was prepared by the authors using their own data

Рисунок 2. Соответствие оценки серьезности нежелательных реакций (НР) отделом фармаконадзора (ОФН) держателя регистрационного удостоверения и репортера для каждого из лекарственных препаратов: А — инсулин гларгин; В — инсулин лизпро; С — инсулин аспарт

Figure 2. Proportion of serious and non-serious adverse drug reactions and discrepancy in seriousness assessment between Pharmacovigilance Department and reporters for each preparation (A, insulin aspart, B, insulin lispro, C, insulin glargine)

дациях ICH E2A по применению критериев серьезности⁵, посчитал такую оценку завышенной.

Критерии серьезности

Проведен анализ критериев серьезности, которые применялись сторонами в спорных случаях. Для НР, которые репортер расценил как серьезные, а ОФН — как несерьезные, в подавляющем большинстве случаев репортеры использовали критерий «значимое медицинское событие» (табл. 1). Наибольшая доля случаев применения этого критерия репортером наблюдалась для ЛП инсулин аспарт — 76,5%, а наименьшая — для ЛП инсулин гларгин — 63,7%. Наиболее часто при указании этого критерия регистрировали НР, кодирующиеся следующими предпочтительными терминами (в порядке убывания частоты): «гипергликемия», «зуд», «гипогликемия», «крапивница», «астения» и «эритема в месте инъекции».

Вторым по распространенности применения при несовпадении оценки серьезности НР ре-

портером и ОФН явился критерий «угроза жизни» (около четверти случаев). Наиболее часто репортеры указывали этот критерий для инсулина лизпро (31,6% случаев НР), наименее часто — для инсулина аспарт (22,1%). Основными предпочтительными терминами для НР при выборе критерия «угроза жизни» являлись (в порядке убывания): «гипергликемия», «повышение уровня глюкозы в крови», «астения», «гипогликемия», «головокружение», «мышечная слабость».

Доля НР, которые расценены репортером как несерьезные, а ОФН как серьезные, составила 0,2% от всех НР для всех рассматриваемых ЛП. Все они связаны с ЛП инсулин аспарт. ОФН расценил указанные НР как серьезные, применив критерий «значимое медицинское событие».

Предпочтительный термин MedDRA

Для всех ЛП преобладали НР, предпочтительные термины которых отражали недостаточный терапевтический эффект: «гипергликемия» (15,1%),

Таблица 1. Распределение результатов оценки нежелательных реакций препаратов инсулина по критериям серьезности в случаях расхождения мнений репортера и держателя регистрационного удостоверения*

Table 1. Distribution of seriousness criteria (proportion) for adverse drug reactions assessed in case of a discrepancy between the reporter and Marketing Authorization Holder*

Критерий серьезности <i>Seriousness criteria</i>	Доля случаев расхождения оценки, % <i>Assessment discrepancy, %</i>			
	Инсулин гларгин <i>Insulin glargine</i>	Инсулин лизпро <i>Insulin lispro</i>	Инсулин аспарт <i>Insulin aspart</i>	Все лекарственные препараты <i>Total preparations</i>
Смерть <i>Death</i>	0,3	0,4	0	0,2
Угроза жизни <i>Life-threatening conditions</i>	25,2	31,6	22,1	25,0
Госпитализация или ее продление <i>Hospitalization (initial or prolonged)</i>	9,0	3,0	1,1	3,0
Стойкая или выраженная нетрудоспособность или инвалидность <i>Prolonged or permanent disability</i>	1,8	1,1	0,3	0,7
Врожденные аномалии и пороки развития <i>Congenital disorders</i>	0	0	0	0
Значимое медицинское событие <i>Important medical events</i>	63,7	64,0	76,5	71,1
Непреднамеренная подозреваемая передача инфекционного агента через лекарственный препарат <i>Inadvertent infection via the preparation</i>	0	0	0	0

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

* Репортер оценил нежелательную реакцию как серьезную, а отдел фармаконадзора держателя регистрационного удостоверения — как несерьезную.

* The reporter assessed the adverse drug reaction as serious, while the Pharmacovigilance Department of the Marketing Authorization Holder classified it as non-serious.

⁵ E2A Clinical safety data management: Definitions and standards for expedited reporting. ICH; 1994.

Решение Совета ЕЭК от 03.11.2016 № 87 «Правила надлежащей практики фармаконадзора Евразийского экономического союза».

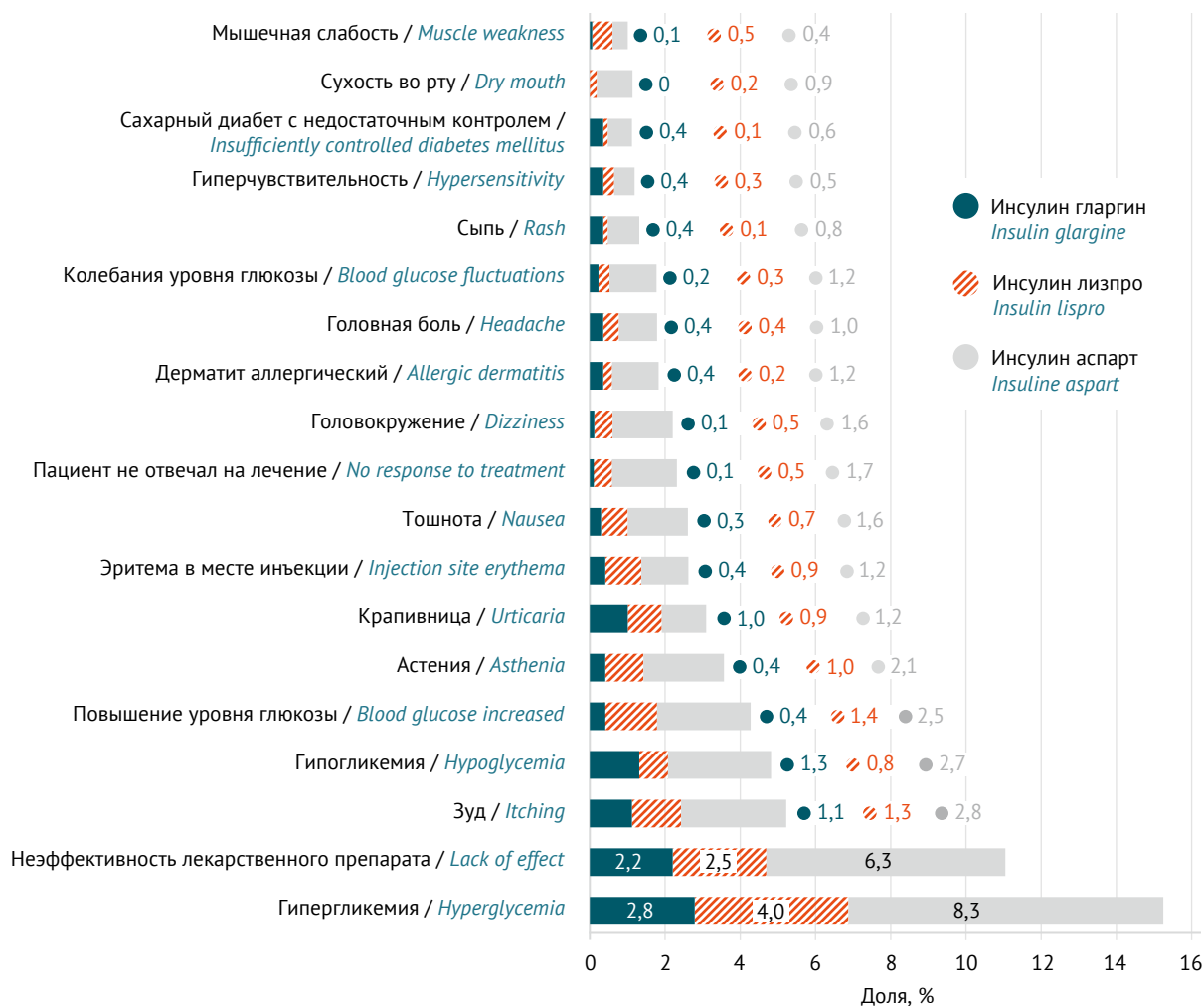


Рисунок подготовлен авторами по собственным данным / The figure was prepared by the authors using their own data

Рисунок 3. Распределение нежелательных реакций, расцененных репортером как серьезные, а отделом фармаконадзора держателя регистрационного удостоверения — как несерьезные, доля которых составила более 1% от их общего количества, по предпочтительным терминам MedDRA

Figure 3. Distribution of adverse drug reactions by MedRa Preferred Terms (occurring in >1% of all events) that were assessed as serious by the reporter but as non-serious by the Pharmacovigilance Department

«неэффективность ЛП» (10,9%), «повышение уровня глюкозы» (4,2%); а также нестабильность гликемии: «гипогликемия» (4,8%) и «колебания уровня глюкозы» (2,6%) (рис. 3).

Ту же тенденцию наблюдали отдельно для каждого из рассматриваемых ЛП. Так, НР инсулина гларгин чаще всего соответствовали предпочтительным терминам «гипергликемия» (2,8%), «неэффективность ЛП» (2,2%) и «гипогликемия» (1,3%), НР инсулина лизпро — «гипергликемия» (4,0%), «неэффективность ЛП» (2,5%) и «повышение уровня глюкозы» (1,4%), НР инсулина аспарт — «гипергликемия» (8,7%), «неэффективность ЛП» (6,3%), «гипогликемия» (2,7%) и «колебания уровня глюкозы» (1,2%).

На втором месте как для всех ЛП, так и для каждого в отдельности были НР аллергической природы. Для всех ЛП предпочтительными терминами, использованными для кодирования НР, были «зуд» (5,2%), «крапивница» (3,1%), «эритема в месте инъекции» (2,6%). Те же предпочтительные термины преобладали при описании НР аллергической природы инсулина гларгин и инсулина лизпро соответственно: «зуд» (1,1 и 1,3%), «крапивница» (1,0 и 0,9%), «эритема в месте инъекции» (0,4 и 0,9%). Для инсулина аспарт, помимо НР с предпочтительными терминами «зуд» (2,8%) и «эритема в месте инъекции» (1,2%), наиболее часто встречался «дерматит аллергический» (1,2%).

Прочие предпочтительные термины для всех ЛП отражали симптомы двух основных состояний: нестабильного контроля гликемии и аллергии. Для описания проблем с гликемическим контролем (как самих по себе, так и отдельных симптомов) репортеры использовали следующие предпочтительные термины: «повышение уровня глюкозы», «астения», «тошнота», «пациент не отвечал на лечение», «головокружение», «головная боль», «сахарный диабет с недостаточным контролем», «сухость во рту», «мышечная слабость», для описания НР аллергического характера: «сыпь» и «гиперчувствительность».

Таким образом, НР, которые репортеры оценили как серьезные, в ОФН — как несерьезные, сосредоточены на описании двух проблем: неоптимальный контроль гликемии (состояния гипо- и гипергликемии и колебания уровня глюкозы в крови), а также развитие местных и системных аллергических реакций.

НР, которые репортер заявил как несерьезные, а ОФН — как серьезные, выявлены только для ЛП инсулин аспарт, основным предпочтительным термином для таких НР явилась «гипергликемия» (28,6%). Остальные НР, описанные предпочтительными терминами «ацидоз», «неэффективность лекарственного препарата», «мышечные спазмы», «глюкозурия» и «кетонотела», регистрировались с частотой 14,3% каждая.

Важно отметить, что в 54,4% случаев, проанализированных в настоящем исследовании, информация в СС, предоставленная репортером, ограничивалась только обязательной: сведения о репортере, пациенте, ЛП, кодировка наименования НР в соответствии с MedDRA. В таких случаях отсутствовала информация о клиническом течении, методах лечения, исходе НР. Лишь в 45,5% случаев репортер предоставил дополнительную информацию о НР, что позволило провести более точную оценку клинического контекста, в том числе оценку серьезности.

ОБСУЖДЕНИЕ

Анализ результатов данного исследования показал, что более чем в половине случаев имела место несогласованность мнений репортера и ОФН в оценке серьезности НР (50,8, 65,4 и 61,0% случаев для инсулина лизпро, инсу-

лина гларгин и инсулина аспарт соответственно). Совпадение оценки серьезности для всех ЛП наблюдалось лишь в 41,3% случаев. При этом в подавляющем большинстве случаев таких разногласий (99,6%) репортер считал НР серьезной, тогда как держатель регистрационного удостоверения расценивал ее как несерьезную. Обратная ситуация отмечена только для нескольких НР при применении инсулина аспарт (0,2% от всех рассматриваемых НР для всех ЛП). В 96,1% всех несогласованных случаев репортеры использовали критерии «значимое медицинское событие» и «угроза жизни», что не соответствовало результатам оценки НР на основе стандартизированного международного подхода⁶.

Повышение уровня серьезности при оценке НР репортерами может быть связано с тем, что серьезные НР чаще воспринимаются ими как потенциально опасные для жизни или здоровья пациента, а значит — более значимые с точки зрения клинической практики и профессиональной ответственности. Поэтому врачи склонны уделять им больше внимания и считать их приоритетными для отчетности [5, 6].

Наши наблюдения согласуются с данными фармаконадзора Великобритании, Португалии, Нидерландов, Дании и Германии: более половины НР, репортируемых специалистами здравоохранения этих стран, расценены ими как серьезные [7–9]. В частности, в Германии доля серьезных НР в возрастной группе пациентов от 0 до 17 лет по данным EudraVigilance превышала 70,0% [7]. В исследованиях Управления по контролю за качеством пищевых продуктов и лекарственных средств (Food and Drug Administration, FDA), основанных на базе данных Системы отчетов о нежелательных реакциях для ЛП (FDA Adverse Event Reporting System, FAERS), частота серьезных НР среди пациентов, получающих инсулин, также была высокой. Например, в 66,6% из почти 42 000 сообщений, направленных специалистами здравоохранения по инсулинам лизпро, гларгин и аспарт, НР были заявлены репортером как серьезные⁷. Однако, по нашему опыту, оценка события как серьезного не всегда совпадает с клиническим контекстом и тяжестью состояния пациента.

В международных и российских базах научных публикаций и в материалах регуляторных

⁶ Решение Совета ЕЭК от 03.11.2016 № 87 «Правила надлежащей практики фармаконадзора Евразийского экономического союза».

E2A Clinical safety data management: Definitions and standards for expedited reporting. ICH; 1994.

⁷ Решение Совета ЕЭК от 03.11.2016 № 87 «Правила надлежащей практики фармаконадзора Евразийского экономического союза».

органов не удалось найти результаты исследований, направленных на прямое сравнение расхождений в оценке серьезности НР репортером и держателем регистрационного удостоверения. Согласно международной и российской регуляторной практике уровень серьезности не может быть снижен после первичной оценки. Если хотя бы одна из сторон — репортер или держатель регистрационного удостоверения — расценила НР как серьезную, она должна быть передана в регуляторные органы с тем уровнем серьезности, который является более высоким из двух оценок⁸. То есть расхождения в оценках могут приводить только к повышению уровня серьезности, но не к его снижению.

Обращает на себя внимание тот факт, что, в отличие от зарубежных исследований [7–9], в выборке данного исследования преобладали критерии «угроза жизни» и «значимое медицинское событие». Выбор этих критериев нередко связан с субъективностью оценки, поскольку их применение требует предположений о возможном развитии события и оценок потенциального риска при отсутствии медицинской помощи. В европейских странах серьезные НР регистрируют с применением четких объективных критериев серьезности произошедшего события (госпитализация или ее продление, стойкая либо выраженная нетрудоспособность или инвалидность и смерть) [7–9], в то время как в Российской Федерации подавляющее большинство репортеров использует критерии, допускающие значительную долю субъективности.

Применение субъективных критериев, в том числе со значительной долей несогласованности мнений репортеров и ОФН, может быть связано или с недостаточностью опыта репортеров в анализе НР, или с их стремлением зарегистрировать серьезные НР с целью привлечения внимания к недостаткам, по их мнению, характерным для ЛП инсулина, в том числе с целью согласования замены биоаналогичного продукта на оригинальный. Недоверие к биоаналогам и воспроизведенным препаратам остается важным фактором, влияющим на оценку НР специалистами. Результаты опроса российских врачей показали, что 83% специалистов считают оригинальные препараты более качественными, чем биоаналоги, хотя и признают

экономическую целесообразность их замены биоаналогами. Среди потребителей 64% считали, что оригинальные ЛП лучше биоаналогов, хотя 59% респондентов утверждали, что выбор препарата в аптеке зависит в большей степени от соотношения цены и эффективности. Среди фармацевтических специалистов в 2022 г. 41% предпочитал оригинальные ЛП против 45% в 2021 г., что свидетельствует о растущем признании равной эффективности биоаналогов [10, 11]. Подобное скептическое отношение может оказывать влияние на интерпретацию серьезности НР в сообщениях, особенно когда речь идет о новых или биоаналогичных препаратах.

Европейские данные косвенно подтверждают эту тенденцию: в Великобритании, по данным опроса 163 пациентов, 84% респондентов сомневались в полной эквивалентности воспроизведенных и оригинальных ЛП, а в Италии 40% из 2000 опрошенных пациентов не использовали воспроизведенные ЛП в связи с сомнениями в их качестве и эффективности [12, 13].

В ходе исследования установлено, что большинство НР, рассматриваемых репортерами как серьезные, связаны либо с влиянием ЛП на углеводный обмен, либо с развитием реакции гиперчувствительности. Следует отметить, что в базе данных FDA более 40% всех зарегистрированных НР для ЛП инсулинов также связаны с их фармакологическими эффектами⁹: гипергликемия, гипогликемия, повышение или понижение уровня глюкозы в крови, а также неэффективность ЛП. Это совпадает с полученными нами данными, в соответствии с которыми фармакологические эффекты инсулинов составили значительную часть всех зарегистрированных НР. Клиническая значимость таких НР может существенно отличаться в зависимости от контекста, то есть от тяжести проявления, скорости прогрессирования, наличия осложнений и необходимости неотложного вмешательства. Для одних пациентов гипер- или гипогликемия представляют лишь временное отклонение, устранимое коррекцией дозы, тогда как в других случаях именно эти состояния могут стать триггером угрожающих жизни осложнений.

Отметим существенное различие частоты сообщений о НР, связанных с аллергическими реакциями, по данным, полученным в исследовании,

⁸ Решение Совета ЕЭК от 03.11.2016 № 87 «Правила надлежащей практики фармаконадзора Евразийского экономического союза».

E2A Clinical safety data management: Definitions and standards for expedited reporting. ICH; 1994.

⁹ [FDA Adverse Event Reporting System \(FAERS\) Public Dashboard](#). FDA; 2023.

и данным FDA¹⁰: 12,0% против 2,2% от общего числа серьезных НР соответственно. Возможными причинами могут быть различия в практике фармаконадзора, критериях оценки репортеров, а также в настороженности медицинских работников к проявлениям иммунологических реакций. Вероятно, в российской системе фармаконадзора репортеры более склонны фиксировать кожные проявления и местные реакции как потенциально значимые, особенно если они связаны с изменением терапии или переходом на новый ЛП. Этот аспект требует дальнейшего изучения, так как завышение серьезности аллергических реакций может влиять на общую картину безопасности биоаналогичных инсулинов. Хотя в литературе данных по этому вопросу найдено не было, на наш взгляд, в Российской Федерации наблюдается гипердиагностика таких аллергических реакций, как «зуд», «эритема в месте инъекции», «крапивница» и «гиперчувствительность».

Анализ распределения типов НР, ставших причиной расхождений в оценке серьезности, показал, что гипергликемия, неэффективность ЛП и зуд — наиболее частые реакции, которые вызывают настороженность репортеров и нередко классифицируются ими как серьезные. В то же время сотрудники ОФН рассматривают эти события как несерьезные, поскольку при их оценке руководствуются установленными критериями серьезности¹¹. Это хорошо иллюстрируется на примере НР «зуд» или «крапивница». Уже исходя из самих предпочтительных терминов понятно, что такие проявления не соответствуют критериям, наиболее часто выбираемым репортерами: «угроза жизни» и «значимое медицинское событие». НР «зуд» или «крапивница» не представляют угрозы для жизни и не относятся к значимым медицинским событиям, так как не требуют вмешательства, направленных на предотвращение смерти, инвалидизации или необходимости госпитализации. Соответственно, сотрудники ОФН классифицируют эти случаи как несерьезные на основании нормативных критериев, тогда как репортеры, вероятно, подменяют понятия серьезности и тяжести, которые не являются равнозначными¹². Не каждое проявление кожной сыпи или зуда следует счи-

тать серьезной аллергической реакцией. Серьезной аллергическую реакцию следует расценивать лишь при ухудшении состояния, требующем экстренного вмешательства, или при развитии жизнеугрожающих состояний, таких как анафилактический шок или отек Квинке¹³.

В выборке встречались и другие НР, часто оцениваемые репортерами как серьезные: эритема в месте инъекции, тошнота, головокружение, головная боль и аллергический дерматит. Эти события не относятся к категории опасных или потенциально жизнеугрожающих, однако их доля среди НР, классифицированных репортерами как серьезные, оказалась высокой. Это указывает не на особенности конкретных клинических проявлений, а на системный характер некорректного применения критериев серьезности при первичном репортировании. Симптомы со стороны различных органов и систем — дерматологические, гастроэнтерологические, неврологические — могут быть ошибочно классифицированы как серьезные вне зависимости от их клинической сути, что подчеркивает проблему интерпретации критериев в рутинной практике.

Одной из ключевых проблем, выявленных в исследовании, является недостаточная полнота данных в СС, что затрудняет объективную оценку НР, в том числе по критериям серьезности. Так, 39% СС содержали неполные сведения, аналогично в нашем исследовании более 55% сообщений о НР не включали достаточной клинической информации [14]. Возможные факторы, которые могут способствовать неполным данным в сообщениях, включают ограниченное время у специалистов здравоохранения, сложность требований к отчетности, отсутствие обратной связи и недостаточную осведомленность репортеров о процессах фармаконадзора [15–17].

Большинство СС не содержали полной информации о состоянии пациента, его анамнезе, развитии и исходе НР, а в некоторых случаях отсутствовала полная информация о подозреваемом ЛП (включая номер серии), что затрудняло не только объективную клиническую оценку, но и расследование претензии по качеству. Кроме того, репортеры часто кодировали отдельные симптомы вместо це-

¹⁰ Там же.

¹¹ Решение Совета ЕЭК от 03.11.2016 № 87 «Правила надлежащей практики фармаконадзора Евразийского экономического союза».

E2A Clinical safety data management: Definitions and standards for expedited reporting. ICH; 1994.

¹² Решение Совета ЕЭК от 03.11.2016 № 87 «Правила надлежащей практики фармаконадзора Евразийского экономического союза».

¹³ Там же.

лостных синдромов, что противоречит рекомендациям MedDRA¹⁴ и искажает клиническую картину. Такой подход увеличивает количество СС, содержащих НР, формально соответствующих критериям серьезности, однако при этом не отражается реальное клиническое состояние пациента. Мы считаем необходимым придерживаться синдромного подхода, позволяющего учитывать клинический контекст в целом, а не разрозненные проявления.

Так, если гипергликемия указана как отдельная НР и отсутствуют другие симптомы, формирующие клинический синдром, ее следует расценивать как несерьезную НР. Оценивать гипергликемию как серьезную следует только в тех случаях, когда она сопровождается развитием диабетического кетоацидоза или гиперосмолярного состояния, которые требуют экстренной госпитализации и сопровождаются выраженными нарушениями обмена веществ, дегидратацией и иногда нарушением сознания¹⁵. Аналогичная ситуация наблюдается и при гипогликемии: она становится серьезной при развитии когнитивных нарушений, судорог или потери сознания, когда пациенту требуется помощь третьих лиц и немедленное медицинское вмешательство¹⁶ [5].

Анализ данных показывает, что в значительном числе случаев оценка серьезности НР репортерами основывалась на субъективном восприятии, а не на строгих клинических критериях. Это особенно заметно при регистрации аллергических реакций, гипергликемии и гипогликемии, которые репортеры часто рассматривают как серьезные НР даже в ситуациях, где они не сопровождаются осложнениями, требующими неотложного вмешательства. Отсутствие системного подхода, основанного на синдромном анализе, приводит к тому, что отдельные симптомы кодируются разрозненно, что искажает клиническую картину и завышает долю серьезных НР.

Для улучшения качества репортирования НР необходимы упрощение подачи СС, разработка более структурированных форм и внедрение понятных регламентов объема информации, необходимой для экспертной оценки случаев, а также возможное применение финансовых стимулов за качественное предоставление

данных о СС [18, 19]. Для упрощения подачи сообщений целесообразно внедрение обновленных электронных форм с дополнительными структурированными полями и контекстными подсказками. Такие формы не изменят общую частоту фиксируемых НР, однако позволят собирать более полную клиническую информацию. Важную роль играет сотрудничество между медицинскими специалистами и фармаконадзорными центрами, обеспечивающее обратную связь и методическую поддержку [18]. Также необходимо совершенствование образовательных программ для повышения осведомленности врачей о принципах фармаконадзора [17, 20]. Международные исследования подтверждают, что повышение уровня информированности и автоматизация процесса отчетности являются ключевыми факторами, способствующими улучшению качества собираемых данных [15, 17, 21].

Таким образом, недостаточная полнота сообщений о НР остается одной из ключевых проблем фармаконадзора, что может приводить к субъективным оценкам ввиду недостаточно полного и качественного предоставления информации, затрудняя медицинскую оценку. Для повышения точности мониторинга безопасности ЛП необходимо комплексное решение, включающее оптимизацию процесса репортирования, в том числе автоматизации, развитие образовательных инициатив и совершенствование взаимодействия между медицинским сообществом и структурами, ответственными за фармаконадзор.

Одним из ограничений настоящего исследования является невозможность раскрытия абсолютного количества индивидуальных спонтанных сообщений о НР, включенных в анализ¹⁷.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Результаты исследования показали, что оценка серьезности НР при применении воспроизведенных препаратов инсулина репортером и ОФН держателя регистрационного удостоверения совпала только в 41,3% случаев. В 99,6% случаев несоответствия оценки репортеры считали НР серьезными, а ОФН — несерьезными; преимущественно в случаях, связанных с фармакологическими эффектами инсулинов и с реакциями аллергической природы. В 96,1%

¹⁴ Вводное руководство по стандартизированным запросам MedDRA (SMQ) версии 25.1.2022.

¹⁵ American Diabetes Association Professional Practice Committee. 17. Diabetes advocacy: Standards of care in diabetes—2024. *Diabetes Care*. 2024;47(Suppl. 1):S307–S308. <https://doi.org/10.2337/dc25-S017>

Сахарный диабет 2 типа у взрослых. Клинические рекомендации. Минздрав России; 2022.

¹⁶ Там же.

¹⁷ Решение Совета ЕЭК от 03.11.2016 № 87 «Правила надлежащей практики фармаконадзора Евразийского экономического союза», п. 421.

случаев причиной расхождений является субъективное применение репортерами критериев серьезности «угроза жизни» и «значимое медицинское событие» без достаточного клинического обоснования. Это может быть связано как с недостаточной информированностью репортеров о системе фармаконадзора в целом, так и с сохраняющимся недоверием к биоаналагам инсулина. Расхождения в оценке серьезности также могут быть частично обусловлены низким качеством репортирования НР без уточнения клинического контекста, деталей события и разрозненным репортированием отдель-

ных симптомов одного клинического события, а не целостным его представлением.

Для повышения точности оценки НР медицинскими специалистами необходимы образовательные инициативы в области фармаконадзора, улучшение качества описания случаев при заполнении СС, а также внедрение подходов, подразумевающих репортирование не отдельных разрозненных симптомов, а всего возможного симптомокомплекса, характерного для конкретного клинического состояния. Такой подход позволяет корректнее оценивать серьезность события с учетом клинического контекста.

Литература / References

1. Журавлева МВ, Романов БК, Городецкая ГИ и др. Актуальные вопросы безопасности лекарственных средств, возможности совершенствования системы фармаконадзора. *Безопасность и риск фармакотерапии*. 2019;7(3):109–19. Zhuravleva MV, Romanov BK, Gorodetskaya GI, et al. Topical issues of drug safety, possibilities of improving pharmacovigilance. *Safety and Risk of Pharmacotherapy*. 2019;7(3):109–19 (In Russ.). <https://doi.org/10.30895/2312-7821-2019-7-3-109-119>
2. Литвиненко ТС, Сафроненко АВ, Макляков ЮС и др. Анализ спонтанных сообщений как «инструмент» фармаконадзора. *Биомедицина*. 2022;18(2):40–5. Litvinenko TS, Safronenko AV, Maklyakov YuS, et al. Analysis of spontaneous reports as a methodological pharmacovigilance tool. *Biomedicina*. 2022;18(2):40–5 (In Russ.). <https://doi.org/10.33647/2074-5982-18-2-40-45>
3. Шаталова ОВ, Смусева ОН, Маслаков АС. Мониторинг безопасности антитромботической терапии методом спонтанных сообщений. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии*. 2013;9(2):123–6. Shatalova OV, Smuseva ON, Maslakov AS. Safety monitoring of antithrombotic therapy using spontaneous reports. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2013;9(2):123–6 (In Russ.). EDN: [PZKSDX](https://doi.org/10.33647/2074-5982-18-2-40-45)
4. Костылева МН, Белоусов ЮБ, Грацианская АН и др. Оценка безопасности лекарственной терапии в клинической практике. *ФАРМАКОЭКОНОМИКА. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология*. 2014;7(1):27–32. Kostyleva MN, Belousov YuB, Gratsianskaya AN, et al. Evaluation of safety of drug therapy in clinical practice. *FARMAKOEKONOMIKA. Modern Pharmacoeconomics and Pharmacoepidemiology*. 2014;7(1):27–32 (In Russ.). EDN: [TAYDAX](https://doi.org/10.33647/2074-5982-18-2-40-45)
5. Дедов ИИ, Шестакова МВ, Майоров АЮ и др. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом. 11-й выпуск. *Сахарный диабет*. 2023;26(2S):1–157. Dedov I, Shestakova M, Mayorov A, et al. Standards of specialized diabetes care. 11th Edition. *Diabetes Mellitus*. 2023;26(2S):1–157 (In Russ.). <https://doi.org/10.14341/DM13042>
6. Калиева ДЕ, Тургамбаева АК, Керимбаева ЗА и др. Осведомленность о генерических препаратах среди медицинских персонала и пациентов. *Наука и здравоохранение*. 2021;5:236–47. Kalieva DE, Turgambayeva AK, Kerimbayeva ZA, et al. Awareness of generic drugs among healthcare professionals and patients: A literature review. *Science and Healthcare*. 2021;5:236–47 (In Russ.). <https://doi.org/10.34689/SH.2021.23.5.025>
7. Leitz S, Dubrall D, Toni I, et al. Analysis of the reporting of adverse drug reactions in children and adolescents in Germany in the time period from 2000 to 2019. *PLoS One*. 2021;16(3):e0247446. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0247446>
8. Inch J, Watson MC, Anakwe-Umeh S, et al. Patient versus healthcare professional spontaneous adverse drug reaction reporting. *Drug Saf*. 2012;35(10):807–18. <https://doi.org/10.1007/bf03261977>
9. Marques J, Ribeiro-Vaz I, Costa Pereira A, et al. A survey of spontaneous reporting of adverse drug reactions in 10 years of activity in a pharmacovigilance centre in Portugal. *Int J Pharm Pract*. 2014;22(4):275–82. <https://doi.org/10.1111/ijpp.12078>
10. Бондаренко ВА, Солянская ЮВ. Опрос фармацевтов в выявлении их вовлеченности и готовности участвовать в формировании потребительского выбора: актуализация дополнительного обучения. *Практический маркетинг*. 2024;(2):4–9. Bondarenko VA, Solyanskaya YuV. Survey of pharmacists to assess their involvement and willingness to participate in shaping consumer choice: Updating additional training. *Practical Marketing*. 2024;(2):4–9 (In Russ.). <https://doi.org/10.24412/2071-3762-2024-2320-4-9>
11. Бондаренко ВА, Солянская ЮВ. Исследование трендов в поведении врачей, сотрудников первого стола и конечных потребителей в отношении различных аспектов фармацевтического рынка. *Практический маркетинг*. 2024;(4):31–8. Bondarenko VA, Solyanskaya YuV. Study of trends in the behavior of physicians, pharmacists and end consumers regarding various aspects of the pharmaceutical market. *Practical Marketing*. 2024;(4):31–8 (In Russ.). <https://doi.org/10.24412/2071-3762-2024-4322-31-38>
12. Al Ameri MN, Whittaker C, Tucker A, et al. A survey to determine the views of renal transplant patients on generic substitution in the UK. *Transpl Int*. 2011;24(8):770–9. <https://doi.org/10.1111/j.1432-2277.2011.01268.x>
13. Mattioli F, Siri G, Castelli F, et al. Approval rating and opinion of outpatients and general practitioners toward generic drugs: A questionnaire-based real-world study. *Patient Prefer Adherence*. 2017;(11):1423–33. <https://doi.org/10.2147/PPA.S126486>
14. Plessis L, Gómez A, García N, et al. Lack of essential information in spontaneous reports of adverse drug reactions in Catalonia—a restraint to the potentiality for signal detection. *Eur J Clin Pharmacol*. 2017;73(6):751–8. <https://doi.org/10.1007/s00228-017-2223-5>
15. Putri RA, Ikawati Z, Rahmawati F, et al. An awareness of pharmacovigilance among healthcare professionals due to an underreporting of adverse drug reactions issue: A systematic review of the current state, obstacles, and strategy. *Curr Drug Saf*. 2024;19(3):317–31. <https://doi.org/10.2174/0115748863276456231016062628>
16. Shkreli R, Dhamo K, Haloçi E, et al. Knowledge, attitude and practice towards pharmacovigilance and reporting of adverse drug reactions among health care professionals in Albania: A cross-sectional study. *Pak J Pharm Sci*. 2023;36(3):713–21. PMID: [37580918](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37580918/).
17. Abu Hammour K, El-Dahiyat F, Abu Farha R. Health care professionals knowledge and perception of pharmacovigilance in a tertiary care teaching hospital in Amman, Jordan. *J Eval Clin Pract*. 2017;23(3):608–13. <https://doi.org/10.1111/jep.12683>
18. Le TT, Nguyen TTH, Nguyen C, et al. Factors associated with spontaneous adverse drug reaction reporting among healthcare professionals in Vietnam. *J Clin Pharm Ther*. 2020;45(1):122–7. <https://doi.org/10.1111/jcpt.13037>

19. Cervantes-Arellano MJ, Castelán-Martínez OD, Marín-Campos Y, et al. Educational interventions in pharmacovigilance to improve the knowledge, attitude and the report of adverse drug reactions in healthcare professionals: Systematic review and meta-analysis. *DARU J Pharm Sci.* 2024;32(1):421–34. <https://doi.org/10.1007/s40199-024-00508-z>
20. Li R, Curtis K, Van C, et al. Why hospital-based healthcare professionals do not report adverse drug reactions: A mixed methods study using the Theoretical Domains Framework. *Eur J Clin Pharmacol.* 2022;78(7):1165–75. <https://doi.org/10.1007/s00228-022-03326-x>
21. Ribeiro A, Lima S, Zampieri ME, et al. Filling quality of the reports of adverse drug reactions received at the Pharmacovigilance Centre of São Paulo (Brazil): Missing information hinders the analysis of suspected associations. *Expert Opin Drug Saf.* 2017;16(12):1329–34. <https://doi.org/10.1080/14740338.2017.1369525>

Вклад авторов. Все авторы подтверждают соответствие своего авторства критериям ICMJE. Наибольший вклад распределен следующим образом: *Ильенков А.А.* — разработка методологии, сбор и анализ данных, работа с литературными источниками, написание исходного текста рукописи, формулировка выводов; *Филиппова А.В.* — значительный вклад в дизайн работы, критическое смысловое редактирование, анализ литературы, участие в формулировке выводов; *Туев И.К.* — значительный вклад в концепцию исследования, утверждение окончательной версии рукописи для публикации; *Драй Р.В.* — смысловое редактирование текста, утверждение окончательной версии рукописи для публикации; *Ланцова Е.В.* — участие в обсуждении и формулировке выводов, утверждение окончательной версии рукописи для публикации.

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

Authors' contributions. All the authors confirm that they meet the ICMJE criteria for authorship. The most significant contributions were as follows. *Artem A. Ilyenkov* developed methodology, collected and analyzed data, reviewed literature, drafted the initial manuscript, and formulated conclusions. *Anastasia V. Philippova* significantly contributed to the study design, critically revised the manuscript, analyzed literature, and participated in formulating the conclusions. *Ilya K. Tuev* conceptualized the study and finally approved the manuscript for publication. *Roman V. Drai* critically revised the manuscript and finally approved the version for publication. *Elena V. Lantsova* participated in the discussion, formulated the conclusions and finally approved the version for publication.

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

ОБ АВТОРАХ / AUTHORS

Ильенков Артем Александрович / Artem A. Ilyenkov

ORCID: <https://orcid.org/0009-0001-7455-8141>

Филиппова Анастасия Владимировна, канд. мед. наук / Anastasia V. Philippova, Cand. Sci. (Med.)

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3499-4608>

Туев Илья Константинович / Ilya K. Tuev

ORCID: <https://orcid.org/0009-0008-9420-3381>

Драй Роман Владимирович, канд. мед. наук / Roman V. Drai, Cand. Sci. (Med.)

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4594-6097>

Ланцова Елена Викторовна, канд. мед. наук / Elena V. Lantsova, Cand. Sci. (Med.)

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1412-0711>

Поступила 30.09.2025

После доработки 21.11.2025

Принята к публикации 04.12.2025

Received September 30, 2025

Revised November 21, 2025

Accepted December 4, 2025

УДК 615.065

<https://doi.org/10.30895/2312-7821-2026-14-1-33-43>

Оригинальная статья | Original article



Социальная сеть «ВКонтакте» как источник данных для фармаконадзора: возможность использования держателем регистрационного удостоверения

Е.К. Нежурина^{1,✉} , К.С. Мильчаков¹ , А.А. Абрамова^{1,2}

¹ Научное медицинское агентство «Литобзор»,
Профсоюзная ул., д. 3, Москва, 117292, Российская Федерация

² Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования
«Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы»,
ул. Миклухо-Маклая, д. 6, Москва, 117198, Российская Федерация

✉ Нежурина Елизавета Константиновна elizaveta.nezhurina@lit-review.ru

РЕЗЮМЕ

ВВЕДЕНИЕ. Социальные медиа (социальные сети, форумы, сайты отзывов) могут содержать важную информацию о нежелательных реакциях при применении лекарственных препаратов. Исследования русскоязычных социальных медиа как источника информации для фармаконадзора в Российской Федерации ранее не проводились.

ЦЕЛЬ. Оценить возможность использования российской социальной сети «ВКонтакте» как дополнительного источника сообщений о нежелательных реакциях на примере мониторинга упоминаний о применении метформина, азитромицина, метронидазола и клотримазола.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ. Проведен мониторинг социальной сети «ВКонтакте» в период с 01.09.2023 по 31.03.2024 при помощи программного обеспечения LITVISOR® для сбора пользовательских сообщений, содержащих упоминания о применении лекарственных препаратов с международными непатентованными наименованиями метформин, азитромицин, метронидазол, клотримазол. Оценивали полноту информации о репортере и пациенте в сообщениях, выявляли нежелательные реакции и особые ситуации по безопасности. Полученную информацию по безопасности кодировали в соответствии с терминологией MedDRA, оценивали серьезность и предвиденность нежелательных реакций.

РЕЗУЛЬТАТЫ. Мониторинг социальной сети «ВКонтакте» позволил обнаружить 4969 записей о случаях применения азитромицина, метформина, метронидазола и клотримазола. В 124 (2,5%) сообщениях выявлена информация о 195 нежелательных реакциях, которые были отнесены к 15 системно-органным классам. Как несерьезные были квалифицированы 93,3% случаев, как серьезные – 6,7%. Предвиденными были 85,6% нежелательных реакций, непредвиденными – 14,4%. Выявлены случаи off-label применения лекарственных препаратов, передозировки, применения у беременных женщин. В 35,5% спонтанных сообщений репортер был идентифицирован, в 89,5% был известен пол пациента, в 36,3% – возраст пациента.

ВЫВОДЫ. В исследовании показано, что мониторинг русскоязычной социальной сети «ВКонтакте» перспективен для получения данных по безопасности лекарственных препаратов, разрешенных к применению в Российской Федерации. Подтверждена принципиальная возможность валидации записей пользователей социальной сети как спонтанных сообщений.

Ключевые слова: мониторинг; фармаконадзор; социальные сети; социальные медиа; спонтанные сообщения; нежелательные реакции; метформин; азитромицин; метронидазол; клотримазол; безопасность лекарственных средств; данные реальной клинической практики

Для цитирования: Нежурина Е.К., Мильчаков К.С., Абрамова А.А. Социальная сеть «ВКонтакте» как источник данных для фармаконадзора: возможность использования держателем регистрационного удостоверения. *Безопасность и риск фармакотерапии*. 2026;14(1):33–43. <https://doi.org/10.30895/2312-7821-2026-14-1-33-43>

Финансирование. Работа выполнена без спонсорской поддержки.

Потенциальный конфликт интересов. Мильчаков К.С. является правообладателем и разработчиком программного обеспечения для автоматизации литературного мониторинга LITVISOR®, также авторы являются сотрудниками научного медицинского агентства «Литобзор», однако этот факт не влияет на позицию авторов и интерпретацию описываемых фактов и положений в настоящей статье.

Vkontakte Social Network as a Data Source for Pharmacovigilance: Applicability for Marketing Authorization Holders

Elizaveta K. Nezhurina¹✉, Kirill S. Milchakov¹, Anna A. Abramova^{1,2}

¹ LitReview Agency,
3 Profsoyuznaya St., Moscow 117292, Russian Federation

² Peoples' Friendship University of Russia named after Patrice Lumumba,
6 Miklukho-Maklay St., Moscow 117198, Russian Federation

✉ Elizaveta K. Nezhurina elizaveta.nezhurina@lit-review.ru

ABSTRACT

INTRODUCTION. Social media (social networks, forums, review websites, etc.) contain a lot of essential information about adverse drug reactions (ADRs). So far, no previous studies of social media were conducted in the Russian Federation.

AIM. This study aimed to evaluate the possibility of using VKontakte social network as an additional source of ADR reports exemplified by users mentioning the use of metformin, azithromycin, metronidazole, and clotrimazole.

MATERIALS AND METHODS. VKontakte social network was monitored for the period of 09.01.2023 to 03.31.2024 using LITVISOR® software to collect entries mentioning the use of metformin, azithromycin, metronidazole, and clotrimazole (International Non-proprietary Names). We analyzed the completeness of information about the reporters and the patients, as well as ADRs and special safety situations. The identified safety information was encoded using MedDRA terminology; their seriousness and listedness were assessed.

RESULTS. A monitoring of VKontakte social network resulted in 4,969 entries on the use of azithromycin, metformin, metronidazole, and clotrimazole. We identified 195 ADRs related to 15 systemic organ classes; of them, 93.3% were classified as non-serious and 6.7% as serious. 85.56% of ADRs were expected, while 14.4% were unexpected. Cases of off-label use, overdose, and use in pregnant women were identified. In 35.5% of spontaneous reports, the reporter was identified, in 89.5%, the patient's sex was known, and in 36.3%, the patient's age was known.

CONCLUSIONS. The findings show that the monitoring of VKontakte social network is a promising source of data on drug safety approved in the Russian Federation. The study confirms the fundamental possibility of validating the entries from the social network users as spontaneous reports.

Keywords: monitoring; pharmacovigilance; social media; social network; spontaneous report; adverse drug reaction; metformin; azithromycin; metronidazole; clotrimazole; drug safety; real-world data; RWD

For citation: Nezhurina E.K., Milchakov K.S., Abramova A.A. VKontakte social network as a data source for pharmacovigilance: Applicability for marketing authorization holders. *Safety and Risk of Pharmacotherapy*. 2026;14(1):33–43. <https://doi.org/10.30895/2312-7821-2026-14-1-33-43>

Funding. The study was performed without external funding.

Disclosure. Kirill S. Milchakov is the copyright holder and developer of the literature monitoring automation software LITVISOR®; other authors are employees of LitReview Agency, however, this fact does not influence their view and interpretation of the facts and provisions discussed in this article.

ВВЕДЕНИЕ

Перспективным направлением совершенствования существующих подходов к сбору данных о безопасности лекарственных препаратов (ЛП) является получение сведений об индивидуальном опыте их применения непосредственно от пациентов, который они описывают в том числе на цифровых платформах¹. В последние годы наблюдается активный интерес регуляторных органов и других участников международной системы фармаконадзора к социальным медиа (социальные сети, интернет-форумы для пациентов, сайты отзывов, аптек и маркетплейсов и др.) как к источникам сообщений о потенциальных нежелательных реакциях (НР) для повышения уровня репортирования² [1–4]. В сентябре 2025 г. Международный совет по гармонизации (International Council on Harmonisation, ICH) утвердил Руководство E2D(R1) «Управление данными по безопасности: определения и стандарты экстренной отчетности»³. В документе разъясняются особенности использования социальных медиа (публичных цифровых платформ, таких как социальные сети, форумы, сайты отзывов, комментарии к видео на видеохостинговых платформах и др.) в качестве источников данных о НР ЛП в пострегистрационном периоде.

Социальные медиа содержат много информации о влиянии лекарственных препаратов на качество жизни пациентов, о случаях применения с нарушением одобренных условий применения ЛП (в особенности off-label применения и злоупотребления) [7, 8], а также об использовании в особых популяциях пациентов (беременные и кормящие женщины и др.) [9, 10]. Социальные медиа могут служить инструментом для более раннего выявления сигнала по безопасности: так, в феврале 2022 г. группа экспертов по фармаконадзору Всемирной организации здравоохранения при мониторинге социальных медиа выявила несколько сообщений о развитии нефротического синдрома после применения вакцин против COVID-19, что было рассмотрено как потенциальный сигнал гломерулонефрита [11].

Социальные сети входят в число наиболее востребованных интернет-ресурсов: например, жители России проводят в социальных сетях до 47% своего времени в интернете⁴. Крупнейшей социальной сетью в России является российская платформа «ВКонтакте»⁵, которой, по данным за 4 месяца 2024 г. (март-июнь), пользовались 74% граждан (90,1 млн пользователей). Следует отметить, что российские социальные сети различались по возрасту пользовательской аудитории. Социальная сеть «ВКонтакте» была самой используемой среди людей в возрасте от 25 до 54 лет, социальная сеть TikTok (67,2 млн пользователей, 55% населения России) лидировала по доле времени потребления среди молодой аудитории (12–24 лет), «ОК» (50,9 млн пользователей, 42%) являлась основной социальной сетью для пользователей старше 55 лет. Пользователи всех возрастных категорий в равной степени использовали мессенджер с функцией социальной сети Telegram (85,3 млн пользователей, 70%), при этом он был лидером по приросту пользовательской аудитории за последние несколько лет⁶.

В настоящее время проведены исследования ряда зарубежных социальных медиа как источников информации для мониторинга безопасности применения ЛП [1–10]. Публикаций результатов исследований российских социальных сетей в контексте фармаконадзора найти не удалось. Отметим работу Е.В. Тутубалиной и соавт. (2021) по созданию моделей обработки естественного языка для анализа русскоязычных текстов из открытых источников для выявления случаев развития НР после применения ЛП, которые были валидированы на данных русскоязычного сайта Otvovik [12].

Для оценки возможности использования российской социальной сети «ВКонтакте» как источника данных в пострегистрационном фармаконадзоре выбраны 4 препарата разных фармакотерапевтических групп с разными профилями безопасности и целевыми популяциями. ЛП с международными непатентованными наименованиями (МНН) азитромицин, клотримазол, метронидазол, метформин зарегистрированы и активно применяются в России более 20 лет⁷.

¹ Social media data for real world evidence in regulatory decision making. An expert review report for the HMA/EMA Big Data Steering Group – 2024. EMA/348808/2024. EMA; 2024

² Coutinho A. Underreporting in pharmacovigilance: How can we do better? Uppsala Reports 92 & 93, 15 October 2025. P. 20–3. <https://view.publitas.com/uppsala-monitoring-centre/ur92/page/22-23>

³ ICH E2D(R1) Guideline on post-approval safety data: definitions and standards for management and reporting of individual case safety reports. ICH; 2025.

⁴ Аналитический отчет Mediascope Cross Web, март-май 2024.

⁵ <https://vk.com>

⁶ Аналитический отчет Mediascope Cross Web, март-май 2024.

⁷ <https://grls.rosminzdrav.ru/>

Азитромицин, антибиотик класса макролидов, широко назначается детям и взрослым⁸ для лечения бактериальных инфекций, часто применяется off-label⁹. Клотримазол является противогрибковым средством широкого спектра действия для наружного применения, используется, в частности, при кандидозном вульвовагините, распространенном среди женщин репродуктивного возраста [13]. Метронидазол как противомикробное средство часто назначают в гинекологии при лечении бактериального вагиноза в этой же популяции¹⁰. Метформин — гипогликемическое средство для лечения сахарного диабета 2 типа, одного из самых распространенных хронических неинфекционных заболеваний, которое развивается чаще всего у людей старше 40 лет¹¹. Целевые популяции для этих препаратов широко представлены среди пользователей социальной сети «ВКонтакте».

Цель работы — оценить возможность использования российской социальной сети «ВКонтакте» как дополнительного источника сообщений о нежелательных реакциях на примере мониторинга упоминаний о применении метформина, азитромицина, метронидазола и клотримазола.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проведен мониторинг социальной сети «ВКонтакте» в период с 01.09.2023 по 31.03.2024 (6 мес.) для сбора пользовательских сообщений, содержащих упоминания МНН: азитромицин, клотримазол, метформин, метронидазол при помощи валидированной автоматизированной системы LITVISOR® (Россия)¹² в соответствии с документацией социальной сети «ВКонтакте» для разработчиков¹³. Система осуществляла ежедневный автоматический поиск и сбор упоминаний исследуемых МНН на страницах пользовательских профилей и сообществ, находящихся в открытом доступе. Обнаруженные записи распределены на две группы: 1) «реклама / рекомендации / образовательный пост» — записи, имеющие рекламный или образовательный характер, объявления о купле/продаже ЛП, за-

писи о применении ЛП у животных; 2) «случай применения ЛП» — записи, описывающие индивидуальный опыт применения ЛП у человека. Записи, отнесенные к 1 группе, исключены из дальнейшего исследования.

Далее в группе «случай применения ЛП» выявляли сообщения о НР и особых ситуациях по безопасности (далее — потенциальные спонтанные сообщения), которые содержали предположение пациента/потребителя (первоисточника) о наличии взаимосвязи с ЛП, включая:

1) любое неблагоприятное последствие применения ЛП;

2) применение ЛП у беременных или кормящих женщин¹⁴;

3) применение ЛП в педиатрической популяции и у пожилых людей (в случае неблагоприятного исхода);

4) случаи применения с нарушением одобренных условий применения ЛП, включая применение не в соответствии с общей характеристикой ЛП (ОХЛП) или инструкцией по медицинскому применению (ИМП) ЛП (off-label), передозировку, злоупотребление, неправильное применение и ошибки применения¹⁵;

5) отсутствие терапевтической эффективности.

Описанные в сообщениях НР и особые ситуации по безопасности кодировали в соответствии с медицинским словарем для регуляторной деятельности Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) версии 27.0 на уровнях терминов нижнего уровня (lowest level term, LLT), предпочтительных терминов (preferred term, PT) и системно-органных классов (systemic organ classes, SOC).

Причинно-следственную связь между НР и ЛП считали как минимум «возможной», если пользователь, выступающий в качестве репортера (первоисточник), предполагал ее наличие. Дополнительную оценку степени достоверности причинно-следственной связи не проводили.

Далее оценивали предвиденность и серьезность выявленных НР. При наличии информации о лекарственной форме для оценки предвиден-

⁸ Топ-10 популярных рецептурных препаратов России. Новости GxP. 01.09.2022.

⁹ Исследование уровня знаний, отношения и поведения граждан Российской Федерации в области устойчивости к противомикробным препаратам. Аналитический отчет ЦНИИОИЗ; 2022.

¹⁰ Бактериальный вагиноз. Клинические рекомендации. Минздрав России; 2022.

¹¹ Сахарный диабет 2 типа у взрослых. Клинические рекомендации. Минздрав России; 2022.

¹² <https://litvisor.ru/>

¹³ <https://dev.vk.com/ru/guide>

¹⁴ Отобраны как сообщения о воздействии лекарственного препарата на течение беременности без данных об исходе или с информацией о нормальном исходе, так и в случае подозреваемого неблагоприятного исхода (подозреваемой нежелательной реакции у матери и/или плода/ребенка).

¹⁵ Отобраны как сообщения без данных об исходе, так и в случае подозреваемого неблагоприятного исхода.

ности использовали ИМП/ОХЛП оригинального/референтного ЛП в данной лекарственной форме, при отсутствии информации о лекарственной форме — ИМП/ОХЛП оригинального/референтного ЛП всех зарегистрированных для данного МНН лекарственных форм. Серьезность НР оценивали в соответствии с Правилами надлежащей практики фармаконадзора¹⁶: к серьезным относили НР, которые приводили к смерти, представляли угрозу для жизни пациента, требовали госпитализации пациента или ее продления, приводили к стойкой либо выраженной нетрудоспособности или инвалидности, врожденным аномалиям или порокам развития. Также к серьезной НР относили ситуации, в которых пользователь приводил информацию о факте медицинского вмешательства для устранения НР (например, об отмене ЛП или о применении другого ЛП с целью минимизации НР). Данным серьезным НР присвоен критерий серьезности «клинически значимое событие».

Выявление НР, медицинское кодирование НР по MedDRA, оценку предвиденности и серьезности проводили параллельно два специалиста из числа авторов статьи для перекрестной оценки качества обработки данных. В случае расхождения мнений специалистов инициировалось обсуждение до достижения консенсуса, и финальную оценку считали окончательной.

Сообщения анализировали на наличие следующей информации: имя пользователя (или его псевдоним, указанный в пользовательском профиле); является ли автор записи (репортер) пациентом; пол пациента; возраст пациента; информация о форме выпуска ЛП; показание для применения ЛП у пациента (заболевание/диагноз); наличие копий медицинских документов пациента. Данные о поле и возрасте пациента извлекали либо непосредственно из текста самого сообщения, либо, если пользователь писал о себе, данные получали из его профиля в социальной сети в разделе «Подробнее». В случае анонимного сообщения пол пациента идентифицировали по контексту сообщения (окончания глаголов прошедшего времени, общий контекст, в некоторых случаях — показания к применению, фармакотерапевтическая группа ЛП и др.).

Статистическую обработку данных проводили с использованием программного обеспечения Microsoft Excel 2019. Описательная статистика была выполнена для всех анализируемых пока-

зателей; качественные переменные описаны абсолютными (*n*) и относительными (%) величинами.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Классификация записей из социальной сети

Общее количество пользовательских записей, полученных за 6 мес. из социальной сети «ВКонтакте», составило 4969, из них: азитромицин — 1812 записей, клотримазол — 415, метронидазол — 749, метформин — 1993 (рис. 1). К группе «реклама / рекомендации / образовательный пост» отнесены 93,8% записей.

К группе «случай применения ЛП» отнесены 6,2% (307 записей), из них как потенциальные спонтанные сообщения классифицированы 124 (2,5% всех записей, полученных из социальной сети) (табл. 1): для азитромицина — 41,2% (33/80 случаев применения), для клотримазола — 58,3% (28/48), для метронидазола — 36,6% (26/71), для метформина — 34,3% (37/108 случаев применения).

Оценка полноты информации о репортере и пациенте

Информация о репортерах и пациентах была проанализирована во всех потенциальных спонтанных сообщениях. К идентифицированным репортерам были отнесены пользователи, у которых были известны имя, и/или фамилия, и/или отчество, или псевдоним. Репортеры были идентифицированы в 35,5% (44) спонтанных сообщений: для азитромицина — 27,3% (12/44), для клотримазола — 2,3% (1/44), для метронидазола — 20,5% (9/44), для метформина — 50,0% (22/44) (рис. 1). Таким образом, доля неанонимных сообщений во всех потенциальных спонтанных сообщениях составила: для азитромицина — 36,4% (12/33), для клотримазола — 3,6% (1/28), для метронидазола — 34,6% (9/26), для метформина — 59,5% (22/37).

В 77,4% (96) потенциальных спонтанных сообщений репортер являлся пациентом, из них 23,0% (22) касались азитромицина, 22,0% (21) — клотримазола, 25,0% (24) — метронидазола, 20% (29) — метформина (рис. 2). В остальных случаях репортеры сообщали о случаях применения ЛП другим лицом: чаще всего — ребенком (15,3%, 19 сообщений), реже — пожилым родителем или иным родственником (4,0%, 5 сообщений),

¹⁶ Решение Совета ЕЭК от 03.11.2016 № 87 «Об утверждении Правил надлежащей практики фармаконадзора Евразийского экономического союза».

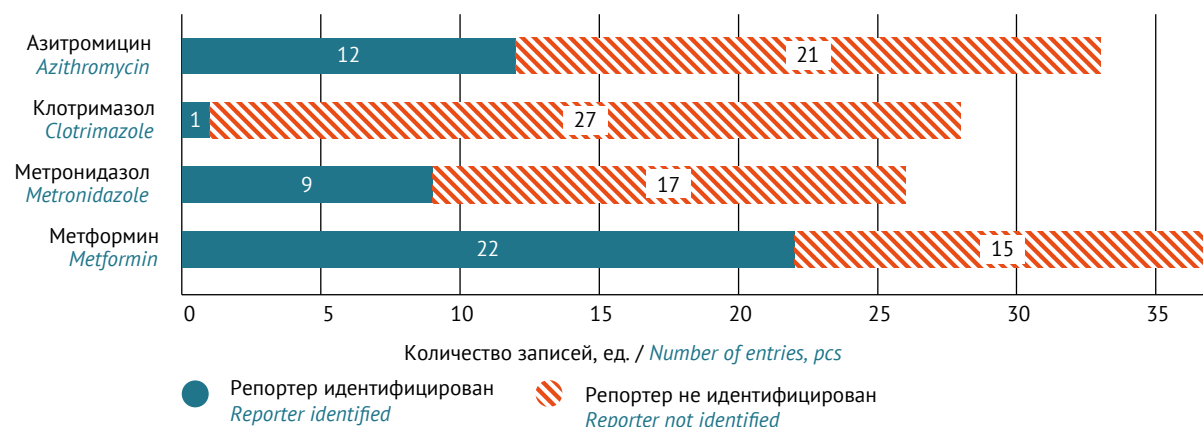


Рисунок подготовлен авторами по собственным данным / The figure was prepared by the authors using their own data

Рисунок 1. Распределение записей в социальной сети «ВКонтакте» с упоминанием метформина, азитромицина, метронидазола, клотримазола по наличию информации о репортере, необходимой для его идентификации

Figure 1. Distribution of entries mentioning metformin, azithromycin, metronidazole, and clotrimazole in VKontakte social network by availability of information about the reporter (necessary for their identification)

супругом или партнером (1,6%, 2 сообщения), знакомым (1,2%, 3 сообщения).

Пол пациента был идентифицирован в 89,5% (111) всех потенциальных спонтанных сообщений. Чаще пациенты были женского пола (85,6%, 95 случаев), реже – мужского (14,4%, 16 случаев), в 11,7% (13 случаев) пол идентифицировать не удалось (рис. 3А). Отсутствие в сообщении указания пола пациента чаще всего встречалось в контексте описания матерями применения ЛП у детей, для которых применялось обозначение «ребенок».

Возраст пациента был идентифицирован в 36,3% (45) всех потенциальных спонтанных сообщений. Наибольшую долю составила груп-

па пациентов в возрасте от 18 до 64 лет (51,1%, 23 записи), реже (40,0%, 18 записей) сообщалось о применении ЛП в детской популяции (от 0 до 17 лет) и у пациентов старше 65 лет (8,9%, 4 записи) (рис. 3В).

Доля сообщений, в которых обозначено показание для применения ЛП (или диагноз пациента), составила 66,1% (82) всех потенциальных спонтанных сообщений. Чаще всего показание/диагноз был указан для метформина – 36,6% (30), реже – для клотримазола (25,6%, 21), метронидазола (23,0%, 18) и азитромицина (15,9%, 13) (рис. 4). Применение азитромицина описано при коронавирусной инфекции (3 сообщения),

Таблица 1. Распределение записей с упоминанием лекарственных препаратов метформин, азитромицин, метронидазол, клотримазол в социальной сети «ВКонтакте» по типу информации

Table 1. Distribution by groups of entries mentioning metformin, azithromycin, metronidazole, clotrimazole in VKontakte social network (by entry type)

Тип записи Entry type		Количество записей для лекарственного препарата, ед. Number of messages, pcs				Всего записей, ед. Total entries, pcs
		Азитромицин Azithromycin	Клотримазол Clotrimazole	Метронидазол Metronidazole	Метформин Metformin	
Реклама / рекомендации / образовательный пост Advertising / recommendations / educational posts		1732	367	678	1885	4662
Случай применения Application	Всего Total	80	48	71	108	307
	Потенциальные спонтанные сообщения Potential spontaneous reports	33	28	26	37	124
Всего записей, ед. Total entries, pcs		1812	415	749	1993	4969

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

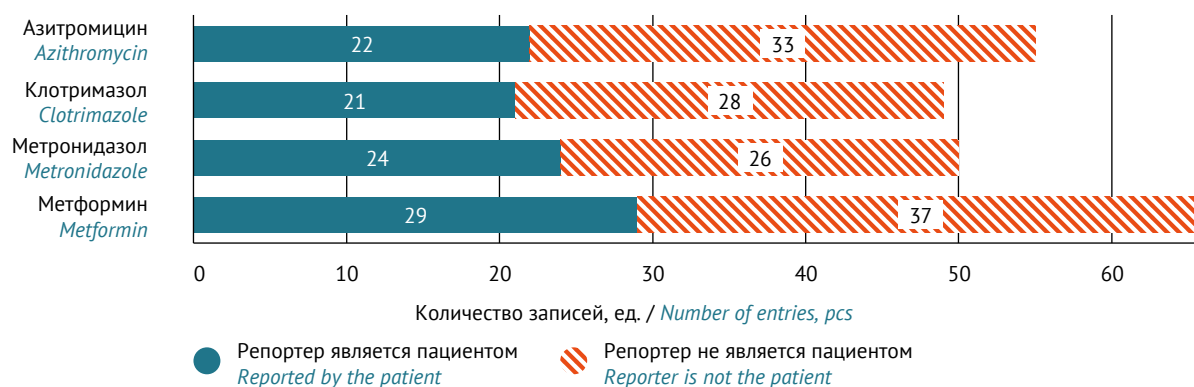


Рисунок подготовлен авторами по собственным данным / The figure was prepared by the authors using their own data

Рисунок 2. Распределение записей в социальной сети «ВКонтакте» с упоминаниями метформина, азитромицина, метронидазола, клотримазола по типу репортера

Figure 2. The distribution of potential spontaneous reports in the VKontakte social network in which the reporter is a patient for international nonproprietary names of medicines

коклюше (3), микоплазменной инфекции (2), ангине (2). Самое частое показание при клотримазоле — кандидоз (14 сообщений). Метронидазол чаще всего использовали при бактериальном вагинозе (6 сообщений) и при функциональной диспепсии, связанной с *Helicobacter pylori* (3 сообщения). Основное показание для метформина — сахарный диабет 2 типа (18 сообщений).

В 4,0% (5) потенциальных спонтанных сообщений были размещены данные лабораторных и инструментальных исследований: 2 сообще-

ния — для метронидазола, 2 — для азитромицина и 1 — для метформина.

Все потенциальные спонтанные сообщения были размещены в сообществах социальной сети «ВКонтакте», а не на личных страницах пользователей. Сообщества включали группы пациентов и врачей, беременных женщин и молодых матерей, а также пользователей, объединенных по территориальному признаку. Мотивацией пользователей, описывающих случаи применения ЛП, было желание получить альтер-

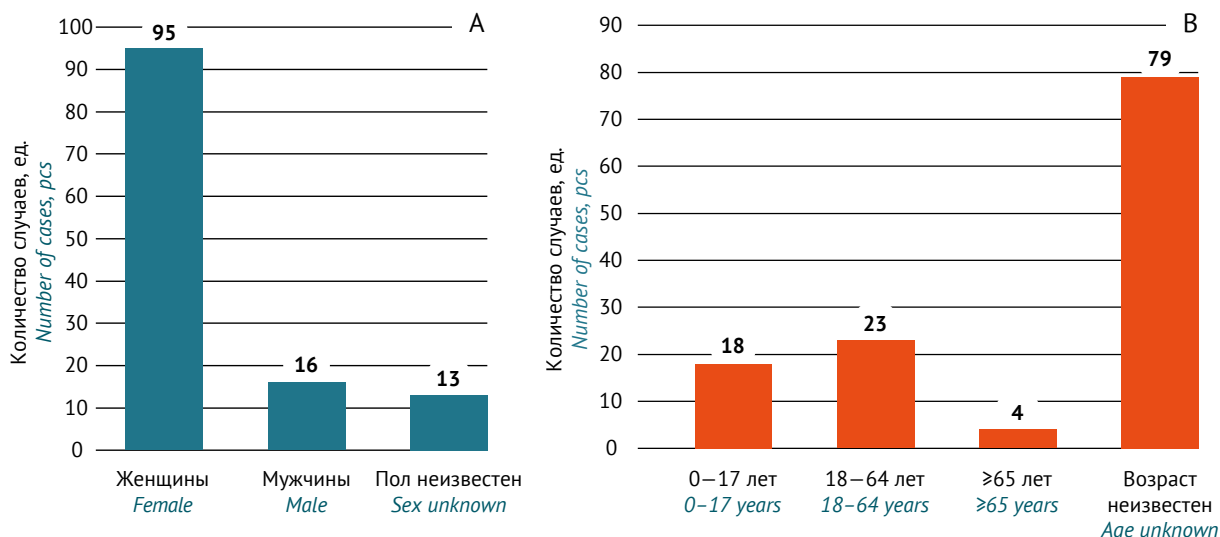


Рисунок подготовлен авторами по собственным данным / The figure was prepared by the authors using their own data

Рисунок 3. Распределение записей в социальной сети «ВКонтакте» с упоминанием метформина, азитромицина, метронидазола, клотримазола по полу (А) и возрасту (В) пациентов

Figure 3. Distribution of entries from VKontakte social network mentioning metformin, azithromycin, metronidazole, and clotrimazole by gender (A) and age of patients (B)

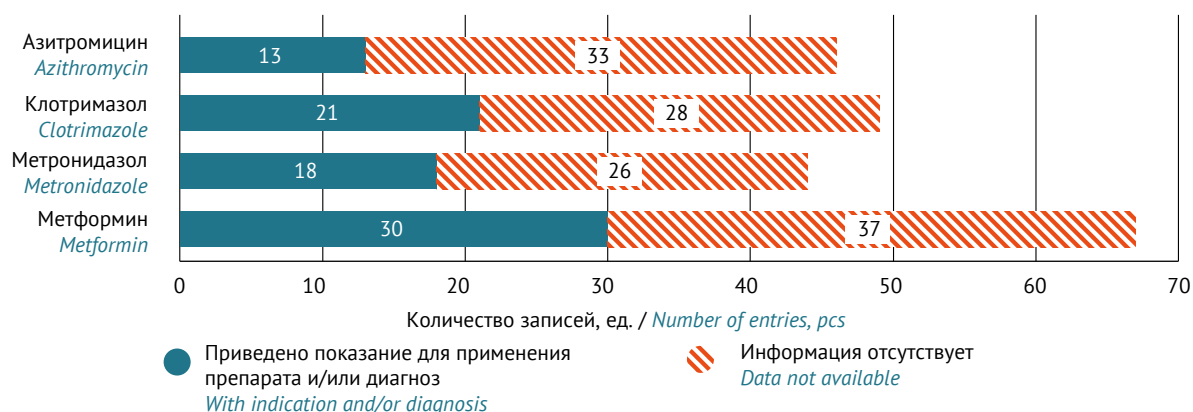


Рисунок подготовлен авторами по собственным данным / The figure was prepared by the authors using their own data

Рисунок 4. Распределение записей в социальной сети «ВКонтакте» с упоминанием метформина, азитромицина, метронидазола, клотримазола по возможности идентифицировать показание к применению лекарственного препарата или диагноз пациента

Figure 4. Distribution of entries mentioning metformin, azithromycine, metronidazole, and clotrimazole in VKontakte social network by the possibility to identify drug indications or diagnosis

нативное мнение или совет в отношении своей медицинской проблемы (в том числе от врачей, состоящих в сообществе).

Анализ выявленных нежелательных реакций

Как потенциальные спонтанные сообщения при применении азитромицина, метформина, метронидазола и клотримазола были квалифицированы 124 записи, содержащие сведения о 195 НР. Из них 182 (93,3%) НР были квалифицированы как несерьезные, 13 (6,7%) — как серьезные с критериями серьезности «клинически значимое событие» или «госпитализация или продление госпитализации». Наибольшее количество серьезных НР — 10 (77,0% всех серьезных НР) было зарегистрировано для метформина, для азитромицина выявлено 2 (15,4%) серьезных НР, для клотримазола — 1 (7,7%). Серьезных НР при применении метронидазола выявлено не было. Как предвиденные квалифицированы 167 (85,6%) НР, как непредвиденные — 28 (14,4%).

Для азитромицина выявлена 51 НР, из которых 48 (94,1%) квалифицированы как предвиденные несерьезные, 2 (3,9%) — как предвиденные серьезные, 1 (2,0%) — как непредвиденная несерьезная, непредвиденных серьезных НР не было. Для клотримазола выявлено 35 НР, из них 33 (94,3%) — предвиденные несерьезные, 1 (2,9%) — предвиденная серьезная, 1 НР (2,9%) —

непредвиденная несерьезная, непредвиденных серьезных НР не было. Для метронидазола выявлено 50 НР, из которых 44 (88,0%) — предвиденные несерьезные, 6 НР (12,0%) — непредвиденные несерьезные. Для метформина выявлено 59 НР, из которых 34 (57,6%) были квалифицированы как предвиденные несерьезные, 5 (8,5%) — как предвиденные серьезные, 5 (8,5%) — как непредвиденные серьезные, 15 (25,4%) — как непредвиденные несерьезные (табл. S1, опубликована на сайте журнала¹⁷).

В результате медицинского кодирования по словарю MedDRA выявленные НР были отнесены к 60 РТ, относящимся к 15 SOC (табл. S2, опубликована на сайте журнала¹⁸).

Для НР при применении азитромицина наиболее частыми SOC являлись «травмы, интоксикации и осложнения процедур», «желудочно-кишечные нарушения» и «общие нарушения и реакции в месте введения», а самыми часто описываемыми НР (РТ) — «использование, не предусмотренное инструкцией» (13 НР, 25,5%) и «неэффективность лекарственного препарата» (9 НР, 17,6%).

Для НР при применении клотримазола наиболее частыми SOC являлись «травмы, интоксикации и осложнения процедур» и «общие нарушения и реакции в месте введения», а самыми частыми НР — «воздействие на организм матери в период беременности» (13 НР, 37,1%) и «неэффективность лекарственного препарата» (12 НР,

¹⁷ <https://doi.org/10.30895/2312-7821-2026-14-1-33-43-tabl>

¹⁸ <https://doi.org/10.30895/2312-7821-2026-14-1-33-43-tabl>

34,3%). В сообщениях был выявлен 1 случай применения клотримазола в I триместре беременности, 3 случая — во II триместре, 7 случаев — в III триместре и 2 случая, не содержащих информацию о сроке беременности.

Для НР при применении метронидазола наиболее частыми СОС являлись «желудочно-кишечные нарушения», «общие нарушения и реакции в месте введения» и «травмы, интоксикации и осложнения процедур», а самыми частыми НР — «неэффективность лекарственного препарата» (12 НР, 24%) и «использование, не предусмотренное инструкцией» (8 НР, 16%).

Таким образом, для азитромицина, клотримазола и метронидазола суммарная доля НР «неэффективность лекарственного препарата», «использование, не предусмотренное инструкцией» и «воздействие на организм матери в период беременности» от всех НР составила 18,5% (36 НР), 13,3% (26 НР) и 9,2% (18 НР) соответственно.

Для НР при применении метформина наиболее частыми СОС были «желудочно-кишечные нарушения» и «лабораторные и инструментальные данные», а самой частой НР — диарея (10 НР, 17,0%).

ОБСУЖДЕНИЕ

В результате мониторинга в социальной сети «ВКонтакте» упоминаний МНН азитромицин, клотримазол, метронидазол и метформин было получено 4969 записей, 93,8% из них были рекламными и образовательными материалами, нерелевантными с точки зрения данного исследования. Тем не менее было выявлено 307 (6,2% всех записей) индивидуальных случаев применения ЛП, из которых 124 (40,4%) содержали описания НР и особых ситуаций по безопасности и были квалифицированы как потенциальные спонтанные сообщения. Таким образом, потенциальные спонтанные сообщения составили 2,5% всей собранной информации.

Было выявлено, что в 35,5% сообщений о НР доступна информация, позволяющая идентифицировать репортера (имя и/или фамилия, или псевдоним), в 77,4% сообщений пользователи-репортеры сами являлись пациентами, то есть писали о себе. В большинстве случаев (89,5%) у пациента можно было идентифицировать пол. Сообщения преимущественно направляли женщины, что согласуется с данными других исследований, свидетельствующими о том, что женщины от 18 до 45 лет — наиболее широко представленная и активная группа пользовате-

лей интернет-форумов, а также группа, наиболее часто репортирующая о НР [14].

Одной из основных сложностей работы с социальными сетями в качестве источника спонтанных сообщений являются трудности в идентификации репортера и пациента, необходимые для валидации сообщения. В соответствии с Правилами надлежащей практики фармаконадзора¹⁹ «в отношении случаев НР, описанных в сети Интернет или цифровых средствах информации, идентифицируемость составителя сообщения относится к проверке существования реального лица, то есть возможности проверить правильность контактных данных составителя отчета». В рутинной практике при работе со спонтанными сообщениями контактными данными считаются адрес электронной почты или телефон, что крайне редко находится в открытом доступе у пользователей социальных сетей. Общение в социальных сетях возможно только между зарегистрированными пользователями. Таким образом, чтобы квалифицировать данные из социальной сети как спонтанное сообщение, специалистам по фармаконадзору необходим аккаунт в социальной сети и утвержденная политика онлайн-взаимодействия с пользователями при проведении последующего расследования.

В исследовании выявлено, что для клотримазола, применяемого преимущественно в гинекологии, характерна высокая доля анонимных сообщений (96,1%), в то время как для метформина, гипогликемического средства для лечения сахарного диабета 2 типа, доля анонимных сообщений составила 40,5%. Авторы предполагают, что доля анонимных сообщений варьирует между различными ЛП и зависит от того, насколько «неловкими» с точки зрения публичного обсуждения являются описываемые показания или проявления НР. По-видимому, для ЛП, применяемых в гинекологии, большинство сообщений являлось анонимными в виду того, что женщины минимизируют обсуждение от своего лица симптоматики гинекологических заболеваний и аспектов половой жизни.

Одними из наиболее частых системно-органных классов НР, ассоциированных с применением азитромицина и метронидазола, были «травмы, интоксикации и осложнения процедур» и «общие нарушения и реакции в месте введения» за счет частого описания таких НР, как «использование, не предусмотренное инструкцией» (13,3%) и «неэффективность лекарственного

¹⁹ Решение Совета ЕЭК от 03.11.2016 № 87 «Об утверждении Правил надлежащей практики фармаконадзора Евразийского экономического союза».

препарата» (18,5%). По-видимому, это связано с приверженностью населения к самолечению и нерациональному приему антибактериальных препаратов²⁰. Из контекста сообщений можно сделать предположение, что мотивацией публикации сообщений пользователями выступала потребность в обмене опытом с другими пользователями или получение консультации от врачей, нередко состоящих в онлайн-сообществах. Важность социальных медиа как источника данных об off-label применении ЛП подтверждается в ряде исследований [7, 8].

Для азитромицина самой частой группой НР являлись «желудочно-кишечные нарушения», включающие боль в животе, диарею и тошноту, характерные для макролидных антибиотиков. Полученные данные хорошо согласуются с данными национальной базы данных АИС Росздравнадзора и научной литературы в отношении азитромицина и других макролидов [15, 16].

В отношении клотримазола было обнаружено 13 случаев применения во время беременности (37,1% от всех НР, связанных с применением клотримазола), при этом самым частым показанием являлся кандидоз. Известно, что применение клотримазола противопоказано в I триместре беременности, и в целом данные по его применению у беременных женщин ограничены. При этом беременные и кормящие женщины активно обсуждают медицинские вопросы онлайн, что делает социальные медиа источником важной информации о применении ЛП в данной популяции [9, 10]. В рамках исследования было выявлено, что чаще всего клотримазол применялся в III триместре, однако был обнаружен 1 случай применения в I триместре и 3 случая – во II триместре. Также был выявлен случай развития серьезной предвиденной НР у беременной женщины, вызванной, по мнению репортера, приемом азитромицина.

Ограничениями исследования является отсутствие анализа на наличие дубликатов сообщений (например, об одном и том же случае от разных членов семьи). Также авторы не про-

водили сопоставление результатов с классическими источниками спонтанных сообщений – национальной и международными базами данных, что планируется реализовать в рамках дальнейших исследований.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В результате мониторинга социальной сети «ВКонтакте» обнаружено 4969 записей, содержащих упоминания МНН азитромицин, метформин, метронидазол и клотримазол, 124 (2,5%) записи из них классифицированы как потенциальные спонтанные сообщения. В них было выявлено 195 НР, относящихся к 15 системно-органному классам. Из них 93,3% НР были квалифицированы как несерьезные, 6,7% – как серьезные с критериями серьезности «клинически значимое событие» или «госпитализация или продление госпитализации»; 85,6% НР были предвиденными, 14,4% – непредвиденными. Были выявлены случаи off-label применения ЛП, передозировки, применения у беременных женщин.

Опыт анализа данных, полученных из социальной сети «ВКонтакте», показал, что российские социальные медиа могут быть использованы в качестве дополнительного источника данных по безопасности ЛП. Основным ограничением применения социальных медиа в качестве источника спонтанных сообщений является сложность при валидации данных, в частности идентификация репортера и пациента. В данном исследовании в 35,5% сообщений репортер был идентифицирован, в 89,5% был известен пол пациента, в 36,3% – возраст пациента. Таким образом, показана принципиальная возможность валидации спонтанных сообщений из социальной сети. Тем не менее, по мнению авторов, для дальнейшей валидации сообщений в случае необходимости формирования индивидуально-го сообщения о НР и репортирования в регуляторные органы потребуется регистрация специалистов по фармаконадзору в социальной сети и разработка политики онлайн-взаимодействия с пользователями.

Литература / References

1. van Stekelenborg J, Ellenius J, Maskell S, et al. Recommendations for the use of social media in pharmacovigilance: Lessons from IMI WEB-RADR. *Drug Saf.* 2019;42(12):1393–407. <https://doi.org/10.1007/s40264-019-00858-7>
2. Dietrich J, Gattepaille LM, Grum BA, et al. Adverse events in twitter-development of a benchmark reference dataset: Results from

- IMI WEB-RADR. *Drug Saf.* 2020;43(5):467–78. <https://doi.org/10.1007/s40264-020-00912-9>
3. Pierce CE, Bouri K, Pamer C, et al. Evaluation of Facebook and Twitter monitoring to detect safety signals for medical products: An analysis of recent FDA safety alerts. *Drug Saf.* 2017;40(4):317–31. <https://doi.org/10.1007/s40264-016-0491-0>

²⁰ [Исследование уровня знаний, отношения и поведения граждан Российской Федерации в области устойчивости к противомикробным препаратам](#). Аналитический отчет ЦНИИОИЗ; 2022.

4. Audeh B, Bellet F, Beyens MN, et al. Use of social media for pharmacovigilance activities: Key findings and recommendations from the Vigi4Med Project. *Drug Saf.* 2020;43(9):835–51. <https://doi.org/10.1007/s40264-020-00951-2>
5. Karapetiantz P, Bellet F, Audeh B, et al. Descriptions of adverse drug reactions are less informative in forums than in the French Pharmacovigilance Database but provide more unexpected reactions. *Front Pharmacol.* 2018;9:439. <https://doi.org/10.3389/fphar.2018.00439>
6. Gattepaille LM, Hedfors Vidlin S, Bergvall T, et al. Prospective evaluation of adverse event recognition systems in Twitter: Results from the Web-RADR Project. *Drug Saf.* 2020;43(8):797–808. <https://doi.org/10.1007/s40264-020-00942-3>
7. Schück S, Roustamal A, Gedik A, et al. Assessing patient perceptions and experiences of paracetamol in France: Infodemiology study using social media data mining. *J Med Internet Res.* 2021;23(7):e25049. <https://doi.org/10.2196/jmir.5327>
8. Natter J, Michel B. Memantine misuse and social networks: A content analysis of Internet self-reports. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2020;29(9):1189–93. <https://doi.org/10.1002/pds.5070>
9. Rezaallah B, Lewis DJ, Pierce C, et al. Social media surveillance of multiple sclerosis medications used during pregnancy and breastfeeding: Content analysis. *J Med Internet Res.* 2019;21(8):e13003. <https://doi.org/10.2196/13003>
10. Golder S, Chiuvé S, Weissenbacher D, et al. Pharmacoepidemiologic evaluation of birth defects from health-related postings in social media during pregnancy. *Drug Saf.* 2019;42(3):389–400. <https://doi.org/10.1007/s40264-018-0731-6>
11. Khashei M, Janiczak S, St Clair C, et al. Social media for early characterization of pandemic symptoms: A qualitative analysis of patient-reported COVID-19 experiences. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2023;32(3):341–351. <https://doi.org/10.1002/pds.5564>
12. Tutubalina E, Alimova I, Miftahutdinov Z, et al. The Russian drug reaction corpus and neural models for drug reactions and effectiveness detection in user reviews. *Bioinformatics.* 2021;37(2):243–9. <https://doi.org/10.1093/bioinformatics/btaa675>
13. Буралкина НА, Шабалова ОВ. Вульвовагинальный кандидоз: этиология, патогенез, диагностика, лечение. *Медицинский Совет.* 2019;(12):142–5. Buralkina NA, Shabalova OV. Vulvovaginal candidiasis: Etiology, pathogenesis, diagnosis, treatment. *Medical Council.* 2019;(12):142–5 (In Russ.). <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-12-142-145>
14. Sadah SA, Shahbazi M, Wiley MT, Hristidis V. Demographic-based content analysis of web-based health-related social media. *J Med Internet Res.* 2016;18(6):e148. <https://doi.org/10.2196/jmir.5327>
15. Скрыбина АА, Никифоров ВВ, Шахмарданов МЗ и др. Нежелательные реакции, возникающие на фоне терапии макролидами: анализ спонтанных сообщений по данным подсистемы «Фармаконадзор». *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия.* 2023;25(1):34–40. Skryabina AA, Nikiforov VV, Shakhmardanov MZ, et al. Adverse drug reactions of macrolide therapy: analysis of spontaneous reports according to the pharmacovigilance system. *Clinical Microbiology and Antimicrobial Therapy.* 2023;25(1):34–40 (In Russ.). <https://doi.org/10.36488/cmact.2023.1.34-40>
16. Hansen MP, Scott AM, McCullough A, et al. Adverse events in people taking macrolide antibiotics versus placebo for any indication. *Cochrane Database Syst Rev.* 2019;1(1):CD011825. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD011825.pub2>

Дополнительная информация. Таблицы S1, S2 размещены на сайте журнала «Безопасность и риск фармакотерапии».

<https://doi.org/10.30895/2312-7821-2026-14-1-33-43-tabl>

Additional information. Tables S1 and S2 are published on the website of *Safety and Risk of Pharmacotherapy*.

<https://doi.org/10.30895/2312-7821-2026-14-1-33-43-tabl>

Вклад авторов. Все авторы подтверждают соответствие своего авторства критериям ICMJE. Наибольший вклад распределен следующим образом: *Нежурина Е.К.* — концепция работы, анализ полученных данных, написание текста рукописи, формулировка выводов; *Мильчаков К.С.* — написание текста рукописи, утверждение окончательной версии рукописи для публикации; *Абрамова А.А.* — анализ полученных данных.

Authors' contributions. All the authors confirm that they meet the ICMJE criteria for authorship. The most significant contributions were as follows. *Elizaveta K. Nezhurina* conceptualized the study, analyzed the data, drafted the manuscript, and formulated the conclusions. *Kirill S. Milchakov* drafted the manuscript and approved the final version for publication. *Anna A. Abramova* analyzed the data.

ОБ АВТОРАХ / AUTHORS

Нежурина Елизавета Константиновна / Elizaveta K. Nezhurina

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1508-0627>

Мильчаков Кирилл Сергеевич, канд. мед. наук, доцент / **Kirill S. Milchakov**, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4092-2539>

Абрамова Анна Андреевна / Anna A. Abramova

ORCID: <https://orcid.org/0009-0003-5739-4610>

Поступила 29.10.2025

После доработки 03.02.2026

Принята к публикации 05.03.2026

Received October 29, 2025

Revised February 3, 2026

Accepted March 5, 2026

УДК: 615.03:615.214:616.853

<https://doi.org/10.30895/2312-7821-2025-506>

Оригинальная статья | Original article



Pharmacovigilance and Ranitidine Withdrawal Awareness among Libyan Private Pharmacies (Gharyan): A Cross-Sectional Study

Ali A. Abeed¹ , Alaa M. Abousaken², Fathya M. Abd alwafy², Khadija M. Akef², Murooj A. Artail², Raneem M. Aboabdulla²

¹ Medical Laboratory Depart, Yefren College of Medical Technology, Yefren, Libya

² Faculty of Pharmacy, University of Gharyan, Libya

✉ Ali A. Abeed ali66abeid66@gmail.com

ABSTRACT

INTRODUCTION. Pharmacovigilance ensures drug safety through continuous monitoring, yet awareness remains limited in low-resource settings. Ranitidine, a widely used antacid, was withdrawn globally in 2020 due to contamination with N-nitrosodimethylamine (NDMA), a suspected carcinogen. Despite an official withdrawal from drug circulation, ranitidine is still at risk of being used unreasonably; the conditions given make it a relevant goal to assess professional awareness of pharmaceutical employees.

AIM. This study aimed to detect pharmacovigilance challenges among Libyan pharmacies and explore the new growth vectors using awareness of ranitidine withdrawal reasons and safety issues among pharmacy employees as an example.

MATERIALS AND METHODS. A cross-sectional study was conducted engaging 130 pharmacy employees of Gharyan city, Libya, in January-March 2023. A structured questionnaire with three sections was used, including: 1) demographics (age, gender, education, and experience); 2) basic pharmacovigilance knowledge of participants (six questions with Yes/No answers); 3) awareness of ranitidine withdrawal (six questions with Yes/No answers). Data were analysed using descriptive statistics.

RESULTS. The survey showed that almost a third of participants (36.2%) were not familiar with the term “pharmacovigilance”; more than two-thirds (63.8%) did not know that Libya’s national pharmacovigilance centre existed. This contradicts the responses regarding pharmacovigilance measures: 78.5% stated they were trained in pharmacovigilance; 81.5% knew about special report forms to be filled out for any adverse drug reactions, while 16.2% previously made reports on adverse reactions. 55.4% of participants were familiar with the cases where drugs were withdrawn due to related risks. At the same time, 79.2% thought that ranitidine was still dispensed from the pharmacies; and 30.8% misclassified ranitidine, a H2-blocker, as an antihistamine. 61.5% of participants thought carcinogenic impurities were caused by manufacturing contamination; moreover, only another 36.1% associated the impurities also with the improper storage.

CONCLUSIONS. The identified critical gaps in pharmacovigilance knowledge and ranitidine safety highlight the need for targeted educational interventions among Gharyan pharmacy employees and regulatory enforcement of drug withdrawals from the circulation.

Keywords: pharmacovigilance; drug safety; ranitidine; H2-histamine antagonists; anti-ulcer drugs; nitrosodimethylamine; NDMA; awareness; withdrawal

For citation: Abeed A.A., Abousaken A.M., Abd alwafy F.M., Akef K.M., Artail M.A., Aboabdulla R.M. Pharmacovigilance and ranitidine withdrawal awareness among Libyan private pharmacies (Gharyan): A cross-sectional study. *Safety and Risk of Pharmacotherapy*. 2026;14(1):44–50. <https://doi.org/10.30895/2312-7821-2025-506>

Funding. The study was performed without external funding.

Disclosure. The authors declare no conflict of interest.

© Ali A. Abeed, Alaa M. Abousaken, Fathya M. Abd alwafy, Khadija M. Akef, Murooj A. Artail, Raneem M. Aboabdulla, 2025
Издатель ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России

Осведомленность о фармаконадзоре и изъятии ранитидина из обращения среди сотрудников ливийских частных аптек (г. Гарьян): поперечное исследование

А.А. Абид¹✉, А.М. Абусакен², Ф.М. Абд Альвафи², Х.М. Акеф², М.А. Артаиль², Р.М. Абуабдулла²

¹ Отделение медицинских лабораторий, Колледж медицинских технологий, г. Яфран, Ливия

² Факультет фармацевтики, Университет г. Гарьян, Ливия

✉ Али А. Абид ali66abeid66@gmail.com

РЕЗЮМЕ

ВВЕДЕНИЕ. Фармаконадзор обеспечивает безопасность препаратов благодаря постоянному мониторингу, и все же осведомленность фармацевтических работников остается недостаточной. Широко применяемый антацид ранитидин был изъят из обращения во всем мире в 2020 г. из-за примеси N-нитрозодиметиламина (НДМА), потенциального канцерогена. Несмотря на официальное изъятие ранитидина из обращения, сохраняется вероятность его необоснованного применения в практике. В этих условиях актуальной задачей становится оценка уровня профессиональной осведомленности фармацевтических работников.

ЦЕЛЬ. Выявление проблем системы фармаконадзора аптечных организаций Ливии и направлений ее совершенствования на примере оценки осведомленности работников аптек о безопасности ранитидина и причинах его изъятия из обращения.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ. Поперечное исследование проводили с января по март 2023 г. среди 130 сотрудников аптек г. Гарьян (Ливия). Использовали структурированный опросник, имеющий три раздела: 1) демографические данные (возраст, пол, специализация, стаж); 2) базовые знания о фармаконадзоре (6 вопросов с ответами «Да/Нет»); 3) осведомленность об изъятии ранитидина из обращения (6 вопросов «Да/Нет»). Данные анализировали с помощью описательной статистики.

РЕЗУЛЬТАТЫ. Результаты проведенного опроса показали, что почти треть участников (36,2%) не знакомы с термином «фармаконадзор», более двух третей (63,8%) не знали о существовании Центра фармаконадзора в Ливии. Это противоречит ответам респондентов о фармаконадзорных мероприятиях: 78,5% указали, что проходили обучение по фармаконадзору, 81,5% знали о специальных бланках отчетности, которые нужно заполнять при выявлении побочного действия лекарственных препаратов, а 16,2% ранее готовили такие отчеты. О случаях отзыва лекарственных препаратов из-за связанных с ними рисков были осведомлены 55,4% участников. В то же время 79,2% респондентов указали, что ранитидин можно приобрести в аптеке, 30,8% неверно относили ранитидин, блокатор H₂-гистаминовых рецепторов, к антигистаминным препаратам. Источником канцерогенных примесей в препарате 61,5% респондентов считали загрязнения при производстве, и только 36,1% ответили, что примеси также могут образоваться вследствие неправильного хранения.

ВЫВОДЫ. Выявленные критические пробелы в знаниях о системе фармаконадзора и безопасности ранитидина обуславливают необходимость целенаправленного обучения сотрудников ливийских аптек и более активного законодательного урегулирования процедуры изъятия лекарственных препаратов из обращения.

Ключевые слова: фармаконадзор; безопасность лекарственных средств; ранитидин; H₂-гистаминоблокатор; противоязвенные препараты; нитрозодиметиламин; изъятие из обращения; осведомленность

Для цитирования: Абид А.А., Абусакен А.М., Абд Альвафи Ф.М., Акеф Х.М., Артаиль М.А., Абуабдулла Р.М. Осведомленность о фармаконадзоре и изъятии ранитидина из обращения среди сотрудников ливийских частных аптек (г. Гарьян): поперечное исследование. *Безопасность и риск фармакотерапии*. 2026;14(1):44–50. <https://doi.org/10.30895/2312-7821-2025-506>

Финансирование. Работа выполнена без спонсорской поддержки.

Потенциальный конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

INTRODUCTION

Drug safety is linked to the term pharmacovigilance (PV), which identifies adverse drug reactions (ADRs) after their use and marketing. PV infrastructure in low- and middle-income countries remains underdeveloped [1]. Ranitidine, a histamine-2 blocker, was withdrawn in 2020, after N-nitrosodimethylamine (NDMA) – a potent carcinogen – was detected in formulations [2, 3]. Libya's PV framework is only being initiated, with limited infrastructure for drug safety monitoring. Ranitidine remains available in some pharmacies, causing public health risks [4].

The aim of the study – to detect pharmacovigilance challenges among Gharyan pharmacies and explore the new growth areas based on awareness of ranitidine withdrawal and safety issues among pharmacy employees.

MATERIALS AND METHODS

Study design and participants. A descriptive cross-sectional study was conducted from January to March 2023, involving 130 employees from 58 private pharmacies in Gharyan City, Aljabal Algharbi area – Libya. Participants included pharmacists, trainees, physicians, and non-medical staff.

Sample size. Calculated using Lemeshow and Lwanga's formula (1991)¹ according to the equation of Steven K. Thompson as follows:

$$(N-1) (d \times d / z \times z) + p(1-p), \quad (1)$$

where: n , sample size; N , population size; P , probability (50%); d , error proportion (0.05); z : T -value confidence level 95%.

Questionnaire development. A structured questionnaire was designed in collaboration with faculty experts specialising in medical and applied statistics. This tool was based on validated surveys from prior studies and peer-reviewed literature to ensure robustness. The first section captured essential demographic characteristics of the participants. These included age (categorised as 19–24, 25–30, 31–36, 37–42, 43–48), sex (male/female), professional specialisation (trainee student, intermediate institute pharmacy diploma, advanced institute pharmacy diploma, pharmacy bachelor's degree, dentist, general physician, non-medical profession), distinguishing between private and public sector practice where applicable for trainee student, intermediate institute pharmacy diploma, advanced institute pharmacy diploma, and pharmacy bachelor's degree, and years of professional

experience (grouped as 1–5, 6–10, 11–15, 16 and above). The second section focuses on the concept of PV and contains six questions about the PV fundamentals that can be answered with “Yes” or “No”. Meanwhile, the third section relates to knowledge about ranitidine and the reasons for its withdrawal from the pharmaceutical market. It also includes six questions that can be answered with “Yes” or “No”.

Data collection. Surveys were conducted in person at participating pharmacies during both morning and evening shifts to provide diverse staff availability. Participation was fully voluntary, and informed consent was secured before the questionnaires were distributed. Researchers were on hand to clarify any questions immediately, ensuring everything was understood. Ethical practices were prioritised by anonymising responses and underscoring the importance of respondent choice. This approach effectively combined comprehensive questionnaire design with a systematic and ethically responsible method of data collection, aimed at identifying gaps in knowledge regarding PV and drug safety practices.

Statistical analysis. Frequencies and percentages were computed using IBM SPSS Statistics Version No. 23.

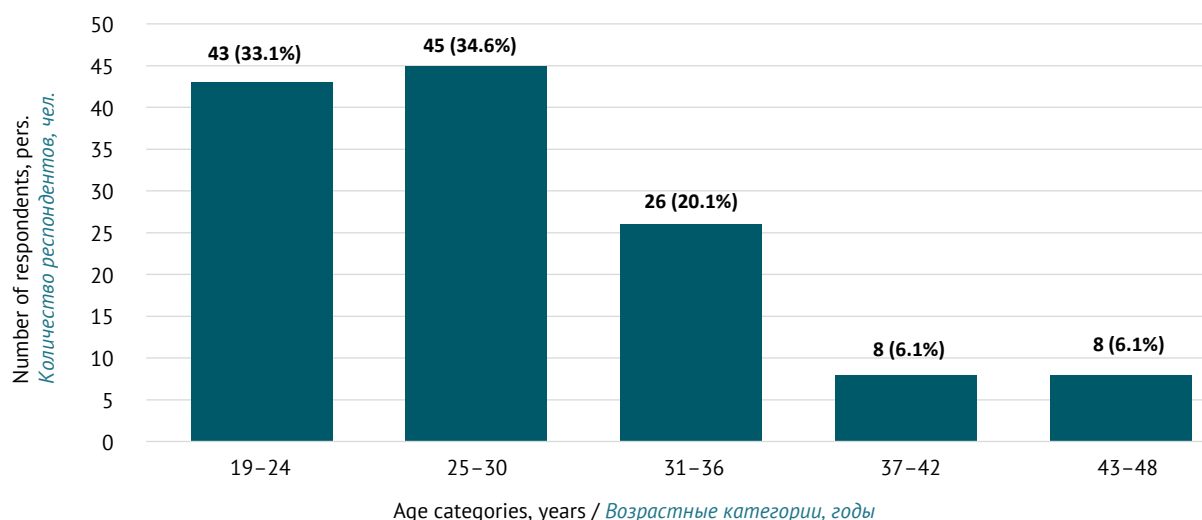
RESULTS

To study the demographic factors, the researchers worked with a total of 130 employees. The largest age group was 25–30 years, with a total number of participants 45 (34.6%), and the smallest age groups were 37–42 and 43–48 years, 8 employees each (6.2%). The workforce was relatively young, with the majority (67.7%) being 30 years old or younger. The *Figure 1* shows the age distribution of the employees in private pharmacies in Gharyan city.

Regarding gender distribution, there were 46 (35.4%) male employees, while the female employees made 84 (64.6%). Otherwise, *Table 1* provides a clear overview of the educational background of the participants.

The most common qualification was “higher diploma in pharmacy (private)”, with 38 (29.2%) employees. “General medicine”, a slightly lower qualification, was reported in 37 employees (28.5%). While the least common qualifications were “intermediate diploma in pharmacy (private)” and “non-medical profession”, each held by 2 employees, or 1.5% of the total. As for the number of pharmacists who held bachelor's degrees, they represent

¹ Lwanga S, Lemeshow S. Sample Size Determination in Health Studies. A Practical Manual. WHO; 1991.



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

Figure 1. Age categories of employees in private pharmacies, Gharyan city, Lybia, $n=130$

Рисунок 1. Возрастные категории опрошенных сотрудников частных аптек г. Гарьян, Ливия, $n=130$

Table 1. Education level of employees in private pharmacies, Gharyan city, Lybia, $n=130$

Таблица 1. Уровень образования опрошенных сотрудников частных аптек г. Гарьян, Ливия, $n=130$

Education level Уровень образования	Number of participants Количество участников	
	<i>n</i>	%
Trained student Студент-стажер	18	13.8
Intermediate diploma in pharmacy (private) Диплом о неполном высшем фармацевтическом образовании (частное учебное заведение)	2	1.5
Higher diploma in pharmacy (private) Диплом о высшем фармацевтическом образовании (частное учебное заведение)	38	29.2
Intermediate diploma in pharmacy (public) Диплом о неполном высшем фармацевтическом образовании (государственное учебное заведение)	8	6.2
Bachelor in pharmacy (private) Бакалавр по специальности «Фармация» (частное учебное заведение)	7	5.4
Bachelor in pharmacy (public) Бакалавр по специальности «Фармация» (государственное учебное заведение)	10	7.7
Dentist Стоматолог	8	6.2
General medicine Диплом по специальности «Лечебное дело»	37	28.5
Non-medical Немедицинское образование	2	1.5

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

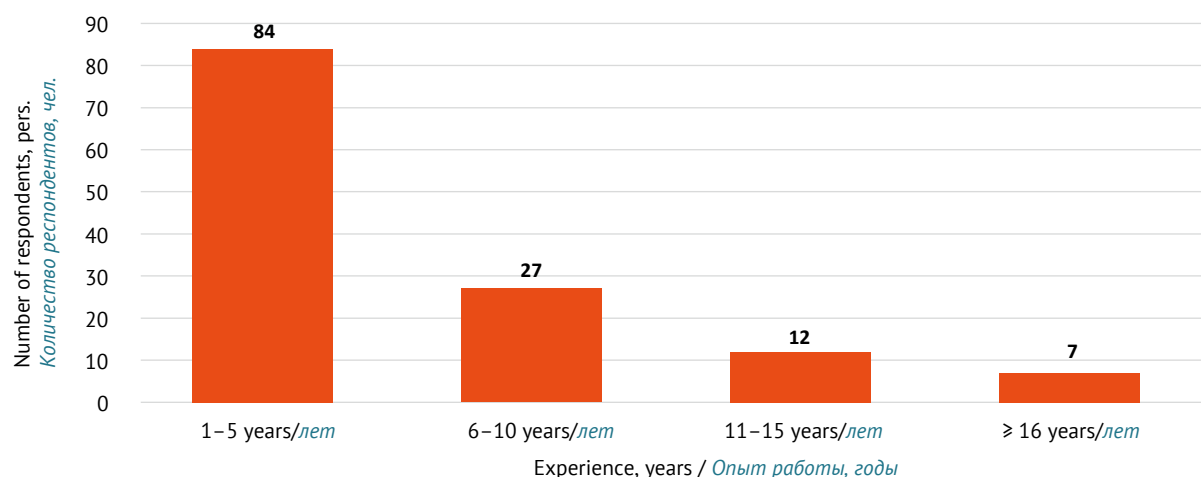
ed only 10 (7.7%) of the total number. Meanwhile, according to the years of experience of the study sample, it was found that most employees had 1–5 years of experience, with 84 (64.6%) sampled. As the experience increased, the percentage of participants decreased, so we found that only 7 (5.4%) employees had an experience of 16 years or more, which constitutes the lowest percentage (Fig. 2).

For the PV concepts, nearly a third of participants (36.2%) did not know the term “pharmacovigilance”, and more than two-thirds of participants (63.8%) did not know that there was a PV center in Libya. This contradicts the participants’ answers about the center’s distribution of reports on drug side effects, as approximately (82%) answered “Yes”, and a small percentage

of participants (16.2%) had previously prepared reports on drug side effects. Regarding the participants' awareness about previous drug withdrawals due to their risks, less than two-thirds of the participants (55.4%) were aware of drug withdrawals by the Food and Drug Administration (FDA), while 44.6% were not aware of withdrawals (see Table 2).

Concerning ranitidine withdrawal variables, the majority of responses (79.2%) are "Yes" for pre-

scription of ranitidine recently in pharmacy, which indicates a lack of vigilance regarding withdrawing ranitidine by FDA². 69.2% of respondents did not know that ranitidine is a H2 blocker and misclassified it as an antihistamine, 61.5% of respondents answer "Yes" for that ranitidine causes carcinogenic impurity due to manufacturing, suggesting that most respondents are not aware of cancer risk due to improper storage or expired manufacturing dates exactly (Table 3).



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

Figure 2. Participant's distribution according to experience, experience as private pharmacy employees, Gharyan city, Lybia, $n=130$

Рисунок 2. Опыт работы опрошенных сотрудников частных аптек г. Гарьян, Ливия, $n=130$

Table 2. Awareness of employees surveyed in private pharmacies, Gharyan city, Libya, of pharmacovigilance principles

Таблица 2. Информированность опрошенных сотрудников частных аптек г. Гарьян, Ливия, об основных принципах фармаконадзора

Question Вопрос	Frequency, abs. (%) Количество ответов респондентов, абс. (%)	
	Yes / Да	No / Нет
Are you familiar with pharmacovigilance? Знаете ли вы, что такое фармаконадзор?	83 (63.8)	47 (36.2)
Do you know if there is a pharmacovigilance Centre in Libya? Известно ли вам о существовании Центра фармаконадзора в Ливии?	47 (36.2)	83 (63.8)
Does the Centre distribute specialised forms for reporting drug side effects if they occur? Рассылает ли Центр фармаконадзора специальные бланки, которые заполняются для выявленных побочного действия препаратов?	106 (81.5)	24 (18.5)
Have you received training on pharmacovigilance before? Проходили ли вы раньше обучение по фармаконадзору?	102 (78.5)	28 (21.5)
Have you prepared a report on the side effects before? Составляли ли вы раньше отчеты о побочном действии препарата?	109 (83.8)	21 (16.2)
Have you heard of the medicine being withdrawn from the market due to safety concerns? Слышали ли вы об отзыве препарата с рынка из-за проблем с безопасностью?	58 (55.4)	72 (44.6)

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

² FDA requests removal of all ranitidine products (Zantac) from the market. 01.04.2020. <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-requests-removal-all-ranitidine-products-zantac-market>

DISCUSSION

This study reveals significant gaps in PV awareness and knowledge regarding ranitidine withdrawal among private pharmacy employees in Gharyan City, Libya. Although 63.8% of surveyed individuals reported familiarity with PV concepts, only previously filled out ADR reporting protocols (see Table 2). This notable disparity between theoretical awareness of the participants and practical knowledge points to systemic challenges observed in other low-resource settings, such as Morocco and Egypt, with fragmented PV systems and insufficient training regarding effective drug safety practices [1, 5].

A concerning revelation is that 79.2% of respondents continued dispensing ranitidine despite its global withdrawal in 2020. This regulatory non-compliance underscores gaps in both policy enforcement and availability of updated drug safety information. For instance, ranitidine is not a typical antihistamine. While it is classified as an H2 receptor antagonist, 30.8% responded that ranitidine is an antihistamine, which indicates a lack of understanding of the drug's classification by employees. Similar misclassifications have been documented in Saudi Arabia, where even licensed pharmacists struggled with drug categorisation, indicating broader regional educational deficiencies [6].

Notably, a survey revealed that while 61.5% of respondents linked NDMA impurities with manufacturing, only 36.1% understood its association with improper storage. This observation supports

existing research indicating that high temperatures can lead to increased NDMA levels in ranitidine – a detail that is often overlooked in discussions of drug safety [2, 7]. The emphasis on manufacturing over storage risks may reflect a broader oversight in PV training programs, which rarely address real-world drug-handling scenarios. Such gaps highlight the urgent need for context-specific educational interventions that bridge theoretical knowledge and practical application.

The study's cross-sectional design limits causal inferences, and self-reported data may introduce recall bias. Geographic restriction to Gharyan City also affects generalisability, though the predominantly young, female workforce mirror demographic trends in Libyan urban pharmacies [4]. Despite these limitations, the findings underscore actionable priorities: integrating PV modules into pharmacy education, enforcing drug withdrawal protocols, and launching community initiatives stimulating public activity to emphasise NDMA risks. Collaborative efforts between policymakers and educators, as seen in Tunisia's successful PV reforms, could serve as a model for Libya [8].

CONCLUSION

This study reveals critical gaps in PV awareness and ranitidine-related knowledge among Gharyan City's private pharmacy employees. In particular, low PV awareness goes with ranitidine being dispensed from the pharmacies and pharmacy em-

Table 3. Awareness of employees surveyed in private pharmacies, Gharyan city, Libya, of ranitidine safety and its withdrawal from the circulation

Таблица 3. Информированность опрошенных сотрудников частных аптек г. Гарьян, Ливия, о безопасности ранитидина и его изъятии из обращения

Question Вопрос	Frequency, abs. (%) Количество ответов респондентов, абс. (%)	
	Yes / Да	No / Нет
Have you been dispensed or recently purchased ranitidine to your pharmacy? <i>Продавали ли вам в аптеке / закупили ли вы ранитидин для своей аптеки в последнее время?</i>	103 (79.2)	27 (20.8)
Is ranitidine an antihistamine? <i>Относится ли ранитидин к антигистаминным препаратам?</i>	40 (30.8)	90 (69.2)
Do you have information that ranitidine causes a carcinogenic impurity due to storage at high temperatures? <i>Считаете ли вы на основе известных вам данных, что хранение ранитидина при высокой температуре вызывает образование канцерогенной примеси?</i>	47 (36.1)	83 (63.9)
Do you have information that ranitidine causes carcinogenic impurities due to manufacturing? <i>Считаете ли вы на основе известных вам данных, что при производстве ранитидина образуются канцерогенные примеси?</i>	80 (61.5)	50 (38.5)
Do you know the possible side effects associated with the use of ranitidine? <i>Знаете ли вы о возможных побочных эффектах, связанных с применением ранитидина?</i>	77 (59.2)	53 (40.8)

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

ployees misclassifying the drug / underestimating its risks. Persistent dispensing of withdrawn medications, coupled with pharmacological misclassifications, points out the need for urgent systemic reforms. To mitigate public health risks, Libya's Ministry of Health must prioritise standardised PV training, stringent regulatory oversight, and multidisciplinary collaborations to enhance drug

safety guidelines. Future research should evaluate the long-term impact of educational interventions and assess NDMA contamination levels in retained ranitidine stocks. By addressing these gaps, Libya has the opportunity to enhance its PV practices in line with global standards, ensuring the health and safety of patients within the changing pharmaceutical vision.

References / Литература

1. Atia A, Botto A, Alarbi S. Knowledge, attitudes and practices of pharmacists about pharmacovigilance, Libya. *East Mediterr Health J.* 2021;27(7):693–7. <https://doi.org/10.26719/2021.27.7.693>
2. Liu J, Zhao Z, Yang X, et al. Determination of N-nitrosodimethylamine in ranitidine dosage forms by ESI-LC-MS/MS; applications for routine laboratory testing. *Iran J Pharm Res.* 2021;20(4):255–64. <https://doi.org/10.22037/ijpr.2021.115222.15258>
3. Wagner JA, Dinh JC, Lightdale JR, et al. Is this the end for ranitidine? NDMA presence continues to confound. *Clin Transl Sci.* 2021;14(4):1197–200. <https://doi.org/10.1111/cts.12995>
4. Ishrayhah MA. Attitude of Libyan pharmacist in Western region of Libya toward zantac withdrawal. *Libyan J Med Res.* 2021;15(1):1–15.
5. Abidli Z, Jadda S, Ammor S, et al. Development and Validation of a questionnaire on pharmacovigilance knowledge among health professionals in Morocco. *J Young Pharm.* 2019;11(4):391–4.
6. Alshareef H, Alenzi KA, Albalawi BR, et al. Comparative analysis of adverse drug reactions associated with fluoroquinolones and other antibiotics: A retrospective pharmacovigilance study. *Drug Healthc Patient Saf.* 2025;17:51–62. <https://doi.org/10.2147/DHPS.S497112>
7. Roux JL, Gallard H, Croué JP, et al. NDMA formation by chloramination of ranitidine: Kinetics and mechanism. *Environ Sci Technol.* 2012;46(20):11095–103. <https://doi.org/10.1021/es3023094>
8. Atia A. Pharmacovigilance in Libya: Current status and future trends. *Indian J Pharm Pract.* 2019;12(4):267–9. <https://doi.org/10.5530/ijopp.12.4.56>

Authors' contributions. All the authors confirm that they meet the ICMJE criteria for authorship. The most significant contributions were as follows. *Ali A. Abeed* drafted the manuscript and revised it based on the peer-review results. *Alaa M. Abousaken* worked with databases, drafted the manuscript, and prepared illustrations. *Fathya M. Abd alwafy* and *Khadija M. Akef* developed the general study concept, managed the project, and approved the final version. *Murooj A. Artail* and *Raneem M. Aboabdulla* designed the study and edited the manuscript.

Вклад авторов. Все авторы подтверждают соответствие своего авторства критериям ICMJE. Наибольший вклад распределен следующим образом: *Али А. Абид* — написание текста рукописи, доработка после рецензирования; *Алаа М. Абусакен* — работа с базами данных, подготовка графических материалов; *Фатхья М. Абд Альвафи* и *Хадижа М. Акеф* — концепция работы, критический пересмотр текста рукописи, утверждение окончательной версии рукописи для публикации; *Мурудж А. Артаиль* и *Раним М. Абуабдулла* — дизайн исследования, редактирование текста рукописи.

AUTHORS / ОБ АВТОРАХ

Ali A. Abeed, Assistant Professor / **Али А. Абид**, старший преподаватель
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2063-2780>

Alaa M. Abousaken / **Алаа М. Абусакен**

Fathya M. Abd alwafy / **Фатхья М. Абд Альвафи**

Khadija M. Akef / **Хадижа М. Акеф**

Murooj A. Artail / **Мурудж А. Артаиль**

Raneem M. Aboabdulla / **Раним М. Абуабдулла**

Поступила 07.04.2025

После доработки 21.07.2025

Принята к публикации 11.09.2025

Online first 17.09.2025

Received April 7, 2025

Revised July 21, 2025

Accepted September 11, 2025

Online first September 17, 2025

УДК 615.03:615.214:616.853
<https://doi.org/10.30895/2312-7821-2025-498>

Обзор | Review



Мультиомические технологии в прогнозировании нейротоксичности ламотриджина: современные возможности (обзор)

Н.А. Шнайдер^{1,2,✉} , В.В. Бадер^{1,3} , Р.Ф. Насырова^{1,4} , М.Я. Киссин^{3,5}

¹ Институт персонализированной психиатрии и неврологии,
федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский
центр психиатрии и неврологии им. В.М. Бехтерева» Министерства здравоохранения Российской
Федерации,
ул. Бехтерева, д. 3, Санкт-Петербург, 192019, Российская Федерация

² Центр коллективного пользования «Молекулярные и клеточные технологии»,
федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования
«Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого»
Министерства здравоохранения Российской Федерации,
ул. Партизана Железняка, д. 1, г. Красноярск, 660022, Российская Федерация

³ Городской эпилептологический центр,
Санкт-Петербургское государственное казенное учреждение здравоохранения
«Городская психиатрическая больница № 6 (стационар с диспансером)»,
наб. Обводного канала, д. 9, Санкт-Петербург, 191167, Российская Федерация

⁴ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования
«Тульский государственный университет»,
пр. Ленина, д. 92, г. Тула, 300012, Российская Федерация

⁵ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования
«Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова»,
ул. Льва Толстого, д. 6–8, Санкт-Петербург, 197022, Российская Федерация

✉ Шнайдер Наталья Алексеевна naschnaider@yandex.ru

РЕЗЮМЕ

ВВЕДЕНИЕ. Ламотриджин (ЛТД) — один из наиболее часто назначаемых противоэпилептических препаратов второго поколения. Препарат имеет низкий тератогенный потенциал, однако обладает генетически и метаболически детерминированными нейротоксическим, гепатотоксическим, дерматотоксическим эффектами и в некоторых случаях может вызвать полиорганную недостаточность. Понимание механизмов действия ЛТД с учетом фармакогеномики и фармакометаболизма, определяющих особенности его метаболизма, транспорта и элиминации у конкретного пациента позволит обеспечить индивидуализацию терапии и повысить ее безопасность.

ЦЕЛЬ. Разработка подхода к терапии ламотриджином эпилепсии и других неврологических и психических заболеваний с учетом фармакогеномики и фармакометаболизма для снижения риска нейротоксичности препарата.

ОБСУЖДЕНИЕ. Метаболизм ЛТД осуществляется в печени глюкуронидацией (основной путь) и Р-окислением (второстепенный путь). В результате образуются как нейтральные, так и токсические (реактивные) метаболиты ЛТД, которые могут длительно циркулировать в крови, проникать через поврежденный гематоэнцефалический барьер у пациентов с терапевтически резистентными эпилептическими приступами

© Шнайдер Н.А., Бадер В.В., Насырова Р.Ф., Киссин М.Я., 2025
Издатель ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России

и оказывать нейротоксический эффект, запуская или поддерживая механизмы нейродегенерации: нарушение нейротрансмиссии, синаптической пластичности, апоптоз нейронов. Большое значение в нейротоксичности ЛТД играют транспортные белки, участвующие в эффлюксе (выведении) токсических метаболитов из головного мозга в системный кровоток, а также из гепатоцитов в желудочно-кишечный тракт с желчью и через почки с мочой. Генетически детерминированное замедление эффлюкса препарата через гематоэнцефалический барьер (фармакогеномика) повышает нейротоксический потенциал ЛТД.

Выводы. Для оценки риска ЛТД-индуцированных нежелательных реакций наряду с клинической оценкой состояния пациента целесообразно проводить: 1) терапевтический лекарственный мониторинг (кровь, волосы, слюна, грудное молоко); 2) анализ потенциально токсичных метаболитов (кровь, слюна, волосы); 3) фармакогенетическое тестирование носительства нефункциональных полиморфизмов генов, кодирующих ключевые белки-транспортёры и ферменты, участвующие в метаболизме ЛТД. Внедрение результатов фармакогенетического и фармакометаболического тестирования в клиническую практику эпилептолога позволит снизить риск нейротоксичности ЛТД.

Ключевые слова: ламотриджин; противосудорожный препарат; метаболизм; глюкуронидация; Р-окисление; метаболиты ламотриджина; ламотриджин-N-оксид; ламотриджин-N-метил; фармакогеномика; фармакометаболизм; нежелательная реакция; нейротоксичность

Для цитирования: Шнайдер Н.А., Бадер В.В., Насырова Р.Ф., Киссин М.Я. Мультиомические технологии в прогнозировании нейротоксичности ламотриджина: современные возможности (обзор). *Безопасность и риск фармакотерапии*. 2026;14(1):51–65. <https://doi.org/10.30895/2312-7821-2025-498>

Финансирование. Работа выполнена без спонсорской поддержки.

Потенциальный конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Multi-Omics in Predicting Lamotrigine Neurotoxicity: Current Opportunities (Review)

Natalia A. Shnayder^{1,2} , Violetta V. Bader^{1,3} , Regina F. Nasyrova^{1,4} , Mikhail Ya. Kissin^{3,5} 

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
Krasnoyarsk State Medical University,
1 Partizan Zheleznaya St., Krasnoyarsk 660022, Russian Federation

³ City Epileptology Centre, City Psychiatric Hospital No. 6,
9 Obvodny Canal Emb., St Petersburg 191167, Russian Federation

⁴ Tula State University,
92 Lenin Ave., Tula 300012, Russian Federation

⁵ Pavlov First St. Petersburg State Medical University,
6–8, Lev Tolstoy St., St Petersburg 197022, Russian Federation

✉ Natalia A. Shnayder naschnaider@yandex.ru

ABSTRACT

INTRODUCTION. Lamotrigine (LTG) is among the most commonly prescribed second-generation antiepileptic drugs due to its low teratogenic risk. However, lamotrigine has pronounced neurotoxic, hepatotoxic, dermatotoxic potential (for genetic and metabolic causes) and in some cases can even cause multi-organ failure. Understanding lamotrigine mechanism can help individualise therapy and increase its safety, considering pharmacodynamics and pharmacometabolomics that determine its metabolism, transport, and elimination in a particular patient.

AIM. This study aimed to develop an approach to lamotrigine therapy of epilepsy and other neurological and psychiatric diseases reducing neurotoxicity, with due regard to pharmacogenomics and pharmacometabolomics.

DISCUSSION. LTG is metabolised in the liver in two pathways: glucuronidation (major pathway) and P-oxidation (minor pathway). As a result, neutral and toxic (reactive) lamotrigine metabolites are produced that can circulate in blood serum for a long time, penetrate the damaged blood-brain barrier in patients with therapy-resistant seizures and have a neurotoxic effect, triggering or maintaining neurotransmission disorders, impaired synaptic plasticity, neuronal apoptosis and other neurodegeneration mechanisms. An important role in lamotrigine neurotoxicity belongs to transport proteins involved in the efflux (excretion) of reactive (toxic) metabolites from the brain into the systemic circulation, as well as from hepatocytes into the gastrointestinal tract by bile and through the kidneys with urine. Genetically determined delayed efflux through the blood-brain barrier (pharmacogenomics) increases lamotrigine neurotoxic potential.

CONCLUSIONS. To assess the risk of lamotrigine-induced adverse reactions, together with clinically assessing patient's condition, it is recommended to: 1) monitor drug distribution (blood, hair, saliva, breast milk); 2) analyse potentially toxic metabolites (blood, saliva, hair); 3) perform pharmacogenetic tests for non-functional polymorphisms of genes encoding key transport proteins and enzymes involved in drug metabolism. Results of pharmacogenetic and pharmacometabolic tests applied in the clinical practice of an epileptologist will allow to manage lamotrigine neurotoxicity.

Keywords: lamotrigine; antiepileptic drug; lamotrigine metabolism; glucuronidation; P-oxidation; lamotrigine metabolites; pharmacogenomics; pharmacometabolomics; adverse drug reaction; neurotoxicity

For citation: Shnayder N.A., Bader V.V., Nasyrova R.F., Kissin M.Ya. Multi-omics in predicting lamotrigine neurotoxicity: Current opportunities (review). *Safety and Risk of Pharmacotherapy*. 2026;14(1):51–65.
<https://doi.org/10.30895/2312-7821-2025-498>

Funding. The study was performed without external funding.

Disclosure. The authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Ламотриджин (ЛТД) относится к группе противосудорожных лекарственных средств (ЛС) II поколения и группе нормотимиков. Является производным фенилтриамина (3,5-диамино-6-(2,3-дихлорфенил)-1,2,4-триазин) и применяется у взрослых и детей старше 12 лет в качестве моно- и/или политерапии фокальных и генерализованных эпилептических приступов, а также у детей старше 2 лет в качестве вспомогательной терапии при рефрактерном течении фокальной эпилепсии и синдрома Леннокса-Гасто [1–3]. ЛТД – первое ЛС с момента одобрения Управлением по контролю за качеством продуктов питания и лекарственных средств (Food and Drug Administration, FDA) для поддерживающего лечения биполярного расстройства I типа [3, 4]. Есть данные, что ЛТД может иметь некоторую клиническую эффективность при нейропатической боли и головных болях¹ [5].

ЛТД быстро и полностью всасывается после перорального приема, незначительно метаболизируется в I фазе метаболизма в печени, а его абсолютная биодоступность достигает 98%. Максимальная концентрация ЛТД в плазме крови достигается в течение 1,4–4,8 ч после пе-

рорального приема и прямо пропорциональна введенной дозе в диапазоне 50–400 мг (терапевтический коридор в плазме крови варьирует от 4 до 10 мкг/мл) [6]. Особенности фармакокинетики ЛТД и его низкий тератогенный потенциал способствуют повышению приверженности неврологов и психиатров к его широкому назначению, в том числе у женщин детородного возраста [7, 8]. Однако концентрация ЛТД в плазме крови во время беременности снижается в среднем на 68% [9], а клиренс увеличивается на 300% по сравнению с показателями до наступления беременности [10]. При приеме беременными ЛТД в стандартных дозах эффективность терапии эпилепсии или биполярного расстройства снижается и возникает угроза жизни матери и плода [11].

Недостаточные данные о фармакокинетике ЛТД во время беременности затрудняют корректировку его дозы [12]. Показано, что площадь под кривой зависимости концентрации ЛТД от времени (AUC) существенно снижается во время беременности, поэтому рекомендуемая доза для I, II и III триместров беременности в 3, 3 и 5 раз соответственно больше базовой (принимавшейся до беременности). Однако

¹ Lamotrigine. <https://go.drugbank.com/drugs/DB00555>

для безопасности плода в I, II и III триместрах беременности максимальная рекомендуемая суточная доза при однократном приеме не должна превышать 400, 500 и 700 мг, а суточная доза при 2-кратном приеме – 300, 400 и 600 мг соответственно [13].

Исследования последних лет свидетельствуют, что более высокие дозы ЛТД, поступающего через плаценту в кровь плода и с грудным молоком в кровь новорожденного/младенца, могут привести к серьезным негативным последствиям [14, 15], включая гибель плода, тяжелую гипербилирубинемию с угнетением центральной нервной системы и даже асфиксию с гибелью новорожденного/младенца (при уровне в крови ЛТД $\geq 4,87$ мг/л у ребенка первого года жизни) [16].

Средний уровень ЛТД в пуповинной крови составляет около 60% от уровня в сыворотке крови матери при родах [17]. Риск как для матери, получающей ЛТД, так и для новорожденного значительно повышается в послеродовом периоде, поскольку скорость выведения ЛТД возвращается к значениям, наблюдавшимся до беременности, в течение первых нескольких недель после родов [7, 18]. По данным С.Т. Clark и соавт. [17], наиболее резко уровень ЛТД в крови возрастает в первые 1,5 недели после родов и далее варьирует в пределах от 30 до 640% по сравнению с его уровнем во II и III триместрах беременности. Средняя плазменная концентрация препарата в крови в первые 4 недели после родов на 154–402% выше, чем в III триместре беременности.

Фармакокинетические исследования уровня ЛТД в крови беременной женщины, плода, новорожденных и младенцев [19], а также в грудном молоке [20] важны для оценки токсичности и своевременной корректировки дозировки этого ЛС, но трудно выполнимы в реальной клинической практике. В данном обзоре представлены перспективные мультиомические методы (фармакогенетические и фармакометаболические) для прецизионного и безопасного назначения ЛТД [21].

Цель работы – разработка подхода к терапии ламотриджином эпилепсии и других неврологических и психических заболеваний с учетом фармакогеномики и фармакометабономики для снижения риска нейротоксичности препарата.

Поиск публикаций за период с марта 2010 по март 2025 г. (рис. 1) проведен в соответствии

с руководством PRISMA 2020² в библиографических базах данных с использованием критериев включения/исключения, ключевых слов и их комбинаций на русском и английском языках (табл. 1). Всего проанализировано 134 публикации, из которых были исключены дублирующие публикации и публикации с отрицательными результатами. Всего в настоящий обзор включено 35 публикаций, отвечающих поставленной цели и критериям поиска.

ОСНОВНАЯ ЧАСТЬ

Белки-транспортёры

Имеются противоречивые данные о роли суперсемейства АТФ-связывающих кассетных транспортеров (ATP-binding cassette transporters, ABC) в эффлюксе (транспорте из головного мозга в кровь) ЛТД, в частности Р-гликопротеина (Р-gp), кодируемого геном *ABCB1* (*MDR1*) [6], и белка устойчивости рака молочной железы, кодируемого геном члена 2 подсемейства G АТФ-связывающей кассеты (ATP-binding cassette sub-family G member 2, ABCG2; breast cancer resistance protein). Полиморфизмы генов, кодирующих этот белок-транспортёр, могут оказывать существенное влияние на фармакокинетику и биодоступность ЛТД [22].

В целом ЛТД идентифицирован как субстрат для двух основных белков-транспортёров эффлюкса через гематоэнцефалический барьер (ГЭБ) Р-gp и ABCG2, имеющих синергическую или кооперативную роль в эффлюксе двойных субстратов [23]. Эти белки-транспортёры могут играть важную роль в вариативной реакции центральной нервной системы на ЛТД, в частности у пациентов с эпилепсией, у которых оба транспортёра сверхэкспрессируются. Кроме того, полиморфизмы в гене *ABCC2* (*MRP2*), кодирующем белок канальцевого мультиспецифического переносчика органических анионов 2 (multidrug resistance-associated protein 2, MRP2), связаны с лекарственной устойчивостью в разных популяциях, что указывает на участие транспортёра в эффлюксе ЛТД [24]. Белок *ABCC3* (*MRP3*) расположен на синусоидальной мембране гепатоцитов, отделяющих цитозоль от кровотока, и транспортирует глюкурониды ЛТД из клеток печени в кровоток для последующего выведения из организма почками [25].

Механизм, посредством которого ЛТД пересекает ГЭБ, до конца не изучен, но выявляе-

² <https://www.prisma-statement.org/prisma-2020>

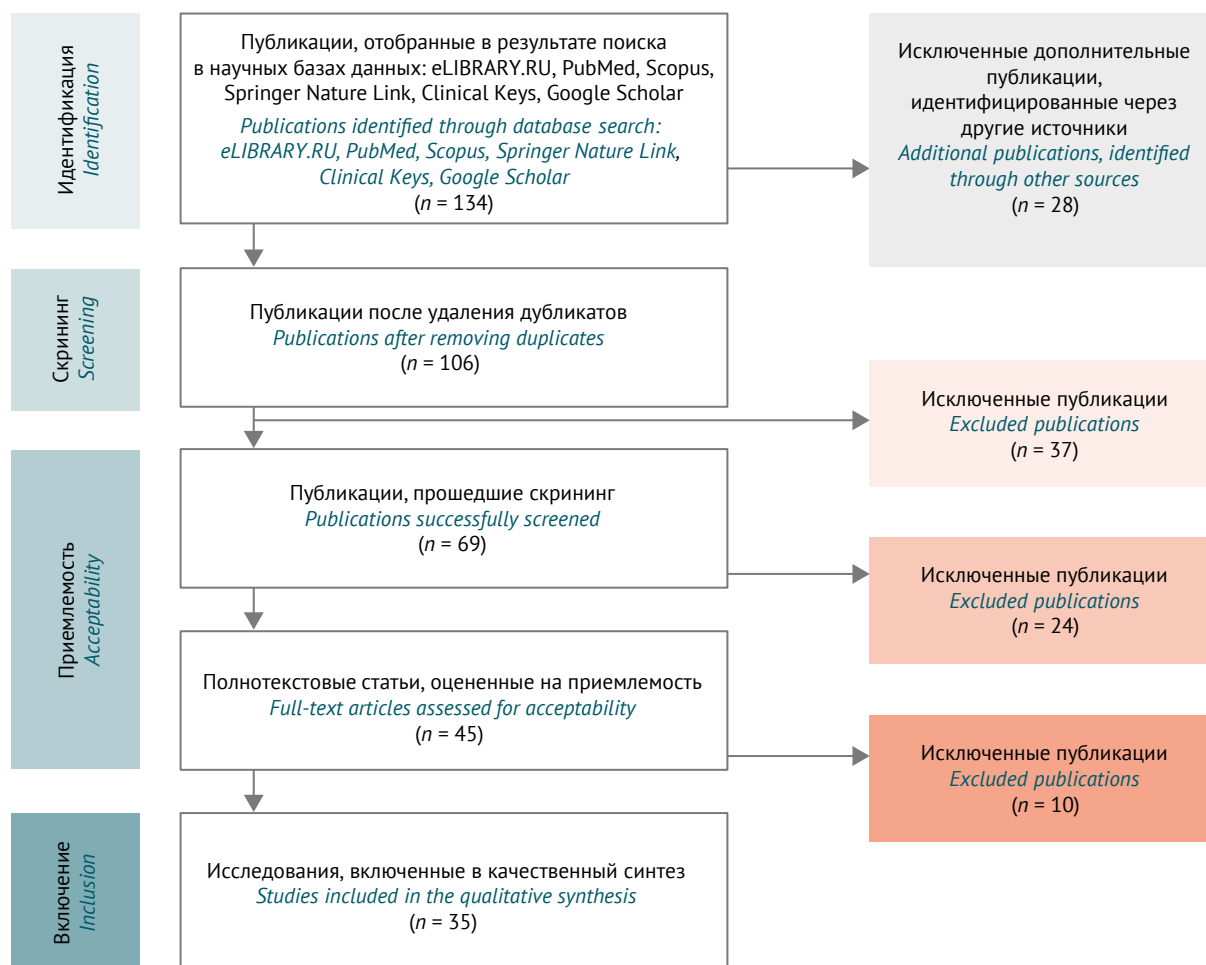


Рисунок подготовлен авторами по собственным данным / The figure was prepared by the authors using their own data

Рисунок 1. Блок-схема PRISMA, демонстрирующая количество отобранных в обзор публикаций

Figure 1. PRISMA flowchart showing the number of publications selected for a review

на роль транспортеров органических катионов (ОКТ) в переносе препарата [26]. В частности, ЛТД является субстратом для белка-транспортера SLC22A1 (также известного как ОКТ1) [27].

Рецепторы

ЛТД проявляет аффинность к нескольким типам рецепторов, экспрессирующихся в головном мозге. Он демонстрирует слабое ингибирующее действие на серотониновые рецепторы (5-HT₂ и 5-HT₃), слабо связывается с аденозиновыми рецепторами A₁/A₂ типа, адренергическими рецепторами (α₁/α₂/β), дофаминовыми рецепторами 1 и 2 типов (D₁/D₂), рецепторами к гамма-аминомасляной кислоте (ГАМК) A/B, гистаминовыми рецепторами (H₁), к-опиоидными рецепторами (KOR), мускариновыми ацетилхо-

линовыми рецепторами (mACh). Слабый ингибирующий эффект ЛТД имеет на сигма-опиоидные рецепторы³. Однако основная гипотеза, объясняющая противосудорожный эффект ЛТД, заключается в его связывании с потенциалзависимыми натриевыми каналами [28], которые представляют собой гетеромерные комплексы, регулирующие обмен натрия между внутриклеточным и внеклеточным пространством в нейронах.

Считается, что ЛТД селективно ингибирует потенциал-зависимые натриевые каналы 2 типа (VGSC) [29], стабилизируя мембрану нейронов, тем самым ингибируя пресинаптическое высвобождение возбуждающих нейромедиаторов (глутамата и аспартата). Альфа-субъединицы натриевых каналов в головном мозге человека преимущественно представлены четырьмя

³ Lamotrigine. <https://go.drugbank.com/drugs/DB00555>

Таблица 1. Критерии включения и исключения публикаций в обзор

Table 1. Inclusion and exclusion criteria of publications in a review

Параметры <i>Parameters</i>	Критерии включения <i>Inclusion criteria</i>	Критерии исключения <i>Exclusion criteria</i>
Тип публикации <i>Publication type</i>	Полнотекстовые версии: оригинальные статьи, клинические случаи, систематические обзоры, метаанализы, Кокрейновские обзоры <i>Full-text versions: original articles, clinical cases, systematic reviews, meta-analyses, and Cochrane reviews</i>	Тезисы, материалы конференций, постеры, диссертации <i>Abstracts, conference materials, posters, and dissertations</i>
Доступ к публикации <i>Access to publication</i>	Доступ к полнотекстовой версии <i>Access to the full version</i>	Отсутствие доступа к полнотекстовой версии <i>No access to the full version</i>
Язык публикации <i>Publication language</i>	Английский, русский <i>English, Russian</i>	Другие иностранные языки <i>Other foreign languages</i>
Базы данных <i>Databases</i>	eLIBRARY.RU, PubMed, Scopus, Springer Nature Link, Clinical Keys, Google Scholar	Другие базы данных <i>Other databases</i>
Интернет-ресурс <i>Internet resource</i>	Государственный реестр лекарственных средств / <i>State Register of Medicinal Products</i> , U.S. Food and Drug Administration, DrugBank, PharmGKB, Online Mendelian Inheritance in Man, Human Metabolome Database, PubChem	Другие интернет-ресурсы <i>Other online resources</i>
Глубина поиска <i>Search depth</i>	2010–2025 гг. (15 лет/ <i>years</i>)	До марта 2010 г. <i>Until March 2010</i>
Ключевые слова <i>Keywords</i>	Ламотриджин; противоэpileптический препарат; метаболизм; глюкуронидация; Р-окисление; метаболиты ламотриджина; фармакогенетика; фармакометаболизма, нежелательная реакция; нейротоксичность <i>Lamotrigine; antiepileptic drug; lamotrigine metabolism; glucuronidation; P-oxidation; metabolites; pharmacogenetics; pharmacometabolism; adverse drug reaction; neurotoxicity</i>	Не применимо <i>Not applicable</i>

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

изоформами: SCN1A, SCN2A, SCN3A и SCN8A [29, 30]. В состоянии покоя ионная пора натриевого канала находится в закрытом состоянии. Когда нейронные мембраны, содержащие VGSC, подвергаются достаточной деполяризации во время потенциала действия, происходит структурное изменение в белке, что приводит к открытию ионной поры. В течение нескольких миллисекунд после открытия ионной поры активируется петля инактивации, которая блокирует поток ионов через канал. В этот момент канал считается деактивированным. ЛТД связывается с VGSC в неактивированном состоянии, действуя как антагонист [28].

ЛТД также может взаимодействовать с потенциал-зависимыми кальциевыми каналами (VGCC) N-, P- и Q-типов, кодируемых геном *CACN*, что определяет широкий спектр действия препарата. Каналы VGCC структурно похожи на VGSC, но они не имеют внутриклеточного цикла инактивации, характерного для VGSC. ЛТД ингибирует кальциевые токи Cav2.3 (R-типа), что может быть одним из его противоэpileптических механизмов [31].

Хотя ГАМК-ергические рецепторы не считаются прямой целью ЛТД, они являются основны-

ми ингибирующими рецепторами в центральной нервной системе, а гетерогенность ионотропного рецептора ГАМК связана с эпилептогенезом [32]. Глутамат является возбуждающим нейромедиатором, который играет важную роль в эпилептогенезе. Повышение уровня глутамата ассоциировано с инициацией судорог [33]. ЛТД снижает уровень глутамата в головном мозге, ингибируя его чрезмерное возбуждение, с чем также связаны противоэpileптические и нормотимические эффекты препарата [33, 34].

Фармакометаболизма и фармакогеномика

Основным путем метаболизма ЛТД является глюкуронидация, осуществляемая преимущественно ферментами системы уридилглюкуронидтрансферазы (UGT) UGT1A4 и UGT2B7 [35, 36], принимают участие также UGT1A3, UGT2B15, UGT1A42, UGT2B72 [36–38]. Ферменты системы UGT играют важную роль в межиндивидуальной изменчивости метаболизма ЛТД.

В результате глюкуронидации ЛТД образуются следующие метаболиты: ЛТД-2-N-глюкуронид (основной метаболит, фармакологически неактивен), ЛТД-5-N-глюкуронид, ЛТД-2-N-метил и дру-

гие минорные соединения⁴ [28, 39]. ЛТД-2-N-глюкуронид образуется в основном UGT1A4 [12]. Известно, что вальпроевая кислота ингибирует метаболизм ЛТД в печени, увеличивая период его полувыведения линейно (с 24 до ~72 ч) с увеличением дозы [28]. Увеличение отношения концентрации ЛТД в плазме крови к дозе (отношение К/Д) обусловлено конкурентным ингибированием ферментов UGT1A4 или UGT2B7 вальпроатами [38] (вальпроевая кислота имеет более высокое сродство к UGT2B7 и также является субстратом для UGT1A4 [39]), что важно учитывать при политерапии.

Два промоторных полиморфизма (rs3732218 -163G>A и rs373221 -219C>T) в гене *UGT1A4* связаны со снижением активности фермента UGT1A4 на 40–50% и риском достижения токсических концентраций ЛТД в крови при приеме средних терапевтических доз препарата [40]. Полиморфизм 142T>G (rs2011425) в кодирующей области гена *UGT1A4* ассоциирован с повышением концентрации ЛТД в крови и снижением его клиренса у пациентов с гомозиготным генотипом ТТ по сравнению с генотипами GT и GG [38, 41]. Полиморфизм rs2011425 (*UGT1A4**3) гена *UGT1A4* был связан со снижением отношения К/Д во время беременности [42]. У пациентов с гомозиготным генотипом rs2011425 GG (распространенные или нормальные метаболизаторы) наблюдается более высокая активность глюкуронидации по сравнению с имеющими генотип ТТ (медленные метаболизаторы) [43]. Полиморфизм rs6755571 (70C>A) гена *UGT1A4* связан с более высокой концентрацией ЛТД в крови и более низким клиренсом препарата даже во время беременности [41, 42]. Редкий полиморфизм rs34946978 (1091C>T) гена *UGT1A4*, который встречается у жителей Восточной Азии чаще, чем у европейцев и африканцев, связан со значительным снижением активности глюкуронидации ЛТД [44]. Влияние различных гаплотипов на фармакокинетику ЛТД не изучено в полном объеме.

Минорный (редкий) гомозиготный генотип ТТ полиморфизма rs7668258 (-161C>T) гена *UGT2B7* ассоциирован с повышением отношения К/Д ЛТД по сравнению с пациентами с мажорным (распространенным) генотипом СС [45]; у пациентов с генотипами ТТ и СТ клиренс ЛТД в среднем на 18% ниже, чем у пациентов с генотипом СС [46]. Исследование роли полиморфизма -372A>G гена *UGT2B7* показало, что клиренс

ЛТД был на 247% выше у носителей мажорного гомозиготного генотипа GG по сравнению с носителями минорного генотипа AA [47]. Описан клинический случай ассоциации полиморфизма -372A>G гена *UGT2B7* с дерматотоксичностью и полиорганной недостаточностью [48]. Полиморфизм rs7439366 (802C>T) гена *UGT2B7* также связан со снижением отношения К/Д этого препарата у беременных женщин [41].

У пациентов с мажорным гомозиготным носительством генотипа СС полиморфизма rs6755571 (70 C>T) гена *UGT1A4* (нормальные метаболизаторы) было отмечено снижение концентрации ЛТД на 22% по сравнению с носителями гетерозиготного генотипа СТ (промежуточные метаболизаторы) [36]. Уровень ЛТД в сыворотке крови у пациентов с минорным гомозиготным генотипом ТТ rs7668258 (-161 C>T) гена *UGT2B7* (медленные метаболизаторы) был в 1,2 раза выше, чем у пациентов, гомозиготных по аллели С (нормальные метаболизаторы) [36, 37].

Полиморфизм *UGT2B15**2, который приводит к замене G>T в гене *UGT2B15* и вызывает замену аминокислоты с аспарагиновой кислоты (D) на тирозин (Y) в позиции 85 в ферменте UGT2B15, присутствует примерно у 50% населения европеоидной расы и в несколько меньшей степени у испаноязычных, афроамериканских, китайских, японских и корейских популяций (частоты аллелей в пределах 36–49%). Этот полиморфизм связан со значительным снижением глюкуронидации ЛТД и может быть клинически важным предиктором, определяющим межиндивидуальную вариабельность его клиренса. Показано, что у пациентов с гомозиготным генотипом ТТ сывороточный уровень ЛТД был выше на 18%, чем у пациентов с гомозиготным генотипом GG [36]. Кроме того, одновременное применение других ЛС, ингибирующих UGT2B15, в частности вальпроевая кислота, может дополнительно повлиять на уровень в плазме крови и клиренс ЛТД и потенциально привести к токсичности ЛТД, особенно у беременных женщин во II и III триместрах беременности, новорожденных и детей первого года жизни [7]. Роль полиморфизмов в гене *UGT1A3*, которые также могут влиять на глюкуронидацию ЛТД, пока недостаточно ясна [37, 38]. Отчасти это связано с противоречивыми данными о роли кодируемого этим геном изофермента в образовании основного активного метаболита ЛТД-2-N-глюкуронида [49].

⁴ Lamotrigine. <https://go.drugbank.com/drugs/DB00555>

В меньшей степени метаболизм ЛТД проходит при участии системы цитохрома P450 печени. L. Liu и соавт. [50] указывают, что изоферменты CYP2A6 и CYP2D6 ответственны за образование продуктов окисления ЛТД. При этом CYP2A6, по-видимому, является основным ферментом, активирующим ЛТД в микросомах печени человека [51]. Дальнейшее образование активных метаболитов ЛТД происходит в кератиноцитах [28]. Однако данные результаты неубедительны, поскольку не было найдено исследований, которые бы демонстрировали метаболизм ЛТД через систему цитохрома P450 печени.

Несмотря на наличие в базе данных PubChem информации о метаболитах ЛТД, их биогенез и физиологическое значение остаются недостаточно изученными. Это указывает на необходимость проведения дополнительных исследований, направленных на изучение путей их образования и потенциальных функций в клеточных и молекулярных процессах.

Транспорт и выведение

Белки-транспортеры ABCB1 и ABCG2 играют ключевую роль в транспорте ЛТД через ГЭБ [52]. Это позволяет предположить, что полиморфизмы в генах, кодирующих эти белки-транспортеры, ассоциированы с функциональными вариациями в активности эффлюкса ЛТД через ГЭБ и могут вносить вклад в межиндивидуальные различия в терапевтической резистентности и нейротоксичности ЛТД [28].

Полиморфизмы rs1128503 (1236 C>T), rs2032582 (2677 G>T/A) rs1045642 (3435 C>T) гена *ABCB1* влияют на транспорт и концентрацию ЛТД в крови: носители гаплотипа 1236C-2677G-3435C имеют более высокие концентрации ЛТД в сыворотке крови по сравнению с носителями гаплотипа 1236T-2677G-3435T, за которыми следуют носители гаплотипа 1236T-2677T-3435C [21].

Полиморфизмы rs2231142 и rs3114020 гена *ABCG2* ассоциированы с сывороточной концентрацией ЛТД, нормализованной по массе тела [21, 23]. Так, исследование роли полиморфизма rs2231142 (421C>A) гена *ABCG2* продемонстрировало, что гомозиготные носители минорного генотипа AA, получавшие монотерапию ЛТД, имели более низкую минимальную концентрацию ЛТД в крови, чем гомозиготные носители мажорного генотипа CC [53]. Также показано, что этот полиморфизм ответственен за 4,8% вариабельности изменения сывороточной кон-

центрации ЛТД у китайских пациентов с эпилепсией [54].

Полиморфизм rs717620 (-24C>T) в гене *ABCC2* ассоциирован с резистентностью к ЛТД и риском нейротоксичности у европеоидов и азиатов, что, предположительно, является результатом компенсаторной активации транспортера ABCB1 [55]. У китайских пациентов с эпилепсией, имеющих гаплотип ABCC2 -24C>T / ABCC2 1249G>A / ABCC2 3972C>T, отмечен высокий риск развития резистентности к ЛТД [55]. Однако полиморфизм -24C>T гена *ABCC2* не был связан с терапевтической резистентностью к ЛТД у пациентов с эпилепсией других рас и этнических групп (в частности, ханьцев, хорватов, австрийцев) [28].

Показана ассоциация между концентрацией ЛТД в плазме крови и полиморфизмом rs628031 (1A>G) в гене *SLC22A1*, кодирующем эффлюксный транспортер SLC22A1. Пациенты с минорным гомозиготным генотипом GG имели значительно более низкие концентрации ЛТД в плазме крови по сравнению с носителями мажорного гомозиготного генотипа AA, что указывает на связь этого полиморфизма с замедлением эффлюкса препарата из головного мозга в кровь [54].

Белки ABCC3 и ABCC4 (известен также как MRP4) ответственны за транспорт метаболитов ЛТД из печени в кровяное русло⁵. Около 80% глюкуронидов ЛТД выводится с мочой (основной путь элиминации), включая ЛТД-2-N-глюкуронид (основной метаболит, 80–90%), ЛТД-5-N-глюкуронид, ЛТД-N-оксид, ЛТД-N-метил [50, 55] (табл. 2).

Нефункциональные полиморфизмы в гене *ABCC3* встречаются очень редко (максимум 4,7%) и имеют межэтнические различия по частоте. Однако минорная аллель A полиморфизма -1767G>A в гене *ABCC3* ассоциирована со значительным снижением экспрессии белка-транспортера ABCC3 в печени человека [56], что может замедлять транспорт метаболитов ЛТД из гепатоцитов в кровь.

Транспортер ABCC4 (MRP4), кодируемый геном *ABCC4*, экспрессируется во многих органах и может изменять воздействие ЛТД или его метаболитов на клетки с различными последствиями. Локализуется в базолатеральной мембране эпителия сосудистого сплетения, а также на просветной стороне капилляров головного мозга [57], замедляя поступление многих ксенобиотиков, включая ЛТД, в головной мозг, вытесняя

⁵ Lamotrigine. <https://go.drugbank.com/drugs/DB00555>

Таблица 2. Основные метаболиты ламотриджина

Table 2. Major lamotrigine metabolites

Метаболит <i>Metabolite</i>	HMDB ⁶	PubChem CID ⁷	Место обнаружения <i>Detected in</i>	Характеристика метаболита (токсичность) <i>Metabolite toxicity</i>
Глюкуронидация / <i>Glucuronidation</i>				
ЛТД-2-N-глюкуронид <i>LTG-2-N-glucuronide</i>	0061103	164342	Кровь, моча, желчь <i>Blood, urine, and bile</i>	Неактивный (нетоксичный/нейтральный) <i>Inactive (non-toxic/neutral)</i>
ЛТД-5-N-глюкуронид <i>LTG-5-N-glucuronide</i>	–	71236569	Кровь <i>Blood</i>	Неактивный (нетоксичный/нейтральный) <i>Inactive (non-toxic/neutral)</i>
N-глюкуронид <i>N-glucuronide</i>	–	–	Кровь, моча, желчь <i>Blood, urine, and bile</i>	Неактивный (нетоксичный/нейтральный) <i>Inactive (non-toxic/neutral)</i>
P-окисление / <i>P-oxidation</i>				
ЛТД-арен-оксид <i>LTG arene oxide</i>	–	PA166170365 ⁸	Желчь <i>Bile</i>	Активный (потенциально токсичный) <i>Active (potentially toxic)</i>
ЛТД-N-оксид <i>LTG-N-oxide</i>	–	15089895	Моча, желчь <i>Urine, bile</i>	Активный (потенциально токсичный) <i>Active (potentially toxic)</i>
Метилирование / <i>Methylation</i>				
ЛТД-N-метил <i>LTG-N-methyl</i>	–	91810661	Моча, желчь <i>Urine, bile</i>	Активный (потенциально токсичный) <i>Active (potentially toxic)</i>

Таблица составлена авторами / The table was prepared by the authors

Примечание. «–» – нет данных.

Note. –, no data.

их из кровеносных капилляров в плазму. Также АВСС4 локализуется на базолатеральной мембране гепатоцитов человека [58]. Было проведено всего несколько комплексных исследований (в основном *in vitro*), посвященных влиянию экспрессии АВСС4 в печени на фармакокинетику ЛС, включая ЛТД [59], поэтому его роль нуждается в дальнейшем изучении.

Согласно данным dbSNP⁶, для АВСС4 было зарегистрировано 30185 полиморфизмов, две трети из которых расположены в интронных последовательностях. Некоторые из них имеют прямое или косвенное клиническое значение. Так, АВСС4 локализуется также на апикальной мембране проксимальных канальцев почек. Полиморфизмы rs1751034 и rs3742106 в гене АВСС4 играют важную роль в элиминации ЛТД с мочой, поскольку связаны с повышенным риском нарушения функции почек [60], что может привести к более высокой концентрации этого ЛС в плазме крови и повышению риска развития нежелательных реакций (НР), включая нейротоксичность и гепатотоксичность.

⁶ <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/snp/>

⁷ Lamotrigine. <https://go.drugbank.com/drugs/DB00555>

Дополнительным путем элиминации глюкуронидов ЛТД является их выведение транспортером АВСС2 (также известен как MRP2) из гепатоцитов в желчь⁷. Информация о генах, кодирующих ключевые ферменты метаболизма и транспорта ЛТД, обобщена в таблицах 3, 4 и на рисунке 2.

Токсичность

Основные метаболиты ЛТД, образующиеся в результате глюкуронидации (табл. 2), являются неактивными (нейтральными) и выводятся из организма человека через почки [61]. Однако результаты некоторых исследований свидетельствуют о том, что повышение уровня глюкуронидов ЛТД в моче коррелирует с повышением уровня его активных метаболитов в плазме крови. Исследование глюкуронидов ЛТД в образцах мочи является неинвазивной и перспективной стратегией оценки безопасности терапии ЛТД, которая может быть реализована с использованием метода газожидкостной хроматографии с масс-спектрометрией или ми-

Таблица 3. Гены, кодирующие ключевые ферменты метаболизма ламотриджина

Table 3. Genes encoding key enzymes of lamotrigine metabolism

Ген <i>Gene</i>	Локализация на хромосоме <i>Chromosome location</i>	OMIM ¹¹	Фермент <i>Enzyme</i>	Органы с наибольшей экспрессией <i>Organs with the highest expression</i>
UGT1A4	2q37.1	606429	UGT1A4	Печень / <i>Liver</i>
UGT2B7	4q13.2	600068	UGT2B7	Печень / <i>Liver</i>
UGT1A3	2q37.1	606428	UGT1A3	Печень, кишечник / <i>Liver, intestine</i>
CYP2A6	19q13.2	122720	CYP2A6	Печень / <i>Liver</i>
CYP2D6	22q13.2	608902	CYP2D6	Печень / <i>Liver</i>

Таблица составлена авторами по данным [12] / The table was adapted by the authors from [12]

Таблица 4. Ключевые белки-транспортеры ламотриджина и его метаболитов

Table 4. Key transporter proteins of lamotrigine and its metabolites

Ген <i>Gene</i>	Локализация на хромосоме <i>Chromosome location</i>	OMIM ¹²	Белок <i>Protein</i>	Органы с наибольшей экспрессией <i>Organs with the highest expression</i>	Путь транспортировки <i>Pathway</i>
ABCC3	17q21.33	604323	ABCC3	Печень, кишечник, почки <i>Liver, intestines, kidneys</i>	В кровь <i>To the blood</i>
ABCC4	13q32.1	605250	ABCC4 (MRP4)	Печень, почки, кишечник, мозг <i>Liver, kidneys, intestines, brain</i>	В кровь <i>To the blood</i>
ABCC2	10q24.2	601107	ABCC2 (MRP2)	Печень <i>Liver</i>	В желчь <i>To the bile</i>
ABCB1	7q21.12	171050	ABCB1 (P-gp)	Кишечник, почки, гематоэнцефалический барьер, плацента <i>Intestines, kidneys, blood-brain barrier, and placenta</i>	Недифференцированный путь <i>Undifferentiated pathway</i>
SLC22A1	6q25.3	602607	SLC22A1	Печень <i>Liver</i>	

Таблица составлена авторами / The table was prepared by the authors

целлярной электрокинетической капиллярной хроматографии [61].

Повышение в крови уровня активных метаболитов ЛТД, образующихся в результате Р-окисления (табл. 2), связано с развитием нейротоксических, дерматотоксических, гепатотоксических и кардиотоксических НР [28]. Однако точный механизм их развития и степень токсичности этих метаболитов в зависимости от их уровня в крови, головном мозге (орган-мишень действия ЛТД) и других тканях требуют дальнейшего изучения.

Нейротоксичность ЛТД наблюдается редко [62], проявляется в виде атаксии, головокружения и диплопии, особенно у новорожденных, детей первого года жизни [63], женщин детородного возраста [7] и пожилых пациентов [64], но эта НР может привести к возникновению более серьезных проблем [65–68], включая эпилептические приступы (в том числе у людей без предшествующей эпилепсии), невропатию зрительного нерва с резким падением остроты зрения, угнетение сознания с оценкой по шкале

комы Глазго ≤ 8 баллов, выраженную артериальную гипотонию, желудочковую тахикардию типа пируэт и остановку сердца (летальные исходы были зафиксированы при приеме 4 и 7,5 г ЛТД) [68]. Нейротоксичность ЛТД зависит, кроме того, от генетических особенностей пациента, таких как полиморфизмы генов, кодирующих ключевые ферменты метаболизма и белки-транспортеры, участвующие в его выведении из головного мозга в кровь (фенотипы: медленные и промежуточные метаболитаторы и/или медленные и промежуточные транспортеры) [66]. Связанные с этим межиндивидуальные генетически детерминированные различия уровней ЛТД в сыворотке крови и в головном мозге могут играть важную роль в развитии нейротоксических НР, поскольку замедление выведения ЛТД через ГЭБ может привести к накоплению токсичных метаболитов ЛТД в головном мозге при длительной терапии или при использовании высоких доз, а также у женщин детородного возраста в послеродовой период и их детей первого года жизни, находящихся на грудном вскармливании [7].

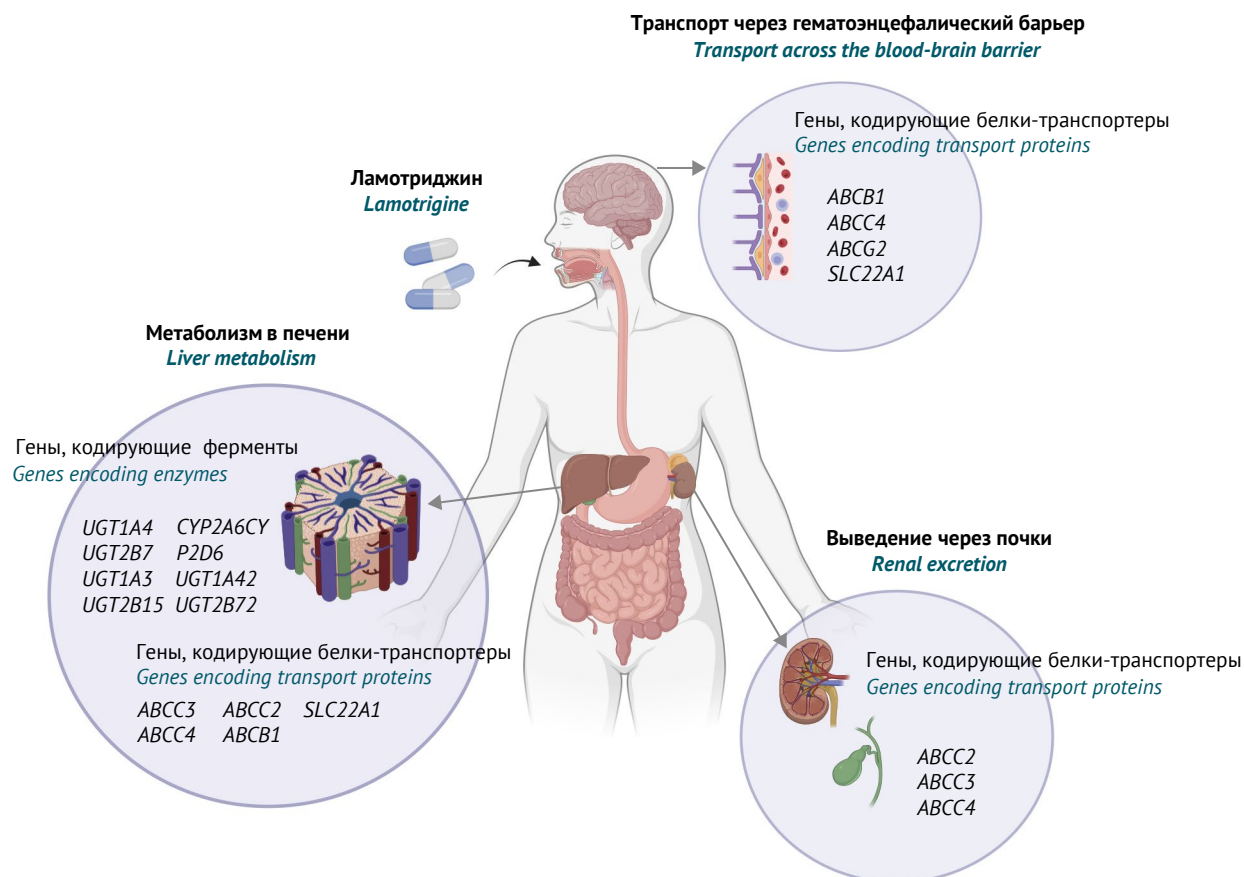


Рисунок подготовлен авторами / The figure was prepared by the authors

Рисунок 2. Гены, ответственные за метаболизм и транспорт ламотриджина в организме человека

Figure 2. Genes responsible for lamotrigine metabolism and transport in the human body

В целом персонализированный мультиоми-ческий подход (фармакогеномика + фармакоме-таболомика) к применению ЛТД отражает совре-менные тенденции клинической и лабораторной диагностики в неврологии и психиатрии [66, 69]. Риск нейротоксичности у пациентов, которые являются медленными метаболиторами и/или медленными транспортерами (гомозиготны-ми носителями нефункциональных полимор-физмов генов изоферментов глюкуронидации и/или Р-окисления ЛТД (табл. 3) и/или генов, ко-дирующих ключевые белки-транспортеры ЛТД (табл. 4) соответственно) выше по сравнению с нормальными метаболиторами и нормаль-ными транспортерами (гомозиготными носите-лями полнофункциональных полиморфизмов генов, кодирующих ключевые изоферменты и транспортные белки ЛТД соответственно). Однако частота этих фенотипов среди пациен-тов, принимающих ЛТД, неизвестна, посколь-ку доступных исследований с использованием мультиомиического подхода не найдено.

Оценка метаболизма и эффлюкса ламотриджина в клинической практике

Для оценки риска ЛТД-индуцированных НР наряду с клинической оценкой [70] состояния пациента целесообразно проводить следующие мероприятия: 1) терапевтический лекар-ственный мониторинг (ТЛМ) ЛТД (кровь, волосы, слюна, грудное молоко) [70]; 2) анализ актив-ных (потенциально токсичных) метаболитов ЛТД в биообразцах (кровь, слюна, волосы) с ис-пользованием газожидкостной хроматографии; 3) фармакогенетическое тестирование (ФГТ) но-сительства нефункциональных полиморфизмов генов, кодирующих ключевые белки-транспор-теры и ферменты, участвующие в метаболизме ЛТД [66, 71].

ТЛМ позволяет обеспечить оптималь-ную корректировку дозы ЛТД. Перспективны для широкого внедрения в клиническую прак-тику малоинвазивные стратегии взятия образ-цов для ТЛМ (высушенное пятно крови [70]

или плазмы [72], слюна или волосы [73, 74]), которые позволяют проводить забор образцов самостоятельно, хранить и транспортировать их при комнатной температуре. В некоторых клинических ситуациях (беременность, период новорожденности, старение, резистентность, токсичность) измерение уровня ЛТД и его активных метаболитов в плазме крови является достоверным и достаточным. В то же время для мониторинга безопасности и ранней диагностики токсичности препарата перспективна их оценка в крови, слюне и волосах методом жидкостной хроматографии с tandemной масс-спектрометрией. Исследование ЛТД в волосах также может быть использовано для оценки истории лекарственной терапии и определения долгосрочного соблюдения пациентом режима лечения. Концентрации ЛТД в слюне и плазме коррелируют (коэффициент корреляции $r = 0,82$, уровень значимости $p < 0,001$); концентрация ЛТД в волосах коррелирует с концентрацией в плазме ($r = 0,53$, $p < 0,001$) и суточной дозой препарата ($r = 0,23$, $p = 0,024$) [74].

Оценить риск повышения уровня ЛТД и его активных метаболитов до токсического позволит проведение предиктивного (пропреактивного) ФГТ для исключения гомозиготного (прежде всего) или гетерозиготного носительства нефункциональных полиморфизмов генов, ответственных за его метаболизм и транспорт [66, 71, 75, 76]. Для медленных и промежуточных метаболитов и/или транспортеров рекомендуется отказ от назначения или снижение дозы ЛТД на 50 и 25% от средней суточной дозы соответственно, а также проведение ТЛМ в динамике 1 раз в 3 и 6 месяцев соответственно. При наличии технической возможности важно исследование уровня активных метаболитов ЛТД в биологических жидкостях (плазма или сыворотка крови, слюна, моча). При потенциально жизнеугрожающих симптомах токсичности рассматривается возможность применения методов экстракорпорального выведения ЛТД (гемодиализа, плазмифльтрации) [77, 78].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведенный анализ данных фармакогенетических и фармакометаболических исследований метаболизма, транспорта и элиминации ЛТД показал, что основными активными (потенциально токсичными) метаболитами являются ЛТД-N-оксид и ЛТД-N-метил, достижение высоких концентраций которых в крови и головном мозге (мишень действия препарата) может приводить к нейротоксичности. В группу высокого риска входят: новорожденные и дети первого года жизни, беременные женщины, пожилые люди, а также пациенты с неблагоприятным фармакогенетическим профилем (промежуточный метаболит и медленный метаболит), являющиеся гетерозиготными и гомозиготными носителями нефункциональных полиморфизмов генов, кодирующих ключевые ферменты глюкуронидации (UGT1A4, UGT2B7, UGT1A3) и, в меньшей мере, Р-окисления (CYP2D6, CYP2A6) ЛТД.

Снижение скорости выведения (эффлюкса) ЛТД из головного мозга в кровь у пациентов с неблагоприятным фармакогенетическим профилем промежуточный транспортер и медленный транспортер (гетерозиготные и гомозиготные носители нефункциональных полиморфизмов генов, кодирующих ключевые белки-транспортеры ЛТД: ABCC3, ABCC4, ABCC2, ABCB1, SLC22A1) также вносит существенный вклад в повышение риска развития тяжелых ЛТД-индуцированных нейротоксических НР.

Продемонстрированный подход с использованием фармакогенетических и фармакометаболических данных позволит более точно прогнозировать индивидуальные реакции на ЛТД и снизить риск развития токсических НР при его назначении. Прогресс в области омиксных технологий и использование искусственного интеллекта может облегчить внедрение мультиомического фенотипирования в реальную клиническую практику с учетом вклада фармакогеномики, фармакометабономики, факторов окружающей среды, коморбидных заболеваний и образа жизни пациента в индивидуализацию психофармакотерапии.

Литература / References

1. Panebianco M, Bresnahan R, Marson AG. Lamotrigine add-on therapy for drug-resistant focal epilepsy. *Cochrane Database Syst Rev.* 2023;12(12):CD001909. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD001909.pub4>
2. Campbell R, Beall J. Pharmacogenomics of lamotrigine: A possible link to serious cutaneous adverse reactions. *Ment Health Clin.* 2015;5(2):78–81. <https://doi.org/10.9740/mhc.2015.03.078>
3. Shilkina OS, Zobova SN, Domoratskaya EA, Dmitrenko DV. Clinical and genetic characteristics of juvenile myoclonic epilepsy. *Personalized Psychiatry and Neurology.* 2021;1(2):95–105. <https://doi.org/10.52667/2712-9179-2021-1-2-95-105>
4. Besag FMC, Vasey MJ, Sharma AN, Lam ICH. Efficacy and safety of lamotrigine in the treatment of bipolar disorder across the lifespan: A systematic review. *Ther Adv Psychopharmacol.* 2021;11:20451253211045870. <https://doi.org/10.1177/20451253211045870>
5. Hashimoto Y, Kotake K, Watanabe N, et al. Lamotrigine in the maintenance treatment of bipolar disorder. *Cochrane Database Syst Rev.*

- 2021;9(9):CD013575.
<https://doi.org/10.1002/14651858.CD013575.pub2>
6. Katayama Y, Terao T, Kamei K, et al. Therapeutic window of lamotrigine for mood disorders: A naturalistic retrospective study. *Pharmacopsychiatry*. 2014;47(3):111–4.
<https://doi.org/10.1055/s-0034-1375618>
7. Дмитренко ДВ, Шнайдер НА, Егорова АТ. *Эпилепсия и беременность*. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2022.
Dmitrenko DV, Shnayder NA, Egorova AT. *Epilepsy and pregnancy*. Moscow: GEOTAR-Media; 2022 (In Russ.).
<https://doi.org/10.33029/9704-6359-8-EPI-2022-1-296>
8. Goo Y, der Nederlanden AM, Bleasel A, et al. Dose monitoring of lamotrigine monotherapy in pregnancy: Are pregnant women with epilepsy currently optimally managed? A systematic review. *Ther Drug Monit*. 2024;46(2):181–94.
<https://doi.org/10.1097/FTD.0000000000001186>
9. Hope OA, Harris KM. Management of epilepsy during pregnancy and lactation. *BMJ*. 2023;382:e074630.
<https://doi.org/10.1136/bmj-2022-074630>
10. Anderson GD. Pregnancy-induced changes in pharmacokinetics: A mechanistic-based approach. *Clin Pharmacokinet*. 2005;44(10):989–1008.
<https://doi.org/10.2165/00003088-200544100-00001>
11. Viale L, Allotey J, Cheong-See F, et al. Epilepsy in pregnancy and reproductive outcomes: A systematic review and meta-analysis. *Lancet*. 2015;386(10006):1845–52.
[https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(15\)00045-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(15)00045-8)
12. Berry-Noronha A, Manoleehakul P, Rottler A, et al. Risk of adverse pregnancy outcomes associated with antiseizure medications and their indications: A systematic review and meta-analysis. *Neurology*. 2025;104(3):e210233.
<https://doi.org/10.1212/WNL.00000000000210233>
13. Qian Y, Wu W, Ke C, et al. Toward precision dosing of lamotrigine during pregnancy: Physiologically based pharmacokinetic modeling and simulation. *CPT Pharmacometrics Syst Pharmacol*. 2025;14(5):929–40.
<https://doi.org/10.1002/psp4.70007>
14. Yan R, Tuo J, Tai Z, et al. Management of anti-seizure medications in lactating women with epilepsy. *Front Neurol*. 2022;13:1005890.
<https://doi.org/10.3389/fneur.2022.1005890>
15. Hasser C, Ameresekere M, Girgis C, et al. Striking the balance: Bipolar disorder in the perinatal period. *Focus (Am Psychiatr Publ)*. 2024;22(1):3–15.
<https://doi.org/10.1176/appi.focus.20230020>
16. Nordmo E, Aronsen L, Wasland K, et al. Severe apnea in an infant exposed to lamotrigine in breast milk. *Ann Pharmacother*. 2009;43(11):1893–97.
<https://doi.org/10.1345/aph.1M254>
17. Clark CT, Klein AM, Perel JM, et al. Lamotrigine dosing for pregnant patients with bipolar disorder. *Am J Psychiatry*. 2013;170(11):1240–7.
<https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2013.13010006>
18. Nucera B, Brigo F, Trinka E, Kalss G. Treatment and care of women with epilepsy before, during, and after pregnancy: A practical guide. *Ther Adv Neurol Disord*. 2022;15:17562864221101687.
<https://doi.org/10.1177/17562864221101687>
19. Arfman IJ, Wammes-van der Heijden EA, Ter Horst PGJ, et al. Therapeutic drug monitoring of antiepileptic drugs in women with epilepsy before, during, and after pregnancy. *Clin Pharmacokinet*. 2020;59(4):427–45.
<https://doi.org/10.1007/s40262-019-00845-2>
20. Shawahna R, Zaid L. Concentrations of antiseizure medications in breast milk of lactating women with epilepsy: A systematic review with qualitative synthesis. *Seizure*. 2022;98:57–70.
<https://doi.org/10.1016/j.seizure.2022.03.017>
21. Babu M, Snyder M. Multi-omics profiling for health. *Mol Cell Proteomics*. 2023;22(6):100561.
<https://doi.org/10.1016/j.mcpro.2023.100561>
22. Zhou Y, Wang X, Li H, et al. Polymorphisms of ABCG2, ABCB1 and HNF4a are associated with lamotrigine trough concentrations in epilepsy patients. *Drug Metab Pharmacokinet*. 2015;30(4):282–7.
<https://doi.org/10.1016/j.dmpk.2015.05.002>
23. Römermann K, Helmer R, Löscher W. The antiepileptic drug lamotrigine is a substrate of mouse and human breast cancer resistance protein (ABCG2). *Neuropharmacology*. 2015;93:7–14.
<https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2015.01.015>
24. Ажигова АМ, Брутян АГ, Власов ПН. Фармакогеномика ламотриджина (обзор литературы). *Анналы клинической и экспериментальной неврологии*. 2021;15(2):59–72.
Azhigova AM, Broutian AG, Vlasov PN. The pharmacogenomics of lamotrigine (a literature review). *Annals of Clinical and Experimental Neurology*. 2021;15(2):59–72 (In Russ.).
<https://doi.org/10.25692/ACEN.2021.2.8>
25. Zelcer N, van de Wetering K, de Waart R, et al. Mice lacking Mrp3 (Abcc3) have normal bile salt transport, but altered hepatic transport of endogenous glucuronides. *J Hepatol*. 2006;44(4):768–75.
<https://doi.org/10.1016/j.jhep.2005.07.022>
26. Dickens D, Owen A, Alfirevic A, et al. Lamotrigine is a substrate for OCT1 in brain endothelial cells. *Biochem Pharmacol*. 2012;83(6):805–14.
<https://doi.org/10.1016/j.bcp.2011.12.032>
27. Vázquez M, Fagiolino P. The role of efflux transporters and metabolizing enzymes in brain and peripheral organs to explain drug-resistant epilepsy. *Epilepsia Open*. 2022;1(1):S47–S58.
<https://doi.org/10.1002/epi4.12542>
28. Mitra-Ghosh T, Callisto SP, Lamba JK, et al. PharmGKB summary: Lamotrigine pathway, pharmacokinetics and pharmacodynamics. *Pharmacogenet Genomics*. 2020;30(4):81–90.
<https://doi.org/10.1097/FPC.0000000000000397>
29. Ademuwagun IA, Rotimi SO, Syrbe S, et al. Voltage gated sodium channel genes in epilepsy: Mutations, functional studies, and treatment dimensions. *Front Neurol*. 2021;12:600050.
<https://doi.org/10.3389/fneur.2021.600050>
30. Pejanovic-Skobic N, Markovic I, Bozina N, Basic S. Lack of association of SCN2A rs17183814 polymorphism with the efficacy of lamotrigine monotherapy in patients with focal epilepsy from Herzegovina area, Bosnia and Herzegovina. *Epilepsy Res*. 2019;158:106221.
<https://doi.org/10.1016/j.eplepsyres.2019.106221>
31. Glauser TA, Holland K, O'Brien VP, et al. Pharmacogenetics of antiepileptic drug efficacy in childhood absence epilepsy. *Ann Neurol*. 2017;81(3):444–53.
<https://doi.org/10.1002/ana.24886>
32. Robakis TK, Holtzman J, Stemmler PG, et al. Lamotrigine and GABA receptor modulators interact with menstrual cycle phase and oral contraceptives to regulate mood in women with bipolar disorder. *J Affect Disord*. 2015;175:108–15.
<https://doi.org/10.1016/j.jad.2014.12.040>
33. Costa B, Vale N. Understanding lamotrigine's role in the CNS and possible future evolution. *Int J Mol Sci*. 2023;24(7):6050.
<https://doi.org/10.3390/ijms24076050>
34. Paraskevas GP, Triantafyllou NI, Kapaki E, et al. Add-on lamotrigine treatment and plasma glutamate levels in epilepsy: Relation to treatment response. *Epilepsy Res*. 2006;70(2–3):184–9.
<https://doi.org/10.1016/j.eplepsyres.2006.05.004>
35. Zhao T, Zhang HL, Feng J, et al. Impact of UGT1A4 and UGT2B7 polymorphisms on lamotrigine plasma concentration in patients with bipolar disorder. *Pharmacogenet Genomics*. 2024;34(8):261–7.
<https://doi.org/10.1097/FPC.0000000000000543>
36. Petrenaite V, Öhman I, Jantzen FPT, Ekström L. Effect of UGT1A4, UGT2B7, UGT2B15, UGT2B1 and ABC1B polymorphisms on lamotrigine metabolism in Danish patients. *Epilepsy Res*. 2022;182:106897.
<https://doi.org/10.1016/j.eplepsyres.2022.106897>
37. Kim SC, Kim MG. Meta-analysis of the Influence of UGT genetic polymorphisms on lamotrigine concentration. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*. 2019;124(2):163–9.
<https://doi.org/10.1111/bcpt.13120>
38. Liu L, Zhao L, Wang Q, et al. Influence of valproic acid concentration and polymorphism of UGT1A4*3, UGT2B7 –161C>T and UGT2B7*2 on serum concentration of lamotrigine in Chinese epileptic children. *Eur J Clin Pharmacol*. 2015;71(11):1341–7.
<https://doi.org/10.1007/s00228-015-1925-9>
39. Wang Q, Zhao L, Liang M, et al. Effects of UGT2B7 genetic polymorphisms on serum concentrations of valproic acid in Chinese children with epilepsy comorbid with lamotrigine. *Ther Drug Monit*. 2016;38(3):343–9.
<https://doi.org/10.1097/FTD.0000000000000271>
40. Edavana VK, Dhakal IB, Williams S, et al. Potential role of UGT1A4 promoter SNPs in anastrozole pharmacogenomics. *Drug Metab Dispos*. 2013;41(4):870–7.
<https://doi.org/10.1124/dmd.112.048157>
41. Reimers A, Sjursen W, Helde G, Brodtkorb E. Frequencies of UGT1A4*2 (P24T) and *3 (L48V) and their effects on serum concentrations of lamotrigine. *Eur J Drug Metab Pharmacokinet*.

- 2016;41(2):149–55.
<https://doi.org/10.1007/s13318-014-0247-0>
42. Petrenaite V, Ohman I, Ekström L, et al. UGT polymorphisms and lamotrigine clearance during pregnancy. *Epilepsy Res.* 2018;140:199–208.
<https://doi.org/10.1016/j.eplepsyres.2018.01.011>
43. Wang Z, Wong T, Hashizume T, et al. Human UGT1A4 and UGT1A3 conjugate 25-hydroxyvitamin D3: metabolite structure, kinetics, inducibility, and interindividual variability. *Endocrinology.* 2014;155(6):2052–63.
<https://doi.org/10.1210/en.2013-2013>
44. Mimura Y, Maruo Y, Ohta Y, et al. Effect of common exon variant (p.P364L) on drug glucuronidation by the human UDP-glucuronosyltransferase 1 family. *Basic Clin Pharmacol Toxicol.* 2011;109(6):486–93.
<https://doi.org/10.1111/j.1742-7843.2011.00754.x>
45. Blanca Sánchez M, Herranz JL, Leno C, et al. UGT2B7 –161C>T polymorphism is associated with lamotrigine concentration-to-dose ratio in a multivariate study. *Ther Drug Monit.* 2010;32(2):177–84.
<https://doi.org/10.1097/FTD.0b013e3181ceec66>
46. Singkham N, Towanabut S, Lertkachatarn S, Punyawudho B. Influence of the UGT2B7 –161C>T polymorphism on the population pharmacokinetics of lamotrigine in Thai patients. *Eur J Clin Pharmacol.* 2013;69(6):1285–91.
<https://doi.org/10.1007/s00228-012-1449-5>
47. Miloshevska D, Lorber B, Vovk T, et al. Pharmacokinetics of lamotrigine and its metabolite N-2-glucuronide: Influence of polymorphism of UDP-glucuronosyltransferases and drug transporters. *Br J Clin Pharmacol.* 2016;82(2):399–411.
<https://doi.org/10.1111/bcp.12984>
48. Provenzano A, Labbozzetta M, Notarbartolo M, et al. Rash and multiorgan dysfunction following lamotrigine: could genetic be involved? *Int J Clin Pharm.* 2015;37(5):682–6.
<https://doi.org/10.1007/s11096-015-0158-4>
49. Rowland A, Elliot DJ, Williams JA, et al. In vitro characterization of lamotrigine N2-glucuronidation and the lamotrigine-valproic acid interaction. *Drug Metab Dispos.* 2006;34(6):1055–62.
<https://doi.org/10.1124/dmd.106.009340>
50. Lu W, Uetrecht JP. Possible bioactivation pathways of lamotrigine. *Drug Metab Dispos.* 2007;35(7):1050–6.
<https://doi.org/10.1124/dmd.107.015271>
51. Chen H, Grover S, Yu L, et al. Bioactivation of lamotrigine *in vivo* in rat and *in vitro* in human liver microsomes, hepatocytes, and epidermal keratinocytes: characterization of thioether conjugates by liquid chromatography/mass spectrometry and high field nuclear magnetic resonance spectroscopy. *Chem Res Toxicol.* 2010;23(1):159–70.
<https://doi.org/10.1021/tx9003243>
52. Nasyrova RF, Shnayder NA, Osipova SM, et al. Genetic predictors of antipsychotic efflux impairment via blood-brain barrier: Role of transport proteins. *Genes (Basel).* 2023;14(5):1085.
<https://doi.org/10.3390/genes14051085>
53. Klarica Domjanović I, Lovrić M, Trkulja V, et al. Interaction between ABCG2 421C>A polymorphism and valproate in their effects on steady-state disposition of lamotrigine in adults with epilepsy. *Br J Clin Pharmacol.* 2018;84(9):2106–19.
<https://doi.org/10.1111/bcp.13646>
54. Shen CH, Zhang YX, Lu RY, et al. Specific OCT1 and ABCG2 polymorphisms are associated with lamotrigine concentrations in Chinese patients with epilepsy. *Epilepsy Res.* 2016;127:186–90.
<https://doi.org/10.1016/j.eplepsyres.2016.09.004>
55. Qu J, Zhou BT, Yin JY, et al. ABCG2 polymorphisms and haplotype are associated with drug resistance in Chinese epileptic patients. *CNS Neurosci Ther.* 2012;18(8):647–51.
<https://doi.org/10.1111/j.1755-5949.2012.00336.x>
56. Sasaki T, Hirota T, Ryokai Y, et al. Systematic screening of human ABCG3 polymorphisms and their effects on MRP3 expression and function. *Drug Metab Pharmacokinet.* 2011;26(4):374–86.
<https://doi.org/10.2133/dmpk.dmpk-10-rq-103>
57. Nies AT, Jedlitschky G, König J, et al. Expression and immunolocalization of the multidrug resistance proteins, MRP1-MRP6 (ABCC1-ABCC6), in human brain. *Neuroscience.* 2004;129(2):349–60.
<https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2004.07.051>
58. Rius M, Nies AT, Hummel-Eisenbeiss J, et al. Cotransport of reduced glutathione with bile salts by MRP4 (ABCC4) localized to the basolateral hepatocyte membrane. *Hepatology.* 2003;38(2):374–84.
<https://doi.org/10.1053/jhep.2003.50331>
59. Berthier J, Arnion H, Saint-Marcoux F, Picard N. Multidrug resistance-associated protein 4 in pharmacology: Overview of its contribution to pharmacokinetics, pharmacodynamics and pharmacogenetics. *Life Sci.* 2019;231:116540.
<https://doi.org/10.1016/j.lfs.2019.06.015>
60. Баженова АЯ, Миронов КО, Кравченко АВ, Акимкин ВГ. Фармакогенетические эффекты однонуклеотидных полиморфизмов, влияющих на метаболизм антиретровирусных препаратов. ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии. 2022;14(3):65–76.
Bazhenova A, Mironov K, Kravchenko A, Akimkin V. Pharmacogenetic effects of single nucleotide polymorphisms commonly associated with antiretroviral therapy metabolism. *HIV Infection and Immunosuppressive Disorders.* 2022;14(3):65–76 (In Russ.).
<https://doi.org/10.22328/2077-9828-2022-14-3-65-76>
61. Pucci V, Bugamelli F, Baccini C, Raggi MA. Analysis of lamotrigine and its metabolites in human plasma and urine by micellar electrokinetic capillary chromatography. *Electrophoresis.* 2005;26(4–5):935–42.
<https://doi.org/10.1002/elps.200410208>
62. Wood KE, Palmer KL, Krasowski MD. Correlation of elevated lamotrigine and levetiracetam serum/plasma levels with toxicity: A long-term retrospective review at an academic medical center. *Toxicol Rep.* 2021;8:1592–8.
<https://doi.org/10.1016/j.toxrep.2021.08.005>
63. Close BR, Banks CJ. Seizures secondary to lamotrigine toxicity in a two-year-old. *Ann Pharmacother.* 2010;44(6):1112–5.
<https://doi.org/10.1345/aph.1M617>
64. Moore PW, Donovan JW, Burkhart KK, Haggerty D. A case series of patients with lamotrigine toxicity at one center from 2003 to 2012. *Clin Toxicol (Phila).* 2013;51(7):545–9.
<https://doi.org/10.3109/15563650.2013.818685>
65. Chiew AL, Isbister GK, Nguyen K, et al. Clinical effects of acute lamotrigine overdose (ATOM-10). *Clin Toxicol (Phila).* 2025;63(5):310–6.
<https://doi.org/10.1080/15563650.2025.2471906>
66. Насырова РФ, Незнанов НГ, ред. Клиническая психофармакогенетика. СПб: ДЕАН; 2019.
Nasyrova RF, Neznanov NG, eds. *Clinical psychopharmacogenetics.* St. Petersburg: DEAN; 2019 (In Russ.). EDN: [QCOSIL](https://qcosil.ru)
67. Alyahya B, Friesen M, Nauche B, Laliberté M. Acute lamotrigine overdose: a systematic review of published adult and pediatric cases. *Clin Toxicol (Phila).* 2018;56(2):81–9.
<https://doi.org/10.1080/15563650.2017.1370096>
68. Chou M, Lai L, Neveu M, Ritchie A. Toxic optic neuropathy associated with lamotrigine and levetiracetam dual therapy. *BMJ Case Rep.* 2024;17(3):e256961.
<https://doi.org/10.1136/bcr-2023-256961>
69. Шнайдер НА, Гречкина ВВ, Архипов ВВ, Насырова РФ. Фармакогенетически-информированная фармакометабономика как инновационный подход к оценке безопасности и риска фармакотерапии препаратами вальпроевой кислоты. *Безопасность и риск фармакотерапии.* 2023;11(4):450–62.
Shnayder NA, Grechkina VV, Arkhipov VV, Nasyrova RF. Pharmacogenetics-informed pharmacometabolomics as an innovative approach to assessing the safety and risk of pharmacotherapy with valproic acid. *Safety and Risk of Pharmacotherapy.* 2023;11(4):450–62 (In Russ.).
<https://doi.org/10.30895/2312-7821-2023-386>
70. Min KL, Ryu JY, Chang MJ. Development and clinical applications of the dried blood spot method for therapeutic drug monitoring of anti-epileptic drugs. *Basic Clin Pharmacol Toxicol.* 2019;125(3):215–36.
<https://doi.org/10.1111/bcpt.13269>
71. Milosavljevic F, Manojlovic M, Matkovic L, et al. Pharmacogenetic variants and plasma concentrations of antiseizure drugs: A systematic review and meta-analysis. *JAMA Netw Open.* 2024;7(8):e2425593.
<https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2024.25593>
72. Cao H, Jiang Y, Sun Q, et al. Simultaneous monitoring of seven antiepileptic drugs by dried blood spot and dried plasma spot sampling: method validation and clinical application of a LC-MS/MS-based technique. *J Pharm Biomed Anal.* 2024;243:116099.
<https://doi.org/10.1016/j.jpba.2024.116099>
73. Pelcová M, Ďurčová V, Šmak P, et al. Non-invasive therapeutic drug monitoring: LC-MS validation for lamotrigine quantification in dried blood spot and oral fluid/saliva. *J Pharm Biomed Anal.* 2025;262:116877.
<https://doi.org/10.1016/j.jpba.2025.116877>
74. Kuczyńska J, Karas-Ruszczak K, Zakrzewska A, et al. Comparison of plasma, saliva, and hair lamotrigine concentrations. *Clin Biochem.*

- 2019;74:24–30.
<https://doi.org/10.1016/j.clinbiochem.2019.09.009>
75. Шнайдер НА, Гречкина ВВ, Архипов ВВ, Насырова РФ. Роль фармакогенетического тестирования в оценке риска и безопасности применения вальпроатов: этнический аспект (обзор). *Безопасность и риск фармакотерапии*. 2024;12(2):14–36.
Shnayder NA, Grechkina VV, Arkhipov VV, Nasyrova RF. The role of pharmacogenetic testing in assessing the risk and safety of valproate use: An ethnic aspect (review). *Safety and Risk of Pharmacotherapy*. 2024;12(2):14–36 (In Russ.).
<https://doi.org/10.30895/2312-7821-2024-12-2-14-36>
76. Amaro-Álvarez L, Cordero-Ramos J, Calleja-Hernández MÁ. Exploring the impact of pharmacogenetics on personalized medicine: A systematic review. *Farm Hosp*. 2024;48(6):299–309.
<https://doi.org/10.1016/j.farma.2023.12.004>
77. Gosselin S, Ghannoum M, Hoffman RS. Hemodialysis for lamotrigine poisoning. *Am J Emerg Med*. 2020;38(2):403–4.
<https://doi.org/10.1016/j.ajem.2019.158385>
78. Agrawal A, Nogar JN, Koenig S. Management of lamotrigine overdose using hemodialysis. *Am J Emerg Med*. 2019;37(8):1603.e1–1603.e2.
<https://doi.org/10.1016/j.ajem.2019.05.026>

Вклад авторов. Все авторы подтверждают соответствие своего авторства критериям ICMJE. Наибольший вклад распределен следующим образом: *Шнайдер Н.А.* — написание текста рукописи, доработка по результатам рецензирования; *Бадер В.В.* — работа с базами данных, написание текста рукописи, подготовка графических материалов; *Насырова Р.Ф.* — общая концепция, руководство проектом, утверждение окончательной версии рукописи для публикации; *Киссин М.Я.* — 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. Shnayder* drafted the manuscript and revised it based on the peer-review results. *Violetta V. Bader* worked with databases, drafted the manuscript, and prepared illustrations. *Regina F. Nasyrova* developed the general study concept, managed the project, and approved the final version for publication. *Mikhail Ya. Kissin* designed the study and edited the manuscript.

ОБ АВТОРАХ / AUTHORS

Шнайдер Наталья Алексеевна, д-р мед. наук, профессор / **Natalia A. Shnayder**, Dr. Sci. (Med.), Professor
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2840-837X>

Бадер Виолетта Владимировна / **Violetta V. Bader**
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8279-4198>

Насырова Регина Фаритовна, д-р мед. наук / **Regina F. Nasyrova**, Dr. Sci. (Med.)
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1874-9434>

Киссин Михаил Яковлевич, д-р мед. наук, профессор / **Mikhail Ya. Kissin**, Dr. Sci. (Med.), Professor
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4186-5911>

Поступила 07.04.2025

После доработки 26.06.2025

Принята к публикации 11.09.2025

Online first 17.09.2025

Received April 7, 2025

Revised June 26, 2025

Accepted September 11, 2025

Online first September 17, 2025

УДК 615.065:616-006.6:618-19

<https://doi.org/10.30895/2312-7821-2026-14-1-66-77>

Оригинальная статья | Original article



Безопасность первой и второй линий химиотерапии метастатического трижды негативного рака молочной железы: ретроспективное исследование

О.В. Шаталова , Л.М. Ганичева , М.А. Борискина

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

✉ Шаталова Ольга Викторовна kfit.kaf@volgmed.ru

РЕЗЮМЕ

ВВЕДЕНИЕ. Рак молочной железы (РМЖ) занимает второе место в структуре смертности среди женского населения. Трижды негативный РМЖ считается одним из наиболее агрессивных по течению и трудно поддающимся терапии молекулярно-биологическим подтипом заболевания. Терапия метастатической формы трижды негативного РМЖ представляет собой актуальную проблему ввиду влияния многих факторов на эффективность лечения. Анализ и оценка нежелательных реакций химиотерапии пациентов являются ключевыми элементами обеспечения качества лекарственной помощи.

ЦЕЛЬ. Оценка рисков возникновения нежелательных реакций и тяжести их последствий при химиотерапии метастатической формы трижды негативного рака молочной железы для обоснования стратегий управления и предупреждения данных нежелательных реакций.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ. Использованы: метод контент-анализа научных публикаций, нормативных актов, национальных стандартов медицинской помощи взрослым при РМЖ, клинических рекомендаций терапии РМЖ взрослым; ретроспективный анализ первичной медицинской документации 120 пациентов с метастатической формой трижды негативного рака молочной железы, проходивших лечение в государственном бюджетном учреждении здравоохранения Астраханской области «Областной клинический онкологический диспансер» за 2023–2024 гг.

РЕЗУЛЬТАТЫ. Установлены терапевтические стратегии первой (доксорубицин + циклофосфамид, доцетаксел) и второй (паклитаксел + карбоплатин, эрибулин) линий лекарственной терапии метастатической формы трижды негативного РМЖ. Выявлены нежелательные реакции, возникающие при их назначении: фебрильная нейтропения, кардиотоксичность, периферическая нейропатия, лекарственная устойчивость, тошнота и рвота. В категорию наиболее высокого риска для двух линий терапии был отнесен риск развития фебрильной нейтропении, наиболее низкого — проявление тошноты и рвоты.

ВЫВОДЫ. Частота развития и профиль нежелательных реакций существенно варьируют в зависимости от применяемых схем и линий химиотерапии пациентов с метастатической формой трижды негативного РМЖ. При доминировании проявлений гематологической токсичности при назначении каждого из режимов стратегия «антрациклин — циклофосфамид» относится к повышенной категории риска возникновения нежелательных реакций. Наиболее безопасными для пациентов являются монорежимы эрибулина и доцетаксела. Результаты исследования могут быть основой для усовершенствования и оптимизации лекарственной терапии метастатической формы трижды негативного РМЖ.

Ключевые слова: нежелательные реакции; химиотерапия; трижды негативный рак молочной железы; рак молочной железы; метастатическая форма; фебрильная нейтропения; периферические нейропатии; тошнота; рвота; доксорубицин; циклофосфамид; доцетаксел; паклитаксел; карбоплатин; эрибулин

© Шаталова О.В., Ганичева Л.М., Борискина М.А., 2026

Издатель ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России

Для цитирования: Шаталова О.В., Ганичева Л.М., Борискина М.А. Безопасность первой и второй линий химиотерапии метастатического трижды негативного рака молочной железы: ретроспективное исследование. *Безопасность и риск фармакотерапии*. 2026;14(1):66–77.
<https://doi.org/10.30895/2312-7821-2026-14-1-66-77>

Финансирование. Работа выполнена без спонсорской поддержки.

Потенциальный конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Safety of the First- and Second-Line Metastatic Triple-Negative Breast Cancer Chemotherapy: A Retrospective Study

Olga V. Shatalova , Ludmila M. Ganicheva , Maria A. Boriskina 

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

✉ Olga V. Shatalova kfit.kaf@volgmed.ru

ABSTRACT

INTRODUCTION. Breast cancer (BC) ranks as second most lethal cancer type among female population. Triple-negative breast cancer (TNBC) is one of the most aggressive and treatment-resistant molecular biological subtypes. The metastatic form of triple-negative breast cancer (mTNBC) presents an urgent challenge in breast cancer therapy, since the treatment effectiveness depends on multiple factors. Analysis and assessment of adverse chemotherapy reactions is essential for high-quality medical care.

AIM. This study aimed to assess the risks of adverse drug reactions and the severity of their consequences during mTNBC chemotherapy in order to develop management and prevention strategies for these reactions.

MATERIALS AND METHODS. The methods included content analysis of scientific publications, regulations, Russian national standards of BC medical care in adults, clinical recommendations for adult BC therapy and a retrospective analysis of primary medical records covering 120 BC patients at Astrakhan Regional Clinical Oncological Dispensary over 2023-2024.

RESULTS. The study established therapeutic strategies of the first- (doxorubicin + cyclophosphamide, docetaxel) and second-line drug therapy (paclitaxel + carboplatin, eribulin) for mTNBC. Established adverse drug reactions that occur after administration include febrile neutropenia, cardiotoxicity, peripheral neuropathy, drug resistance, nausea, and vomiting. The highest risk category for the two lines of therapy was assigned to febrile neutropenia, the lowest – to nausea and vomiting.

CONCLUSIONS. The incidence and profile of adverse drug reactions vary significantly depending on chemotherapy protocols and lines used in patients with mTNBC. Hematological toxicity being predominant for each of the protocols, anthracycline-cyclophosphamide strategy bears the highest risk of adverse drug reactions. Eribulin and docetaxel monotherapies are the safest options. The study results can serve as a basis for improving and optimising mTNBC chemotherapy.

Keywords: adverse drug reaction; chemotherapy; triple-negative breast cancer; breast cancer; metastatic form; febrile neutropenia; peripheral neuropathies; nausea; vomiting; doxorubicin; cyclophosphamide; docetaxel; paclitaxel; carboplatin; eribulin

For citation: Shatalova O.V., Ganicheva L.M., Boriskina M.A. Safety of the first- and second-line metastatic triple-negative breast cancer chemotherapy: A retrospective study. *Safety and Risk of Pharmacotherapy*. 2026;14(1):66–77.
<https://doi.org/10.30895/2312-7821-2026-14-1-66-77>

Funding. The study was performed without external funding.

Disclosure. The authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

В Российской Федерации рак молочной железы (РМЖ) у женщин лидирует среди он-

кологических заболеваний (22,5%) и причин смертности (15,9%) [1]. Наиболее агрессивный подтип – трижды негативный рак молочной же-

лезы (ТНРМЖ), составляющий 15–25% всех зарегистрированных случаев РМЖ, характеризуется высоким уровнем метастазирования, молодым возрастом пациентов, резистентностью к гормон- и химиотерапии [2]. Метастатическая форма ТНРМЖ (мТНРМЖ) представляет собой актуальную проблему ввиду отсутствия стандартизованных терапевтических стратегий, молекулярной гетерогенности опухолей, высокой летальности и низкой выживаемости пациентов [3].

Стандартом первой линии химиотерапии при мТНРМЖ являются антрациклины и таксаны, второй — комбинированные режимы с использованием лекарственных препаратов (ЛП) платины или монотерапия эрибулином. Применение указанных схем химиотерапии ограничено выраженной токсичностью (системной, кардио-, нейро-, дермато- и гастроинтестинальной), приводящей к снижению дозы и/или пропуску курса химиотерапии пациентом [4]. Вследствие этого ухудшается прогноз заболевания: снижение химиотерапевтической дозоинтенсивности на 15% при мТНРМЖ сокращает медиану общей выживаемости до 18,64% [5]. Мониторинг нежелательных реакций (НР) применяемых режимов химиотерапии является ключевым этапом разработки стратегий предупреждения риска прерывания лечения и повышения комплаентности пациентов.

Цель работы — оценить риски возникновения нежелательных реакций и тяжести их последствий при химиотерапии метастатической формы трижды негативного рака молочной железы для обоснования стратегий управления и предупреждения данных нежелательных реакций.

Задачи:

1. Выявить наиболее распространенные схемы химиотерапии мТНРМЖ на примере государственного бюджетного учреждения здравоохранения Астраханской области «Областной клинический онкологический диспансер» (ГБУЗ АО «ОКОД»).
2. Определить основные НР, частоту их возникновения, тяжесть последствий при применении выявленных схем химиотерапии на основе анализа научных публикаций.
3. Создать матрицу рисков для анализируемых режимов химиотерапии мТНРМЖ.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследование включало в себя 3 этапа.

Этап 1. Для изучения структуры назначения химиотерапевтических линий пациентам

с мТНРМЖ был проведен ретроспективный анализ первичной медицинской документации 120 пациентов с РМЖ, проходивших лечение в ГБУЗ АО «ОКОД» в 2023–2024 гг.

Критерии включения: женский пол; 4 стадия опухолевого процесса, наличие метастаз в лимфатических узлах и отдаленных метастаз (>N0, >M0); отсутствие в новообразовании рецепторов эстрогена, прогестерона и эпидермального фактора роста 2 типа (HER 2); возраст >18 лет. Критерии не включения: мужской пол, 1–3 стадии опухолевого процесса, отсутствие метастаз в лимфатических узлах и отдаленного метастазирования (N0, M0); наличие в новообразовании рецепторов эстрогена, прогестерона и HER 2; возраст <18 лет.

Этап 2. Для определения основных НР, частоты их возникновения, тяжести последствий при применении установленных терапевтических стратегий использовали метод контент-анализа научных публикаций (всего — 30). Поиск литературы осуществляли в базах данных PubMed, eLIBRARY.RU за период 2005–2025 гг. по ключевым словам: трижды негативный рак молочной железы / triple-negative breast cancer, метастатическая форма / metastatic form, антрациклины / anthracyclines, циклофосфамид / cyclophosphamide, таксаны / taxanes, лекарственные препараты платины / platinum drugs, эрибулин / eribulin, нежелательные реакции / adverse drug reactions, резистентность / resistance. Также проанализированы нормативные акты, российские национальные стандарты медицинской помощи взрослым при РМЖ¹, клинические рекомендации по терапии РМЖ у взрослых².

Этап 3. Построена матрица рисков по методике, описанной в ГОСТ-Р 58771-2019 «Менеджмент риска. Технологии оценки риска». Установленные риски ранжированы: 1) по вероятности возникновения: весьма вероятные (4 балла), вероятные (3 балла), маловероятные (2 балла), слабо вероятные (1 балл); 2) по тяжести последствий НР: критическая (4 балла), существенная (3 балла) значительная (2 балла), незначительная (1 балл). Для каждого режима терапии установлен показатель Т, который представляет собой границу интервала классификации уровня вероятности развития патологии по данным литературы. В работе применены переменные значения Т для каждого вида токсичности для стандартизации оценки рисков стратегий химиотерапии.

¹ Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 02.06.2022 № 376н «Об утверждении стандартов медицинской помощи взрослым при раке молочной железы».

² Рак молочной железы. Клинические рекомендации. Министерство здравоохранения Российской Федерации. 2021.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Этап 1

По результатам анализа первичной документации 120 женщин с РМЖ выделена группа 20 человек (16,6%) с мТНРМЖ, из них 13 (64,3%) — с впервые установленным диагнозом, 7 (35,7%) — с прогрессированием рака. Пациенты данной когорты распределены между двумя линиями и четырьмя схемами терапии (табл. 1).

В исследуемой выборке в первой линии терапии преобладала стратегия «антрациклин — циклофосфамид» по сравнению с монотерапией доцетакселом — 45% (9 пациентов) против 25% (5 пациентов), соответственно. Во второй линии терапии различий не выявлено, и для стратегии «паклитаксел 80 мг/м² внутривенно (в/в) + карбоплатин АUC2 в/в 1 раз/нед.» до прогрессирования заболевания или неприемлемой токсичности и для терапии эрибулином 1,4 мг/м² в/в в 1 и 8 дни каждые 3 нед. частота назначения составила 15% (3 пациента).

При исследуемом типе РМЖ в клинических рекомендациях³, помимо применявшихся в ГБУЗ АО «ОКОД», приведены следующие химиотерапевтические стратегии: паклитаксел + альбумин 260 мг/м в/в в 1 день каждые 3 нед. до прогрессирования или неприемлемой токсичности; паклитаксел 90 мг/м в/в в 1, 8, 15 дни + бевацизумаб 10 мг/кг в/в в 1 и 15 дни каждые 28 дней или 15 мг/кг каждые 21 день до прогрессирования или неприемлемой токсичности; доцетаксел 75 мг/м в/в в 1 день каждые 3 нед. + бевацизумаб

15 мг/кг в/в в 1 день каждые 3 нед. до прогрессирования или неприемлемой токсичности; (паклитаксел + альбумин) 100 мг/м в/в в 1, 8, 15 дни + атезолизумаб 840 мг в/в в 1 и 15 дни каждые 4 нед., или 1200 мг в/в в 1 день каждые 3 нед., или 1680 мг в/в в 1 день каждые 4 нед. и др.

Этап 2

Нейтропения

Одной из наиболее распространенных НР, индуцированных химиотерапией, является нейтропения, представляющая угрожающее жизни пациента состояние, характеризующаяся лихорадкой (повышением температуры тела пациента до 38,3 °С в течение нескольких часов) на фоне снижения количества нейтрофилов <500 клеток/мкл. Нейтропения 3 и 4 степени носит название фебрильной нейтропении и непосредственно связана с ЛП, применяемыми для химиотерапии пациентов, а также с индивидуальными факторами риска [12]. Частота возникновения фебрильной нейтропении в зависимости от применяемых схем лекарственной терапии метастатической формы трижды негативного рака молочной железы представлена в таблице S1 (опубликована на сайте журнала⁴).

Анализируемые химиотерапевтические схемы классифицировали в зависимости от вероятности возникновения фебрильной нейтропении на 3 группы риска (в долях единицы): низкий риск (1 балл) — 0,0<T≤0,10; промежуточный риск (2 балла) — 0,1<T≤0,2; высокий риск (3 балла) — T>0,20 (табл. 2).

Таблица 1. Структура терапевтических режимов у пациентов с метастатической стадией трижды негативного рака молочной железы, n=20 (по данным медицинской документации)

Table 1. The structure of prescribing therapeutic regimens in patients with metastatic triple-negative breast cancer, n=20 (as per medical records)

Линия терапии Therapy line	Химиотерапевтический режим Chemotherapy protocol	Частота назначения Prescription frequency	
		%	чел. / pers.
Первая линия First line	Антрациклин — циклофосфамид (доксорубин 60 мг/м ² внутривенно (в/в) + циклофосфамид 600 мг/м ² в/в каждые 3 нед.) <i>Anthracycline-cyclophosphamide (doxorubicin 60 mg/m² intravenously (IV) + cyclophosphamide 600 mg/m² IV every 3 weeks)</i>	45	9
	Доцетаксел 75 мг/м ² в/в каждые 3 нед. <i>Docetaxel 75 mg/m² IV every 3 weeks</i>	25	5
Вторая линия Second line	Паклитаксел 80 мг/м ² в/в + карбоплатин АUC2 в/в 1 раз/нед.; до прогрессирования заболевания или до неприемлемой токсичности <i>Paclitaxel 80 mg/m² IV + carboplatin AUC2 IV once weekly; until progression or unacceptable toxicity</i>	15	3
	Эрибулин 1,4 мг/м ² в/в в 1 и 8 дни каждые 3 нед. <i>Eribulin 1.4 mg/m² IV on Day 1 and 8 every 3 weeks</i>	15	3

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

³ Рак молочной железы. Клинические рекомендации. Минздрав России; 2021.

⁴ <https://doi.org/10.30895/2312-7821-2026-14-1-66-77-tabl>

Таблица 2. Оценка риска возникновения фебрильной нейтропении в зависимости от применяемых схем лекарственной терапии пациентов с метастатической формой трижды негативного рака молочной железы

Table 2. Risk assessment of febrile neutropenia depending on the applied chemotherapy protocols in patients with metastatic triple-negative breast cancer

Класс риска по вероятности возникновения <i>Risk classification by probability of occurrence</i>	Химиотерапевтический режим <i>Chemotherapy protocol</i>	Вероятность возникновения <i>Probability of occurrence</i>		Качественный подход к профилактике развития нежелательных реакций <i>Qualitative approach to preventing adverse drug reactions</i>
		балл <i>points</i>	доля единицы <i>decimal fractions</i>	
Высокий <i>High</i>	Антрациклин – циклофосфамид (доксорубин 60 мг/м ² внутривенно (в/в) + циклофосфамид в дозе 600 мг/м ² в/в каждые 3 нед.) <i>Anthracycline-cyclophosphamide (doxorubicin 60 mg/m² intravenously (IV) + cyclophosphamide 600 mg/m² IV every 3 weeks)</i>	3	0,81	Первичная профилактика фебрильной нейтропении целесообразна, терапия проводится в условиях круглосуточного стационара <i>Primary prevention of febrile neutropenia is advisable; treatment is carried out in a 24-hour hospital</i>
	Доцетаксел 75 мг/м ² в/в каждые 3 нед. <i>Docetaxel 75 mg/m² IV every 3 weeks</i>		0,75	
	Эрибулин 1,4 мг/м ² в/в в 1 и 8 дни каждые 3 нед. <i>Eribulin 1.4 mg/m² IV on Day 1 and 8 every 3 weeks</i>		0,63	
	Паклитаксел 80 мг/м ² в/в + карбоплатин AUC2 в/в 1 раз/нед. <i>Paclitaxel 80 mg/m² IV + carboplatin AUC2 IV once weekly</i>		0,59	
Промежуточный <i>Intermediate</i>	Атезолизумаб + наб-паклитаксел: атезолизумаб 840 мг в/в каждые 2 нед. (1 и 15 дни цикла); наб-паклитаксел 100 мг/м ² в 1, 8 и 15 дни соответственно <i>Atezolizumab + albumin-bound paclitaxel: atezolizumab 840 mg IV every 2 weeks (Day 1 and 15 of the cycle), albumin-bound paclitaxel 100 mg/m² on Day 1, 8, and 15, respectively</i>	2	0,18	Вторичная профилактика фебрильной нейтропении целесообразна, терапия проводится в условиях круглосуточного стационара <i>Secondary prevention of febrile neutropenia is advisable; therapy is carried out in a 24-hour hospital</i>
	Доцетаксел 75 мг/м ² в/в в 1 день каждые 3 нед. + бевацизумаб 15 мг/кг в/в в 1 день каждые 3 нед. <i>Docetaxel 75 mg/m² IV on Day 1 + bevacizumab 15 mg/kg IV on Day 1 every 3 weeks</i>		0,11	
Низкий <i>Low</i>	Наб-паклитаксел 150 мг/м ² в/в 1 раз/нед. <i>Albumin-bound paclitaxel 150 mg/m² IV once weekly</i>	1	0,09	Профилактика фебрильной нейтропении нецелесообразна, возможно амбулаторное лечение или в условиях дневного стационара <i>Febrile neutropenia prevention is not feasible; outpatient treatment or a day patient treatment possible</i>
	Наб-паклитаксел 100 мг/м ² в/в 1 раз/нед. <i>Albumin-bound paclitaxel 100 mg/m² IV once weekly</i>		0,05	
	Наб-паклитаксел 300 мг/м ² в/в каждые 3 нед. <i>Albumin-bound paclitaxel 300 mg/m² IV every 3 weeks</i>		0,05	

Таблица составлена авторами по данным источников [6–11] / The table was adapted by the authors from [6–11]

В результате проведенного исследования установлено, что все 4 режима лекарственной терапии мТНРМЖ, применявшиеся в ГБУЗ АО «ОКОД», относятся к категории высокого риска и требуют первичной профилактики фебрильной нейтропении и стационарного наблюдения пациентов.

Сердечно-сосудистые осложнения

Не менее серьезной НР химиотерапии является кардиотоксичность, проявляющаяся нарушениями ритма сердца, сократимости миокарда, артериальной гипо- или гипертензией, ишемией

миокарда, легочной гипертензией, поражением клапанов сердца. К основным факторам риска относятся: режим применяемой химиотерапии и дозоинтенсивность, индивидуальные особенности пациента, предшествующая терапия антрациклинами (табл. S2, S3, опубликованы на сайте журнала⁵) [13–16].

Исследуемые химиотерапевтические схемы классифицировали в зависимости от вероятности возникновения сердечно-сосудистых осложнений на 4 группы риска (в долях единицы): нулевой риск (1 балл) – 0,00 – монотерапия эрибулином; низкий риск (2 балла) – 0,01<T≤0,05; промежу-

⁵ <https://doi.org/10.30895/2312-7821-2026-14-1-66-77-tabl>

точный риск (3 балла) — $0,06 < T \leq 0,10$ — режимы «паклитаксел + карбоплатин» и монотерапия доцетакселом; высокий риск (4 балла) — $T > 0,2$ — доксорубин + циклофосфамид (*табл. 3*) [15, 16].

Нейротоксичность

Нейротоксичность является распространенным осложнением химиотерапии, проявляющимся преимущественно периферической — до 40%, реже центральной нейропатией — до 5%. Среди цитостатических ЛП наибольшей нейротоксичностью обладают антрациклины, таксаны, ЛП платины, алкалоиды барвинка; таргетных — ингибиторы протеинтирозинкиназы, BRAF-ингибиторы (*табл. S4*, опубликована на сайте журнала⁶) [17–25].

Исследуемые химиотерапевтические схемы классифицировали в зависимости от вероятности возникновения периферической нейропатии на 4 группы риска (в долях единицы): к схемам, имеющим низкий риск (2 балла) — $0,05 < T \leq 0,20$ — отнесен режим монотерапии эрибулином; промежуточный риск — $0,2 < T \leq 0,5$ (3 балла) — монотерапия доцетакселом; высокий риск — $T > 0,5$ (4 балла) — доксорубин + циклофосфамид, паклитаксел + карбоплатин.

Резистентность к химиотерапии

Резистентность к терапии мТНРМЖ определяется как прогрессирование болезни в течение 3 мес. с момента введения последней дозы цитостатиков или во время получения химиотерапии, что может быть обусловлено механизмом действия противоопухолевых ЛП, индивидуальными особенностями пациента, генетической гетерогенностью опухоли, нарушением регуляции клеточного цикла и апоптозом (*табл. S5*, опубликована на сайте журнала⁷) [26, 27].

Применение культур опухолевых клеток является одним из эффективных способов изучения механизмов резистентности к ЛП. Ввиду отсутствия исследований лекарственной устойчивости *in vitro* для мТНРМЖ и РМЖ, сходного строения опухолевых клеток, неспецифичности исследуемых режимов для определения частоты развития резистентности нами были проанализированы результаты исследования Т.А. d'Amato и соавт. [28]. Анализ клеточной пролиферации и резистентности к химиотерапии 3042 культивированных образцов немелкоклеточного рака легкого выявил высокую устойчивость к карбоплатину у 68% (1056/1565) культур

немелкоклеточного рака легкого, цисплатину — у 63% (1409/2227), доксорубину — у 75% (1101/1471), этопозиду — у 63% (1581/2505), гемцитабину — у 72% (549/823), винорелбину — у 42% (603/1444), доцетакселу — у 52% (273/521), паклитакселу — у 40% (689/1706), топотекану — у 31% (280/896) [28].

Лекарственная устойчивость также определяется как прогрессирование заболевания в период проведения химиотерапии. В исследовании, проведенном на базе Красноярского краевого клинического онкологического диспансера им. А.И. Крыжановского 40 пациенток с метастатической формой РМЖ получали монотерапию эрибулином в дозе $1,4 \text{ мг/м}^2$ на 1 и 8 дни 21-дневного цикла. Средний возраст пациенток составлял 57,1 года (от 34 до 72 лет), исходные стадии опухолевого процесса: II — 22 (55%), III — 16 (40%), IV — 2 (5%). Все пациентки получили в среднем 3 линии предшествующей лекарственной терапии: режимы таксанов — 60%, антрациклинов — 100%, ЛП платины — 35%, антиметаболитов — 50%. Прогрессирование заболевания отмечено у 82,5% пациенток, зарегистрирован один летальный случай [29].

По вероятности возникновения лекарственной устойчивости схемы химиотерапии мТНРМЖ разделены на 5 групп: нулевой риск — $T \leq 0,05$ (0 баллов); низкий риск — $0,05 < T \leq 0,2$ (1 балл); промежуточный риск — $0,2 < T \leq 0,5$ (2 балла); высокий риск — $0,5 < T \leq 0,8$ (3 балла); очень высокий риск — $0,8 < T \leq 1,0$ (4 балла). В результате проведенного анализа 3 схемы химиотерапии, используемые в ГБУЗ АО «ОКОД» (доксорубин + циклофосфамид, паклитаксел + карбоплатин, монотерапия доцетакселом), отнесены к схемам высокого риска, одна схема (монотерапия эрибулином) — очень высокого риска.

Осложнения со стороны желудочно-кишечного тракта

К НР, индуцированным лекарственной терапией онкологических заболеваний, также относятся нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта — тошнота и рвота. Каждый ЛП, применяемый для химиотерапии, обладает собственным эметогенным потенциалом — риском развития рвоты пациентов; уровень эметогенности противоопухолевых лекарственных средств указан в *таблице S6* (опубликована на сайте журнала⁸) [30].

⁶ <https://doi.org/10.30895/2312-7821-2026-14-1-66-77-tabl>

⁷ <https://doi.org/10.30895/2312-7821-2026-14-1-66-77-tabl>

⁸ <https://doi.org/10.30895/2312-7821-2026-14-1-66-77-tabl>

Таблица 3. Оценка риска возникновения сердечно-сосудистых осложнений в зависимости от применяемых схем лекарственной терапии метастатической формы трижды негативного рака молочной железы

Table 3. Risk assessment of cardiovascular complications depending on the chemotherapy protocols in patients with metastatic triple-negative breast cancer

Классификация рисков по вероятности возникновения <i>Risk classification by probability of occurrence</i>	Химиотерапевтический режим <i>Chemotherapy protocol</i>	Нарушение <i>Disorder</i>	Вероятность возникновения <i>Probability of occurrence</i>		Качественный подход к профилактике <i>Qualitative approach to prevention</i>
			балл <i>points</i>	доля единицы <i>decimal fractions</i>	
Высокий <i>High</i>	Антрациклин — циклофосфамид (доксорубин 60 мг/м ² внутривенно (в/в) + циклофосфамид в дозе 600 мг/м ² в/в каждые 3 нед.) <i>Anthracycline-cyclophosphamide (doxorubicin 60 mg/m² intravenously (IV) on Day 1 + cyclophosphamide 600 mg/m² IV on Day 1 every 3 weeks)</i>	Хроническая сердечная недостаточность <i>Chronic heart failure</i>	4	0,21	В качестве мер профилактики показано назначение ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента или блокаторов рецепторов ангиотензина, альфа- и бета-адреноблокаторов, статинов <i>As preventive measures, angiotensin-converting enzyme inhibitors or angiotensin receptor blockers, alpha- and beta-blockers, statins are indicated</i>
Промежуточный <i>Intermediate</i>	Паклитаксел 80 мг/м ² в/в + карбоплатин AUC2 в/в 1 раз/нед. <i>Paclitaxel 80 mg/m² IV + carboplatin AUC2 IV once weekly</i>	Ишемия миокарда <i>Myocardial ischaemia</i>	2	0,10	Оценка и сопоставление рисков при применении медикаментозной профилактики <i>Risk assessment and comparison in the drug prevention</i>
Промежуточный <i>Intermediate</i>	Доцетаксел 75 мг/м ² в/в каждые 3 нед. <i>Docetaxel 75 mg/m² IV every 3 weeks</i>	Хроническая сердечная недостаточность <i>Chronic heart failure</i>	2	0,08	Оценка и сопоставление рисков при применении медикаментозной профилактики <i>Risk assessment and comparison in drug prevention</i>
Нулевой <i>Zero</i>	Эрибулин 1,4 мг/м ² в/в в 1 и 8 дни каждые 3 нед. <i>Eribulin 1,4 mg/m² IV on Day 1 and 8 every 3 weeks</i>	Нет <i>No</i>	1	0	В качестве мер профилактики показан мониторинг состояния пациента <i>Monitoring of the patient's condition is indicated as a preventive measure</i>

Таблица составлена авторами по данным источников [13–16] / The table was adapted by the authors from [13–16]

По эметогенному потенциалу схемы химиотерапии подразделены на 4 группы риска: нулевой риск — $\leq 0,10$ (1 балл); низкий риск — $0,10 < T \leq 0,30$ (2 балла); промежуточный риск — $0,3 < T \leq 0,9$ (3 балла); высокий риск — $0,9 \leq T$ (4 балла). Из представленных в ГБУЗ АО «ОКОД» схем химиотерапии мТНРМЖ две отнесены к схемам низкого риска (монотерапия доцетакселом, монотерапия эрибулином), одна — промежуточного риска (паклитаксел + карбоплатин), одна — высокого риска (доксорубин + циклофосфамид).

Этап 3

Для анализа тяжести последствий НР при химиотерапии мТНРМЖ все НР были распределены на следующие группы рисков: № 1 — риск развития фебрильной нейтропении, № 2 — хронической сердечной недостаточности, № 3 — ишемии миокарда, № 4 — периферической нейропатии, № 5 — резистентности, № 6 — тошноты и рвоты.

По тяжести последствий выделены 4 категории (ГОСТ Р 58771-2019): 1) критический риск (4 балла) — угрожающее для жизни пациента состояние, к этой категории отнесены группы риска № 1 и 3; 2) существенный риск (3 балла) — осложнение может привести к инвалидизации, к этой категории отнесены группы риска № 2 и 4; 3) значительный риск (2 балла) — НР укорачивает медиану выживаемости пациента без рецидива не менее чем на 50%; к этой категории отнесена группа риска № 5; 4) незначительный риск (1 балл) — НР ухудшает качество жизни пациента, при этом не представляя угрозу для жизни, не становясь причиной инвалидизации и не укорачивая медиану выживаемости пациента без рецидива; к этой категории отнесена группа риска № 6.

По вероятности возникновения НР группы рисков были распределены на следующие категории: весьма вероятные (4 балла), вероятные (3 балла), маловероятные (2 балла), слабо

вероятные (1 балл). Для каждой из химиотерапевтических схем, применяемых в ГБУЗ АО «ОКОД», нами была составлена матрица рисков (рис. 1 и 2).

Проведенный анализ показал, что параметры исследуемых рисков существенно разнятся в зависимости от линий химиотерапии: комбинированный режим первой линии терапии «антрациклин — циклофосфамид» отличается высокой частотой возникновения НР, применение стратегии «паклитаксел + карбоплатин» в качестве второй линии сопровождается высоким риском развития периферической нейропатии. Монорежимы доцетаксела и эрибулина обладают более безопасным профилем, при этом стратегия эрибулина ассоциирована с повышенным риском развития лекарственной устойчивости. Гематологическая токсичность (фебрильная нейтропения) характерна для всех назначаемых схем химиотерапии.

Одним из направлений будущих исследований является разработка стратегий управления группами рисков высокой и средней категории для пациентов с мТНРМЖ, включающих: оптимизацию лекарственного лечения с применением профилактических схем; внедрение инновационных стратегий; применение персонализированного подхода.

Ограничением исследования является использование данных литературы по безопасности и эффективности анализируемых схем лекарственной терапии для расчета частоты возникновения и степени тяжести НР. Поскольку данные постоянно актуализируются, необходимо проводить мониторинг для корректного использования в реальной клинической практике. Кроме того, первый этап исследования проведен на малой выборке, и матрица риска составлена для ограниченного числа схем.

ВЫВОДЫ

1. В результате исследования было установлено, что в реальной клинической практике при мТНРМЖ наиболее часто применяется режим двух линий лекарственной терапии «антрациклин — циклофосфамид» (доксорубицин 60 мг/м² в/в в 1 день + циклофосфамид 600 мг/м² в/в в 1 день каждые 3 нед.), реже назначаются режимы: паклитаксел 80 мг/м² в/в + карбоплатин AUC2, монотерапия эрибулином (эрибулин 1,4 мг/м² в/в в 1 и 8 дни каждые 3 нед.).

2. Выявлены наиболее частые НР при применении анализируемых режимов химиотерапии: 1) режим «антрациклин — циклофосфамид»:

фебрильная нейтропения → резистентность к лекарственной терапии → периферическая нейропатия → сердечно-сосудистые осложнения; 2) монотерапия доцетакселом: фебрильная нейтропения → резистентность → периферическая нейропатия → тошнота и рвота → сердечно-сосудистые осложнения; 3) паклитаксел + карбоплатин AUC2: резистентность к лекарственной терапии → периферическая нейропатия → фебрильная нейтропения → тошнота и рвота → сердечно-сосудистые осложнения; 4) монотерапия эрибулином: резистентность к лекарственной терапии → фебрильная нейтропения → периферическая нейропатия → тошнота и рвота.

3. По тяжести последствий при химиотерапии мТНРМЖ все НР были распределены на следующие группы рисков: риск развития фебрильной нейтропии, хронической сердечной недостаточности, ишемии миокарда, периферической нейропатии, резистентности, тошноты и рвоты. Проведенный анализ показал, что параметры исследуемых рисков существенно разнятся в зависимости от линий химиотерапии. Наиболее широко назначаемая стратегия первой линии терапии «антрациклин — циклофосфамид» ассоциирована с высокой частотой возникновения НР, применение ЛП платины (паклитаксел + карбоплатин) в качестве второй линии сопровождается риском развития периферической нейропатии. Стратегии монотерапии доцетаксела и эрибулина обладают более безопасным профилем, при этом монорежим эрибулина ассоциирован с повышенным риском развития лекарственной устойчивости. Гематологическая токсичность (фебрильная нейтропения) характерна для всех назначаемых 4 схем химиотерапии (суммарный риск тяжести и вероятности составил 8 баллов во всех схемах).

4. Наиболее безопасная химиотерапевтическая стратегия — монорежим доцетаксела. Данная терапия превосходит режим «антрациклин — циклофосфамид» по совокупности показателей: частота развития фебрильной нейтропии (75 vs 81%), сердечно-сосудистых осложнений (8 vs 21%), периферической нейропатии (41 vs 65%), резистентности к лекарственной терапии (52 vs 75%), тошноты и рвоты (10 vs 90%). При терапии доцетакселом риск развития периферической нейропатии и лекарственной устойчивости ниже, чем при комбинированной химиотерапевтической схеме «паклитаксел + карбоплатин» и монотерапии эрибулином.

Антрациклин – циклофосфамид: доксорубин 60 мг/м ² в/в + циклофосфамид 600 мг/м ² в/в каждые 3 недели <i>Anthracycline – cyclophosphamide: doxorubicin 60 mg/m² + cyclophosphamide 600 mg/m² every 3 weeks</i>				
Вероятность возникновения последствий / <i>Probability of consequences</i>				
	Слабовероятные – 1 балл <i>Rare – 1 point</i>	Маловероятные – 2 балла <i>Unlikely – 2 points</i>	Вероятные – 3 балла <i>Possible – 3 points</i>	Весьма вероятные – 4 балла <i>Likely – 4 points</i>
Тяжесть последствий / <i>Severity of consequences</i>	Незначительная – 1 балл <i>Minor – 1 point</i>			тошнота и рвота / <i>nausea and vomiting</i> 5
	Значительная – 2 балла <i>Moderate – 2 points</i>		резистентность / <i>resistance</i> 5	
	Существенная – 3 балла <i>High – 3 points</i>			хроническая сердечная недостаточность; периферическая нейропатия / <i>chronic heart failure; peripheral neuropathy</i> 7
	Критическая – 4 балла <i>Critical – 4 points</i>			фебрильная нейтропения / <i>febrile neutropenia</i> 8
Доцетаксел 75 мг/м ² в/в каждые 3 недели / <i>Docetaxel 75 mg/m² every 3 weeks</i>				
Вероятность возникновения последствий / <i>Probability of consequences</i>				
	Слабовероятные – 1 балл <i>Rare – 1 point</i>	Маловероятные – 2 балла <i>Unlikely – 2 points</i>	Вероятные – 3 балла <i>Possible – 3 points</i>	Весьма вероятные – 4 балла <i>Likely – 4 points</i>
Тяжесть последствий / <i>Severity of consequences</i>	Незначительная – 1 балл <i>Minor – 1 point</i>	тошнота и рвота / <i>nausea and vomiting</i> 3		
	Значительная – 2 балла <i>Moderate – 2 points</i>		резистентность / <i>resistance</i> 5	
	Существенная – 3 балла <i>High – 3 points</i>	хроническая сердечная недостаточность / <i>chronic heart failure</i> 5	периферическая нейропатия / <i>peripheral neuropathy</i> 6	
	Критическая – 4 балла <i>Critical – 4 points</i>			фебрильная нейтропения / <i>febrile neutropenia</i> 8

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

Рисунок 1. Матрица рисков режимов первой линии химиотерапии метастатической формы трижды негативного рака молочной железы. В правом нижнем углу ячеек указан суммарный риск (баллы). Высокий риск развития патологии – 7–8 баллов (красный цвет), средний – 5–6 баллов (оранжевый цвет), низкий – 4 балла (желтый цвет), очень низкий – 2–3 балла (светло-зеленый цвет)

Figure 1. Risk matrix of the first-line therapy protocols of metastatic triple-negative breast cancer. The total risk (points) is indicated in the bottom right corner of the cells. 7–8 points, severe risk (red); 5–6 points, moderate risk (orange); 4 points, low risk (yellow); 2–3 points, very low risk (light green)

Паклитаксел 80 мг/м ² в/в + карбоплатин AUC2 в/в 1 раз/нед. <i>Paclitaxel 80 mg/m² IV + carboplatin AUC2 IV once weekly</i>				
Вероятность возникновения последствий / <i>Probability of consequences</i>				
Тяжесть последствий / <i>Severity of consequences</i>	Слабовероятные – 1 балл <i>Rare – 1 point</i>	Маловероятные – 2 балла <i>Unlikely – 2 points</i>	Вероятные – 3 балла <i>Possible – 3 points</i>	Весьма вероятные – 4 балла <i>Likely – 4 points</i>
	Незначительная – 1 балл <i>Minor – 1 point</i>		тошнота и рвота / <i>nausea and vomiting</i>	4
	Значительная – 2 балла <i>Moderate – 2 points</i>		резистентность / <i>resistance</i>	5
	Существенная – 3 балла <i>High – 3 points</i>			хроническая сердечная недостаточность; периферическая нейропатия / <i>chronic heart failure; peripheral neuropathy</i> 7
	Критическая – 4 балла <i>Critical – 4 points</i>	ишемия миокарда / <i>myocardial ischemia</i>		фебрильная нейтропения / <i>febrile neutropenia</i> 8
		6		
Эрибулин 1,4 мг/м ² в/в в 1 и 8 дни каждые 3 недели / <i>Eribulin 1.4 mg/m² on Day 1 and 8 every 3 weeks</i>				
Вероятность возникновения последствий / <i>Probability of consequences</i>				
Тяжесть последствий / <i>Severity of consequences</i>	Слабовероятные – 1 балл <i>Rare – 1 point</i>	Маловероятные – 2 балла <i>Unlikely – 2 points</i>	Вероятные – 3 балла <i>Possible – 3 points</i>	Весьма вероятные – 4 балла <i>Likely – 4 points</i>
	Незначительная – 1 балл <i>Minor – 1 point</i>	тошнота и рвота / <i>nausea and vomiting</i>		
	Значительная – 2 балла <i>Moderate – 2 points</i>			резистентность / <i>resistance</i> 6
	Существенная – 3 балла <i>High – 3 points</i>	хроническая сердечная недостаточность / <i>chronic heart failure</i> 4	периферическая нейропатия / <i>peripheral neuropathy</i> 5	
	Критическая – 4 балла <i>Critical – 4 points</i>			фебрильная нейтропения / <i>febrile neutropenia</i> 8

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

Рисунок 2. Матрица рисков режимов второй линии химиотерапии метастатической формы трижды негативного рака молочной железы. В правом нижнем углу ячеек указан суммарный риск (баллы). Высокий риск развития патологии – 7–8 баллов (красный цвет), средний – 5–6 баллов (оранжевый цвет), низкий – 4 балла (желтый цвет), очень низкий – 2–3 балла (светло-зеленый цвет)

Figure 2. Risk matrix of the second-line therapy protocols of metastatic triple-negative breast cancer. The total risk (points) is indicated in the bottom right corner of the cells. 7–8 points, severe risk (red); 5–6 points, moderate risk (orange); 4 points, low risk (yellow); 2–3 points, very low risk (light green)

Литература / References

- Каприн АД, Старинский ВВ, Шахзадова АО, ред. *Состояние онкологической помощи населению России в 2023 году*. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России; 2024. С. 8–31.
- Kaprin AD, Starinsky VV, Shakhzadova AO, eds. *The state of oncological care for the Russian population in 2023*. Moscow: P. Hertsen Moscow Oncology Research Institute is a branch of the National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of the Russian Federation; 2024. P. 8–31 (In Russ.).
- Колбин АС, Виллум ИА, Проскурин МА и др. Клинико-экономическая оценка применения комбинации атезолизумаб + наб-паклитаксел в терапии неоперабельного местнораспространенного или метастатического тройного негативного рака молочной железы. *Качественная клиническая практика*. 2020;(1):4–21.
Kolbin AS, Vilyum IA, Proskurin MA, et al. Pharmacoeconomic analysis of atezolizumab plus nab-paclitaxel in the treatment of the advanced or metastatic triple-negative breast cancer. *Good Clinical Practice*. 2020;(1):4–21 (In Russ.).
<https://doi.org/10.37489/2588-0519-2020-1-4-21>
- Cortes J, Rugo HS, Cescon DW, et al. Pembrolizumab plus Chemotherapy in Advanced Triple-Negative Breast Cancer. *N Engl J Med*. 2022;387(3):217–26.
<https://doi.org/10.1056/NEJMoa2202809>
- Lyman GH. Chemotherapy dose intensity and quality cancer care. *Oncology*. 2006;20(14 Suppl 9):16–25. PMID: 17370925
- Ayash LJ, Elias A, Wheeler C, et al. Double dose-intensive chemotherapy with autologous marrow and peripheral-blood progenitor-cell support for metastatic breast cancer: a feasibility study. *Journal of Clinical Oncology*. 1994;12(1):37–44.
<https://doi.org/10.1200/JCO.1994.12.1.37>
- Biganzoli L, Cufer T, Bruning P, et al. Doxorubicin and paclitaxel versus doxorubicin and cyclophosphamide as first-line chemotherapy in metastatic breast cancer: The European Organization for Research and Treatment of Cancer 10961 Multicenter Phase III Trial. *J Clin Oncol*. 2002;20(14):3114–21.
<https://doi.org/10.1200/JCO.2002.11.005>
- Cannita K, Paradisi S, Coccione V, et al. New schedule of bevacizumab/paclitaxel as first-line therapy for metastatic HER2-negative breast cancer in a real-life setting. *Cancer Med*. 2016;5(9):2232–9.
<https://doi.org/10.1002/cam4.803>
- William J. Gradishar et al. Significantly longer progression-free survival with nab-paclitaxel compared with docetaxel as first-line therapy for metastatic breast cancer. *J Clin Oncol*. 2009;27:3611–9.
<https://doi.org/10.1200/JCO.2008.18.5397>
- Takashima T, et al. A phase II, multicenter, single-arm trial of eribulin as first-line chemotherapy for HER2-negative locally advanced or metastatic breast cancer. *SpringerPlus*. 2016;5(164):1–8.
<https://doi.org/10.1186/s40064-016-1833-1>
- Абрамов МЕ, Машелуева АЮ. Актуальные аспекты применения карбоплатина в современной химиотерапии солидных опухолей. *Эффективная фармакотерапия в онкологии, гематологии и радиологии*. 2010;(2):44–67
Abramov ME, Mascheluyeva AYU. Current aspects of the use of carboplatin in modern chemotherapy of solid tumors. *Effective Pharmacotherapy in Oncology, Hematology, and Radiology*. 2010;(2):44–67 (In Russ.).
- Iwata H, Inoue K, Kaneko K, et al. Subgroup analysis of Japanese patients in a Phase 3 study of atezolizumab in advanced triple-negative breast cancer (IMpassion130). *Jpn J Clin Oncol*. 2019;49(12):1083–91.
<https://doi.org/10.1093/jcco/hyz135>
- Сакаева ДД, Борисов КЕ, Булавина ИС и др. Практические рекомендации по диагностике и лечению фебрильной нейтропении. *Злокачественные опухоли*. 2022;12(3s2):55–63.
Sakaeva DD, Borisov KE, Bulavina IS, et al. Practical recommendations for the diagnosis and treatment of febrile neutropenia. *Malignant Tumors*. 2022;12(3s2):55–63 (In Russ.).
<https://doi.org/10.18027/2224-5057-2021-11-3s2-39>
- Когония ЛМ, Русанов МО, Шикина ВЕ. Кардиотоксичность противоопухолевых препаратов и лучевой терапии у пациентов со злокачественными заболеваниями крови и солидными злокачественными новообразованиями. *Онкогематология*. 2022;17(3):127–36.
- Kogonia LM, Rusanov MO, Shikina VE. Cardiotoxicity of anti-tumor drugs and radiation therapy in patients with malignant blood diseases and solid malignant neoplasms. *Oncohematology*. 2022;17(3):127–36 (In Russ.).
<https://doi.org/10.17650/1818-8346-2022-17-3-127-136>
- Снеговой АВ, Виценья МВ, Копп МВ и др. Практические рекомендации по коррекции кардиоваскулярной токсичности, индуцированной химиотерапией и таргетными препаратами. *Злокачественные опухоли*. 2016;4(2):418–27.
Snegovoy AV, Vitsenya MV, Kopp MV, et al. Practical recommendations for the correction of cardiovascular toxicity induced by chemotherapy and targeted drugs. *Malignant Tumors*. 2016;4(2):418–27 (In Russ.).
<https://doi.org/10.18027/2224-5057-2021-11-3s2-41>
- Von Hoff DD, Layard MW, Basa P, et al. Risk factors for doxorubicin-induced congestive heart failure. *Ann Intern Med*. 1979;91(5):710–7.
<https://doi.org/10.7326/0003-4819-91-5-710>
- Салахутдинова ЛМ. Кардиотоксичность при лечении онкологических пациентов (обзор литературы). *Поволжский онкологический вестник*. 2022;15(4):1–24.
Salakhutdinova LM. Cardiotoxicity in the treatment of cancer patients (literature review). *Oncology Bulletin of the Volga Region*. 2022;15(4):1–24 (In Russ.).
<https://doi.org/10.32000/2078-1466-2022-2-93-110>
- Латипова ДХ, Андреев ВВ, Маслова ДА и др. Неврологические осложнения противоопухолевой лекарственной терапии. Практические рекомендации RUSSCO, часть 2. *Злокачественные опухоли*. 2023;13(3s2):304–14.
Latipova DH, Andreev VV, Maslova DA, et al. Neurological complications of antitumor drug therapy. Practical recommendations of RUSSCO, part 2. *Malignant Tumors*. 2023;13(3s2):304–14 (In Russ.).
<https://doi.org/10.18027/2224-5057-2023-13-3s2-2-302-311>
- Guarneri V, Dieci MV, Barbieri E, et al. Loss of HER2 positivity and prognosis after neoadjuvant therapy in HER2-positive breast cancer patients. *Ann Oncol*. 2013;24(12):2990–4.
<https://doi.org/10.1093/annonc/mdt364>
- Mittendorf EA, Wu Y, Scaltriti M, et al. Loss of HER2 amplification following trastuzumab-based neoadjuvant systemic therapy and survival outcomes. *Clin Cancer Res*. 2009;15(23):7381–8.
<https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-09-1735>
- Bennedsgaard K, Ventzel L, Andersen NT, et al. Oxaliplatin- and docetaxel-induced polyneuropathy: clinical and neurophysiological characteristics. *Peripher Nerv Syst*. 2020;25(4):377–87. PMID: 32902058
- Kandula T, Farrar MA, Kiernan MC, et al. Neurophysiological and clinical outcomes in chemotherapy induced neuropathy in cancer. *Clin Neurophysiol*. 2017;128(7):1166–75. PMID: 28511129
- Argyriou AA, Polychronopoulos P, Ionomou G, et al. Paclitaxel plus carboplatin-induced peripheral neuropathy. A prospective clinical and electrophysiological study in patients suffering from solid malignancies. *J Neurol*. 2005;252(12):1459–64.
- Коваленко ЕИ, Артамонова ЕВ. Эффективность и переносимость эрибулина у пожилых больных. *Медицинский алфавит*. 2020;(38):5–8.
Kovalenko EI, Artamonova EV. Efficacy and tolerability of eribulin in elderly patients. *Medical Alphabet*. 2020;(38):5–8 (In Russ.).
<https://doi.org/10.33667/2078-5631-2020-38-5-8>
- Золотовская ИА, Давыдкин ИЛ, Локштанова ЛМ, Орлов АЕ. Клинические проявления полинейропатии у онкологических больных на фоне химиотерапии и возможность их фармакокоррекции (результаты наблюдательной программы Посейдон). *Архив внутренней медицины*; 2018;2:137–44.
Zolotovskaya IA, Davydkin IL, Lokshtanova LM, Orlov AE. Clinical manifestations of polyneuropathy in cancer patients on the background of chemotherapy and the possibility of their pharmacocorrection (results of the Poseidon observational program). *Archive of Internal Medicine*. 2018;2:137–44 (In Russ.).
<https://doi.org/10.20514/2226-6704-2018-8-2-137-144>
- Коваленко ЕИ, Османова ЛИ, Кононенко ИБ и др. Химиотерапия в сочетании с бевацизумабом при раке молочной железы. Результаты наблюдательного исследования в повседневной клинической практике. *Злокачественные опухоли*. 2017;(2):54–61.

- Kovalenko EI, Osmanova LI, Kononenko IB, et al. Chemotherapy in combination with bevacizumab in breast cancer. Results of the observational study in daily clinical practice. *Malignant Tumours*. 2017;(2):54–61 (In Russ.).
<https://doi.org/10.18027/2224-5057-2017-2-54-61>
26. Кузин КА, Фетисов ТИ, Князев РИ и др. Определение химиорезистентности клеток рака яичников *in vitro*. *Успехи молекулярной онкологии*. 2019;6(4):8–24.
Kuzin KA, Fetisov TI, Knyazev RI, et al. Determination of chemoresistance of ovarian cancer cells *in vitro*. *Advances in Molecular Oncology*. 2019;6(4):8–24 (In Russ.).
<https://doi.org/10.17650/2313-805X-2019-6-4-8-25>
27. Edwardson D, Chewchuk S, Parissenti AM. Resistance to anthracyclines and taxanes in breast cancer. *Breast Cancer Metastasis and Drug Resistance – Progress and Prospects*. 2013;13:227–47.
https://doi.org/10.1007/978-1-4614-5647-6_13
28. d'Amato TA, Landreneau RJ, McKenna RJ, et al. Prevalence of *in vitro* extreme chemotherapy resistance in resected nonsmall-cell lung cancer. *Ann Thorac Surg*. 2006;81(2):446–7.
<https://doi.org/10.1016/j.athoracsur.2005.08.037>
29. Зуков РА, Зюзюкина АВ. Оценка гематологической токсичности эрибулина при метастатическом раке молочной железы. *Эффективная фармакотерапия*. 2021;2(17):16–20.
Zukov RA, Zyuzykina AV. Assessment of hematological toxicity of eribulin in metastatic breast cancer. *Effective Pharmacotherapy*. 2021;2(17):16–20 (In Russ.).
<https://doi.org/10.33978/2307-3586-2021-17-2-16-20>
30. Владимиров ЛЮ, Гладков ОА, Королева ИА и др. Практические рекомендации по профилактике и лечению тошноты и рвоты у онкологических больных. *Злокачественные опухоли*. 2020;3s2(10):39–49.
Vladimirova LYu, Gladkov OA, Koroleva IA, et al. Practical recommendations for the prevention and treatment of nausea and vomiting in cancer patients. *Malignant Tumors*. 2020;3s2(10):39–49 (In Russ.).
<https://doi.org/10.18027/2224-5057-2021-11-3s2-37>

Дополнительная информация. Таблицы S1–S6 размещены на сайте журнала «Безопасность и риск фармакотерапии».

<https://doi.org/10.30895/2312-7821-2026-14-1-66-77-tabl>

Additional information. Tables S1–S6 are published on the website of *Safety and Risk of Pharmacotherapy*.

<https://doi.org/10.30895/2312-7821-2026-14-1-66-77-tabl>

Вклад авторов. Все авторы подтверждают соответствие своего авторства критериям ICMJE. Наибольший вклад распределен следующим образом: *Шаталова О.В.* — концепция исследования, критический пересмотр текста рукописи; *Ганичева Л.М.* — утверждение окончательной версии рукописи для публикации; *Борискина М.А.* — сбор данных литературы, написание текста рукописи.

Authors' contributions. All the authors confirm that they meet the ICMJE criteria for authorship. The most significant contributions were as follows. *Olga V. Shatalova* conceptualised the study and critically revised the manuscript. *Ludmila M. Ganicheva* approved the final version of the manuscript. *Maria A. Boriskina* collected literary data and drafted the manuscript.

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

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

ОБ АВТОРАХ / AUTHORS

Шаталова Ольга Викторовна, д-р мед. наук, доцент / **Olga V. Shatalova**, Dr. Sci. (Med.), Associate Professor
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7311-4549>

Ганичева Людмила Михайловна, д-р фарм. наук, доцент / **Ludmila M. Ganicheva**, Dr. Sci. (Pharm.), Associate Professor
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5647-0568>

Борискина Мария Александровна / **Maria A. Boriskina**
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9025-3030>

Поступила 10.04.2025

После доработки 03.11.2025

Принята к публикации 04.12.2025

Received April 10, 2025

Revised November 3, 2025

Accepted December 4, 2025

УДК 615.065:612.432:612.459

<https://doi.org/10.30895/2312-7821-2026-14-1-78-89>

Обзор | Review



Гонадотропин-рилизинг-гормон и органы мочевыделительной системы: анализ противоречивых данных исследований эффективности и безопасности (обзор)

И.В. Майбородин^{1,2,✉} , Б.В. Шеплев² , Е.С. Черноморцева³ , И.Ю. Федина⁴ ,
В.И. Майбородина¹

¹ Федеральное государственное бюджетное учреждение науки
«Институт химической биологии и фундаментальной медицины»
Сибирского отделения Российской академии наук,
пр-т Академика Лаврентьева, д. 8, г. Новосибирск, 630090, Российская Федерация

² Частное образовательное учреждение высшего образования
«Новосибирский медико-стоматологический институт Дентмастер»,
ул. Николаева, д. 12/3, г. Новосибирск, 630090, Российская Федерация

³ Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования
«Балтийский федеральный университет имени Иммануила Канта»,
ул. Александра Невского, д. 14, г. Калининград, 236016, Российская Федерация

⁴ Федеральное государственное бюджетное учреждение высшего образования
«Алтайский государственный медицинский университет»
Министерства здравоохранения Российской Федерации,
пр-т Ленина, д. 40, г. Барнаул, 656038, Российская Федерация

✉ Майбородин Игорь Валентинович imai@mail.ru

РЕЗЮМЕ

ВВЕДЕНИЕ. Препараты гонадотропин-рилизинг-гормона (ГнРГ) применяют при заболеваниях органов репродукции, как женских (вызывают временную медикаментозную менопаузу), так и мужских (с целью супрессии функций при доброкачественных и злокачественных заболеваниях). Половая и мочевыделительная системы тесно связаны в онто- и филогенезе. Обобщение и критический анализ имеющихся данных о влиянии препаратов ГнРГ на органы мочевыделительной системы позволит оценить имеющуюся информацию и определить направления дальнейших исследований.

ЦЕЛЬ. Систематизация имеющихся данных о пользе и рисках терапии ГнРГ в отношении мочевыделительной системы для планирования дальнейших исследований и разработки стратегий терапии.

ОБСУЖДЕНИЕ. Анализ результатов доклинических и клинических исследований показал, что ГнРГ и его метаболиты выводятся из организма преимущественно через почки. Препараты ГнРГ негативно влияют на функции и структуру почек: возможно развитие нефролитиаза вследствие нарушений кальциевого обмена, описаны случаи острого поражения почек вплоть до острой недостаточности. Структуры мочевого пузыря содержат рецепторы ГнРГ, что определяет высокий уровень связывания ГнРГ с его клетками. Высокие уровни ГнРГ и рецепторов ГнРГ при раке мочевого пузыря ассоциированы с повышением общей выживаемости у мужчин и ее снижением у женщин. Высокая экспрессия рецепторов ГнРГ на клеточных элементах рака определяет успешность применения препаратов ГнРГ для терапии новообразований мочевого пузыря. Аналоги ГнРГ оказывают положительный клинический эффект у женщин с возрастной менопаузальной инконтиненцией, непосредственно влияя на ткани мочевого пузыря, в том числе его сфинктерную систему, и уретру. Однако данные в некоторых рассмотренных статьях недостаточно обоснованы и статистически

© Майбородин И.В., Шеплев Б.В., Черноморцева Е.С., Федина И.Ю., Майбородина В.И., 2026
Издатель ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России

не подтверждены. В ряде работ сообщалось об отсутствии влияния препаратов ГнРГ на функции почек, уретры, а также на исходы опухолей мочевого пузыря.

ВЫВОДЫ. Явная недостаточность данных и противоречивость публикаций по каждому из аспектов действия ГнРГ на органы мочевыделительной системы свидетельствует о малой изученности этого вопроса. Необходимо продолжение прикладных и фундаментальных исследований влияния ГнРГ на мочевыводящие пути для оценки соотношения пользы и риска, создания новых, менее токсичных, противораковых средств, эффективной профилактики и коррекции нежелательных реакций при гормонотерапии различных заболеваний.

Ключевые слова: гонадотропин-рилизинг-гормон; мочевыделительная система; почки; мочевой пузырь; уретра; острое поражение почек; новообразования мочевого пузыря; мочекаменная болезнь; нарушения кальциевого обмена; недержание мочи; менопауза; нарративный обзор

Для цитирования: Майбородин И.В., Шеплев Б.В., Черноморцева Е.С., Федина И.Ю., Майбородина В.И. Гонадотропин-рилизинг-гормон и органы мочевыделительной системы: анализ противоречивых данных исследований эффективности и безопасности (обзор). *Безопасность и риск фармакотерапии*. 2026;14(1): 78–89. <https://doi.org/10.30895/2312-7821-2026-14-1-78-89>

Финансирование. Исследование поддержано в рамках государственного задания ФГБУН ИХБФМ СО РАН «Фундаментальные основы сохранения здоровья нации» № FWGN-2025-0019. Финансовой поддержки со стороны компаний – производителей оборудования, реактивов и лекарственных препаратов авторы не получали.

Потенциальный конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Gonadotropin-Releasing Hormone and the Urinary System: Analyzing Contradictory Findings of Efficacy and Safety Studies (Review)

Igor V. Maiborodin^{1,2,✉} , Boris V. Sheplev² , Elena S. Chernomortseva³ , Inna Yu. Fedina⁴ ,
Vitalina I. Maiborodina¹ 

¹ Institute of Chemical Biology and Fundamental Medicine,
Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences,
8 Academician Lavrentyev Ave, Novosibirsk 630090, Russian Federation

² Novosibirsk Medical and Dental Institute Dentmaster,
12/3 Nikolaev St., Novosibirsk 630090, Russian Federation

³ Immanuel Kant Baltic Federal University,
14 Alexander Nevsky St., Kaliningrad 236016, Russian Federation

⁴ Altay State Medical University,
40 Lenin Ave, Barnaul 656038, Russian Federation

✉ Igor V. Maiborodin imai@mail.ru

ABSTRACT

INTRODUCTION. Gonadotropin-releasing hormone (GnRH) products are used to treat reproductive system disorders both in females (for temporary medically induced menopause) and males (in order to suppress certain functions in benign and malignant diseases). The urinary and reproductive systems are closely linked in their ontogenesis and phylogenesis. A summary and critical analysis of the existing data will allow us to assess the effects of GnRH products on the urinary system and identify areas for further research.

AIM. This study aimed to identify benefits and risks of GnRH therapy for the urinary system in order to optimise hormone therapy in various conditions.

DISCUSSION. Analysed preclinical and clinical studies showed that GnRH and its metabolites are primarily excreted by the kidneys. GnRH therapy affects the renal system: nephrolithiasis may develop due to calcium metab-

olism disorders; cases of acute kidney injury, including acute renal failure, have been reported as well. Bladder structures include GnRH receptors, resulting in high GnRH binding to bladder cells and effective GnRH therapy. However, there are sex-specific differences; high GnRH and its receptors in bladder cancer are associated with better overall survival in men. High expression of GnRH receptors on cancer cells determines the success of GnRH therapy in the bladder tumours. GnRH analogues show a positive clinical effect in women with age-related menopausal incontinence, directly influencing bladder tissue, the sphincter system, and urethra. However, the data in some of the reviewed articles were insufficiently substantiated and lacked statistical validation. A number of studies reported no effect of GnRH therapy on renal and urethral function, or on bladder tumour outcomes.

CONCLUSIONS. The apparent lack of data and inconsistent publications on each aspect of GnRH influencing the urinary system indicate a paucity of research for this issue. Further applied and fundamental research of GnRH effects on the urinary tract is warranted to assess the benefit-risk ratio, develop less toxic anticancer agents, and effectively prevent and treat adverse reactions during hormone therapy for various diseases.

Keywords: gonadotropin-releasing hormone; GnRH; urinary system; kidneys; bladder; urethra; acute kidney injury; urinary bladder neoplasms; nephrolithiasis; calcium metabolism disorders; urinary incontinence; menopause; narrative review

For citation: Maiborodin I.V., Sheplev B.V., Chernomortseva E.S., Fedina I.Yu., Maiborodina V.I. Gonadotropin-releasing hormone and the urinary system: Analyzing contradictory findings of efficacy and safety studies (review). *Safety and Risk of Pharmacotherapy*. 2026;14(1):78–89. <https://doi.org/10.30895/2312-7821-2026-14-1-78-89>

Funding. The study was supported by the publicly funded research project by Institute of chemical biology and fundamental medicine (No. FWGN-2025-0019). The authors did not receive any financial support from companies manufacturing equipment, reagents, and medicinal products.

Disclosure. The authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Гонадотропин-рилизинг-гормон (ГнРГ), выделенный и охарактеризованный в начале 1960-х годов, представляет собой гипоталамический нейродекапептид, опосредующий синтез и высвобождение гонадотропинов. ГнРГ высококонсервативен среди позвоночных [1, 2]. ГнРГ высвобождается из гипоталамуса импульсами, частота которых дифференцированно регулирует синтез и секрецию лютеинизирующего гормона (ЛГ) и фолликулостимулирующего гормона (ФСГ) [3].

Подобные ГнРГ полипептиды действуют главным образом на переднюю часть гипофиза, вызывая кратковременное быстрое увеличение выброса гонадотропина. Однако введение агонистов ГнРГ длительно в высоких супрафизиологических дозах сопровождается парадоксальным эффектом чрезмерной стимуляции гипофиза. Метаболические механизмы включают в себя десенсибилизацию гипофиза к ГнРГ, подавление рецепторов ГнРГ в клетках-мишенях, резкое уменьшение объема выделяемого ЛГ, нарушение механизмов физиологической обратной связи и снижение высвобождения самого гонадотропина [4–6].

Гормоны оси «мозг–гипофиз–периферия» у позвоночных регулируют созревание и рост

половых желез [7, 8], а мочевыделительная и половая системы очень тесно связаны в онто- и филогенезе из-за их общего эмбрионального происхождения, общей анатомической структуры и соседства органов, что обуславливает взаимовлияние их функций и возникновение общих патологий¹. Следовательно, ГнРГ должен так же выраженно воздействовать на органы, связанные с образованием и выделением мочи. Но имеющиеся публикации содержат лишь разрозненные и в некоторых случаях противоречивые данные по каждому из аспектов и позитивного, и негативного действия ГнРГ на мочевыделительную систему. Это свидетельствует о необходимости обобщения имеющихся данных для уточнения механизмов развития нежелательных реакций при гормонотерапии, предотвращения негативного воздействия ГнРГ или его коррекции на ранних этапах, оптимизации выбора препарата для гормонотерапии и повышения эффективности лечения.

Цель работы — систематизация имеющихся данных о пользе и рисках терапии ГнРГ в отношении мочевыделительной системы для планирования дальнейших исследований и разработки стратегий терапии.

Проведен поиск литературы в базе данных MEDLINE с 1963 г. по настоящее время по ключе-

¹ Волков ИН, Ивченко ТН, Мустафин АГ и др. Онтогенез и филогенез хордовых: учебное пособие. Ч. 1. М.: РНИМУ им. Н.И. Пирогова; 2019.

вым словам “gonadotropin + releasing + hormone + kidney”, “gonadotropin + releasing + hormone + bladder”, “gonadotropin + releasing + hormone + urethra”. В анализ были включены полнотекстовые статьи на английском языке следующих типов: фундаментальные исследования, экспериментальные исследования, клинические исследования, клинические случаи. Из анализа исключали обзоры и статьи, посвященные лечению эндометриоза, за исключением исследований, в которых сообщалось о развитии острого повреждения почек.

ОСНОВНАЯ ЧАСТЬ

Влияние гонадотропин-рилизинг-гормона на почки

В исследовании *in vivo* через 72 ч после внутривенного введения ^{131}I -ГнРГ мышам радиоактивный изотоп накапливался преимущественно в печени и почках, радиоактивность в этих и других органах снижалась постепенно [9]. Высокий уровень поглощения почками [DLys6]-ГнРГ и (tricine/EDDA)-HYNIC-Ahx-[DLys6]ГнРГ, меченных $^{99\text{m}}\text{Tc}$, показывает, что их выведение осуществляется в основном через мочевыделительную систему [10, 11].

После инкубации синтетических аналогов ГнРГ с микросомами почек человека были идентифицированы метаболиты препаратов [12]. Наибольшее количество метаболитов было найдено в результате инкубации синтетического аналога ГнРГ лейпрорелина с фракцией S9 почек, несколько меньшее количество — при инкубации с фракцией S9 кишечника, тогда как в результате взаимодействия с клетками проксимальных канальцев почек объем продуктов гидролиза был наименьшим [13].

На модели у мышей с удаленными яичниками было показано, что рецепторы ФСГ способствуют синтезу ренина. Они экспрессированы в юктагломерулярных клетках, реагирующих с антителами к ренину, а также в линии юктагломерулярных клеток As4.1. В сыворотке крови у таких мышей концентрация ФСГ была повышенной с одновременным увеличением содержания ренина и ангиотензина II. При этом возрастала частота сердечных сокращений, систолическое, диастолическое и среднее артериальное давление. Величины показателей снижались после инъекции агониста ГнРГ [14].

Эндотелиальную дисфункцию внутрипочечных артерий наблюдали у крыс-самцов после инъекций агониста ГнРГ лейпролида или анта-

гониста рецепторов ГнРГ дегареликса (каждые 3 нед. в течение 24 нед.). Иммуногистохимическое исследование показало более высокую экспрессию рецептора ангиотензина II 1-го типа во внутрипочечных артериях животных обеих групп. Нарушение эндотелия внутрипочечных артерий было более выраженным после введения агониста ГнРГ, чем антагониста рецепторов ГнРГ [15].

В то же время E.R. Busby и N.M. Sherwood [16] не обнаружили существенных различий относительной массы почек у мышей линии с нокаутом гена рецепторов ГнРГ *Gnrhr* и с генотипом дикого типа или гетерозиготных в неонатально-препубертатном периоде (от 2 до 28 сут) независимо от пола или фенотипа. Это свидетельствует, что система «ГнРГ — рецептор ГнРГ» не влияет на развитие почек у мышей в течение первого месяца жизни.

Результаты клинических исследований показали, что андрогендепривационная терапия при раке предстательной железы может привести к развитию остеопороза и метаболического синдрома, которые способствуют возникновению нефролитиаза. В исследовании «случай–контроль» 85 пациентов были разделены на 2 группы: 41 человек получал андрогендепривационную терапию, 44 — не получали. Через 4,4 года в 1-й группе наблюдали 12 (29,3%) случаев впервые диагностированного литиаза, тогда как во 2-й группе — только 2 (4,5%) случая (уровень значимости $p=0,0001$) [17].

В исследовании, проведенном в амбулаторном судебно-медицинском отделении клиники Шарите в Берлине и описанном как «случай из практики», лечение аналогами ГнРГ за 5 лет прошли 32 пациента мужского пола с диагностированными сексуальными расстройствами. Из них у 3 (9,4%) мужчин развились остеопения/остеопороз и затем была диагностирована мочекаменная болезнь [18].

В проспективном обсервационном исследовании E. Diaz-Convalia [19] у 38 пациентов (средний возраст $72,26 \pm 6,75$ года) с местно-распространенным раком предстательной железы или с метастазами в лимфатические узлы через 1 год после начала андрогенной блокады аналогами ГнРГ отмечено увеличение содержания остеокальцина в сыворотке крови с $16,28 \pm 9,48$ до $25,56 \pm 12,09$ нг/мл ($p=0,001$) и β -кросслапов (C-концевой телопептид, является биомаркером для измерения скорости метаболизма костной ткани) с $0,419 \pm 0,177$ до $0,743 \pm 0,268$ нг/мл ($p=0,0001$). Авторы статьи описывают статисти-

чески значимое увеличение в моче соотношения кальций/креатинин натошак с $0,08 \pm 0,06$ до $0,13 \pm 0,06$ ($p=0,002$) и суточной экскреции кальция почками с $117,69 \pm 66,92$ до $169,42 \pm 107,18$ мг ($p=0,0001$). Образование почечных конкрементов со средним размером $3,33 \pm 1,31$ мм было отмечено у 12 (31,6%) пациентов. Авторы пришли к выводу, что лечение аналогами ГнРГ способствует усилению проявлений метаболического синдрома и ускорению потери минеральной плотности костной ткани, что приводит к возрастанию содержания кальция в моче натошак и формированию конкрементов. Однако при тщательном изучении результатов данного исследования возникли сомнения в корректности представленных данных. Выявлены арифметические несоответствия, что требует осторожной интерпретации результатов. Например, исходные значения превышают конечные: $(16,28+9,48)$ больше, чем $(25,56-12,09)$, а $(117,69+66,92)$ больше, чем $(169,42-107,18)$. То есть речь не может идти даже о минимально допустимой статистической значимости сравниваемых результатов, явно $p > 0,05$, тогда как авторы указывают, что $p=0,001$ или даже $p=0,0001$.

В популяционном когортном исследовании на основе Шотландского онкологического регистра C.R. Cardwell с соавт. [20] изучены данные с 2012 по 2017 гг. о 10751 пациенте с неметастатическим раком простаты, длительность наблюдения составила 41997 человеко-лет. Для сравнения была отобрана когорта мужчин без рака предстательной железы. За этот период у пациентов с раком предстательной железы зарегистрировано 618 госпитализаций по поводу острого повреждения почек, что больше, чем в контрольной группе (скорректированное отношение рисков (HR) 1,47, 95% ДИ: 1,29–1,69). Однако у пациентов с раком предстательной железы, получавших гормональную терапию (скорректированный HR 1,14, 95% ДИ: 0,92–1,41), включая агонисты ГнРГ (скорректированный HR 1,13, 95% ДИ: 0,90–1,40), не было отмечено статистически значимого увеличения частоты острого повреждения почек по сравнению с пациентами с раком предстательной железы, которым не проводили гормональную терапию.

В ряде клинических исследований различного дизайна, проведенных в конце 1980-х – начале 1990-х гг. (количество участников от 25 до 52), показано, что у женщин до, во время и после терапии эндометриоза бусерелином функция почек была в пределах нормы. В период лечения нежелательные реакции наблюдались редко

(значительное повышение уровня холестерина и липопротеинов высокой плотности, приливы, потливость, сухость влагалища, снижение либидо), связанные, как правило, с относительным дефицитом эстрогенов, индуцированным аналогом ГнРГ [22–25]. В то же время описаны случаи развития острой почечной недостаточности на фоне применения аналога ГнРГ при эндометриозе [25–27]. Острое повреждение почек с уменьшением диуреза, отеками и асцитом может быть признаком синдрома гиперстимуляции яичников, впервые описанного в 1960 г. Другими клиническими проявлениями этого синдрома являются тошнота, вздутие живота, боли в животе и груди, одышка, жидкий стул, рвота, повышение уровня креатинина крови. Нежелательные системные эффекты гиперстимуляции яичников, вызванные агонистами ГнРГ, могут усиливаться из-за нарушения почечного клиренса при заболеваниях почек или единственной почке [26, 27].

У детей с хронической патологией почек половое созревание обычно наступает с задержкой. P. Bakhtiani с соавт. [28] представили случай развития преждевременного полового созревания вследствие преждевременной активации гипоталамо-гипофизарно-тестикулярной оси предположительно вследствие уремии и нарушения почечного клиренса гонадотропинов, рефрактерного к стандартной терапии агонистами ГнРГ. Неэффективность терапии, по мнению авторов, может быть связана с чрезмерно быстрым выведением препаратов при перитонеальном диализе, проводившемся для коррекции состояния. Трансплантация почки привела к коррекции уремии, инъекции агонистов ГнРГ были прекращены, при этом дальнейшего прогрессирования полового созревания не наблюдали, состояние пациента вернулось к препубертатному.

Таким образом, ГнРГ метаболизируется в почках, его метаболиты выводятся из организма преимущественно с мочой. Нарушение элиминации ГнРГ при уремии приводит к развитию тяжелых нежелательных реакций. Терапия ГнРГ ассоциирована с нарушением кальциевого обмена, развитием остеопороза, формированием почечных конкрементов. В литературе описаны случаи острого повреждения почек, включая развитие острой почечной недостаточности, на фоне терапии аналогами ГнРГ. Но примерно в таком же количестве работ сообщалось об отсутствии поражения почек при применении препаратов ГнРГ (рис. 1). Влияние препаратов ГнРГ на почки в литературе описано неполно, исследования зачастую проведены на выборках малого объ-

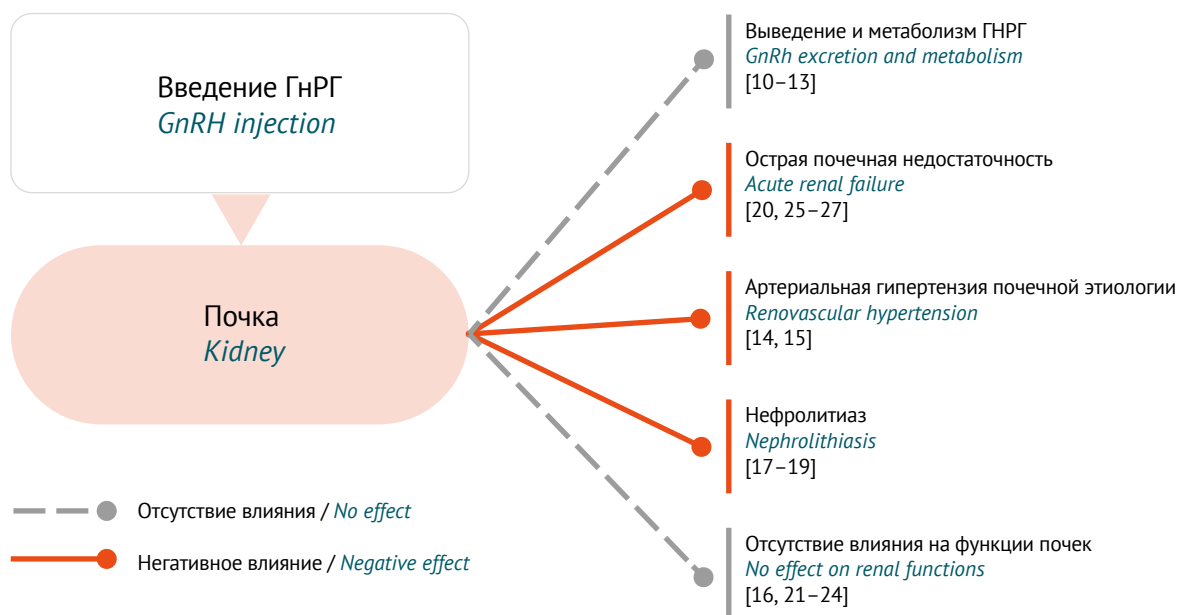


Рисунок подготовлен авторами / The figure was prepared by the authors

Рисунок 1. Влияние гонадотропин-рилизинг-гормона на почки

Figure 1. Effect of gonadotropin-releasing hormone on the kidneys

ема, данные противоречивы, в некоторых случаях недостаточно обоснованы и статистически не подтверждены.

Влияние гонадотропин-рилизинг-гормона на мочевой пузырь

Распределение в организме гонадорелина (агонист ГнРГ), меченного ^{67}Ga , изучали на модели с использованием крыс. Самая высокая эффективная поглощенная доза приходилась на легкие (2,73 мЗв), следующие по величине дозы поглощали стенка мочевого пузыря (1,59 мЗв) и печень (0,80 мЗв) [29]. Здесь необходимо отметить некоторое противоречие с данными других работ [9–11] о преимущественном накоплении меченых препаратов ГнРГ в почках и печени.

Матричная РНК рецепторов ГнРГ была обнаружена в нижних мочевыводящих путях собак, а белок рецепторов ГнРГ — в мочевом пузыре крыс [30, 31]. Рецепторы ГнРГ были найдены в уретелии средней части мочевого пузыря овариоэктомированных крыс, как получавших агонист ГнРГ лейпролид, так и у животных контрольной группы [32].

Дефицит эстрогенов считается основным этиологическим фактором недержания мочи у женщин в постменопаузе и у стерилизованных самок животных [33]. Аналоги ГнРГ оказывали

положительный эффект у кастрированных самок собак при недержании мочи [34, 35]. У самок крыс с экспериментально вызванной гиперактивностью мочевого пузыря антагонист ГнРГ ганиреликс увеличивал емкость мочевого пузыря и интервалы мочеиспускания [36].

J. Vujok и соавт. [33] изучили влияние синтетического аналога ГнРГ дезлорелина ацетата длительного действия на спонтанную активность отделов мочевого пузыря на самках новозеландских белых кроликов. Овариогистерэктомия вызвала уменьшение амплитуды спонтанных сокращений ткани, полученной из дорсальной части тела мочевого пузыря, но частота сокращений тканей дорсального и вентрального отделов мочевого пузыря кроликов после введения препарата была выше, чем в тканях животных интактной группы. При овариогистерэктомии с введением дезлорелина амплитуда спонтанных сокращений тканей мочевого пузыря существенно не изменялась, но их частота снижалась как в дорсальном, так и вентральном отделах. Таким образом, долговременные сдвиги уровня гормонов и других регулирующих репродуктивную систему веществ при постменопаузе и после овариогистерэктомии обуславливают изменение спонтанной активности мочевого пузыря, приводя к учащению позывов к мочеиспусканию и недержанию мочи. Применение препарата

ГнРГ длительного действия позволяет частично скорректировать эти нарушения.

D. Medina-Aguilera и соавт. [32] определяли изменения уродинамических параметров у самок крыс в 3 группах: 1) ложнооперированные; 2) крысы после овариоэктомии, которым вводили лейпролида ацетат в дозе 10 мкг/кг внутримышечно в течение 5 нед. начиная со следующего дня после операции; 3) крысы после овариоэктомии, не получавшие лечение. Удаление яичников вызвало состояние гиперактивности мочевого пузыря. Через 43 сут после овариоэктомии нелеченные крысы имели значительно более низкие значения межсократительного интервала и податливости, а также более высокие значения базального давления и частоты сокращений мочевого пузыря без мочеиспускания, чем крысы, которым вводили препарат.

В исследовании I.M. Reichler и соавт. [34] препараты-депо аналогов ГнРГ применяли однократно для подавления секреции гонадотропинов у 13 овариоэктомизированных собак с недержанием мочи, 11 из которых были невосприимчивы к альфа-адренергическим препаратам, 2 имели противопоказания к использованию симпатомиметиков. У 7 собак эффективность монотерапии аналогами ГнРГ сохранялась в течение 50–738 сут (в среднем 247). У всех самок (за исключением одного случая, где терапия ГнРГ не позволила полностью устранить недержание) оказалось успешным дополнение лечения фенилпропаноламином: функция сфинктера восстанавливалась в течение 21–367 сут (в среднем 159). Все виды лечения вызвали длительное снижение концентраций циркулирующих в крови ФСГ и ЛГ до очень низких или неопределяемых уровней. Побочных эффектов терапии не наблюдали.

I.M. Reichler и соавт. [35] изучали влияние ГнРГ, ФСГ и ЛГ на нижние мочевые пути, измеряя профили давления в уретре и цистометрии у 10 стерилизованных собак породы бигль за 5 нед. до и через 8 нед. после лечения аналогом ГнРГ лейпролидом (30 мг подкожно между лопатками). Одновременно определяли концентрации указанных гормонов в плазме крови. В течение 1 нед. приема аналога ГнРГ сывороточные уровни ФСГ и ЛГ снизились с 72,5 и 7,7 до 7,75 и 0,72 нг/мл соответственно, что совпадало с концентрациями гормонов у интактных самок во время анэструса. Данные цистометрии показали значительное увеличение среднего порогового объема мочевого пузыря со 109 до 172 мл. Улучшение функции мочевого пузыря после

применения ГнРГ предположительно является прямым действием ГнРГ, поскольку связь между уровнями гонадотропинов в плазме и уродинамическими параметрами продемонстрировать не удалось.

J.L. Palacios и соавт. [37] установили, что повреждение спинного мозга у крыс-самцов стока Wistar значительно снизило частоту мочеиспусканий и ухудшило данные цистометрии. Непрерывное введение синтетического агониста ГнРГ лейпролида ацетата в течение 2 нед. посредством имплантации подкожного осмотического насоса значительно увеличило частоту мочеиспусканий, улучшило цистометрические параметры и двигательные характеристики мочевого пузыря по сравнению с животными после такой же травмы, не получавшими лечения ($p < 0,001$). К сожалению, возможные механизмы обнаруженного эффекта авторы не обсуждали.

Высокая экспрессия ГнРГ и рецепторов ГнРГ была обнаружена при нескольких видах рака нерепродуктивных тканей, включая рак мочевого пузыря [38, 39]. ГнРГ и рецепторы ГнРГ могут иметь важное значение для опухолевого генеза и успешности терапии при раке мочевого пузыря [38, 40–42]. Z. Szabó и соавт. [38] обнаружили рецепторы ГнРГ в 19 из 24 (79%) образцов рака мочевого пузыря, исследованных методами полимеразной цепной реакции, а мРНК-рецепторов ГнРГ — в 20 из 24 (83%). Положительное иммуоокрашивание рецепторов ГнРГ различной интенсивности было обнаружено во всех изученных образцах, продемонстрирована отрицательная корреляция интенсивности окрашивания со степенью злокачественности рака. Высокая частота присутствия рецепторов ГнРГ при раке мочевого пузыря позволяет предположить, что эти рецепторы могут служить молекулярной мишенью для терапии цитотоксическими аналогами ГнРГ или антагонистами ГнРГ.

ГнРГ как часть аутокринной системы оказывает прямое антипролиферативное действие на опухолевые клетки при раке различных органов, включая мочевой пузырь, с зависимостью от дозы и времени [43–46]. В ретроспективном исследовании S.C. Wu и соавт. [47] проведен анализ данных 274 пациентов мужского пола с немешечно-инвазивным раком мочевого пузыря. Андрогенсупрессивная терапия была назначена 36 пациентам. Показано, что андрогенсупрессивное лечение, в том числе агонистами ГнРГ, ассоциировано с более низким риском рецидивов. Однако авторы не обнаружили значимой связи между антиандрогенной терапией и прогрессированием опухоли.

Результаты систематического обзора 12 ретроспективных исследований различного дизайна, проведенного К. Kourbanhoussen и соавт. [48], также подтверждают положительное влияние антиандрогенной терапии при раке мочевого пузыря. Эффект наиболее выражен при немышечно-инвазивном раке низкой степени злокачественности, низкого риска и опосредован, вероятно, действием на рецепторы ГнРГ, экспрессирующиеся в этих опухолях. При этом общая выживаемость на фоне антиандрогенной терапии выше у мужчин с высоким уровнем ГнРГ и рецепторов ГнРГ, тогда как у женщин с высокой экспрессией таких рецепторов наблюдали тенденцию к ухудшению общей выживаемости. Таким образом, уровни ГнРГ и рецепторов ГнРГ у мужчин и у женщин оказывают противоположное влияние на общую выживаемость, что нужно учитывать при прогнозировании рака мочевого пузыря [49].

По мнению Т.N. Yikilmaz и соавт. [50], у пациентов с распространенным раком предстательной железы (сравнительное исследование, 51 мужчина) жалобы на симптомы со стороны нижних мочевых путей обусловлены сопутствующей доброкачественной гиперплазией простаты или старением мочевого пузыря. Улучшение параметров мочеиспускания у пациентов было более выраженным при применении синтетического аналога ГнРГ гозерелина ацетата, чем агониста ГнРГ лейпролида ацетата. При этом онкологические исходы в группах пациентов не различались.

При подведении итогов нужно обратить внимание на очень высокий уровень накопления препаратов ГнРГ в тканях мочевого пузыря. В то же время эти данные отчасти противоречат результатам других исследований, свидетельствующих о преимущественном клиренсе и метаболизме ГнРГ почками. Аналоги ГнРГ эффективны при недержании мочи у женщин в менопаузе и у кастрированных самок животных, поскольку они напрямую воздействуют на структуру мочевого пузыря, включая сфинктер. Есть предварительные данные о положительном влиянии ГнРГ на функции мочевого пузыря при спинальной травме, но механизмы такого эффекта еще не изучены. Ткани мочевого пузыря содержат рецепторы ГнРГ, чем, вероятно, объясняется высокий уровень связывания ГнРГ с его клетками и эффективность терапии препаратами ГнРГ злокачественных опухолей мочевого пузыря. Препараты ГнРГ оказывают прямое антипролиферативное действие при раке мочевого пузыря. Однако влияние препаратов ГнРГ при онкологических заболеваниях различается у мужчин и у женщин. Необходимо отметить наличие работ, в которых не было выявлено связи терапии препаратами ГнРГ с замедлением прогрессирования опухолей мочевого пузыря (рис. 2).

Влияние гонадотропин-рилизинг-гормона на уретру

Для изучения роли ЛГ в механизме удержания мочи Т. Eriguchi с соавт. [51] исследовали функцию уретры у овариоэктомированных крыс

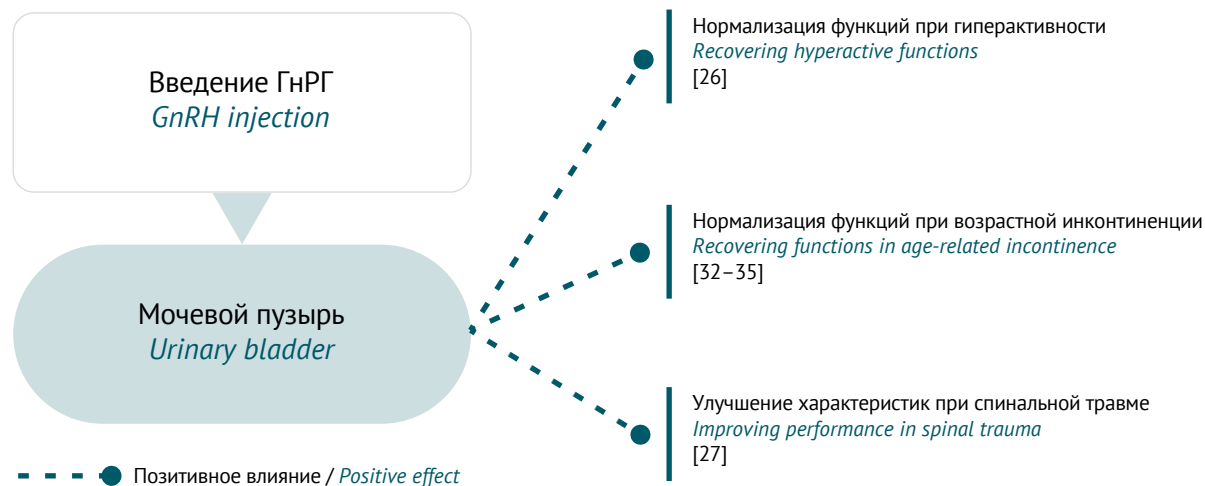


Рисунок подготовлен авторами / The figure was prepared by the authors

Рисунок 2. Влияние гонадотропин-рилизинг-гормона на мочевой пузырь

Figure 2. Effect of gonadotropin-releasing hormone on the urinary bladder

с высокими концентрациями этого гормона в сыворотке крови, а также у ложнопериорированных крыс. Установлено, что повышенная концентрация ЛГ у кастрированных животных была ассоциирована с ухудшением удержания мочи. Эффект, вероятно, связан с повышенной концентрацией простагландина Е2 в сыворотке крови овариоэктомированных крыс, который вызывает расслабление гладких мышц уретры. Введение антагониста ГнРГ повышало давление в уретре и корректировало континенцию до уровня ложнопериорированных животных за счет снижения концентрации ЛГ и простагландина Е2 в сыворотке крови.

В то же время в исследовании I.M. Reichler и соавт. [35] лечение аналогами ГнРГ длительного действия кастрированных самок собак с недержанием мочи не оказало существенного влияния на максимальное давление закрытия уретры, функциональную и общую ее длину или площадь кривой давления закрытия уретры.

Некоторые параметры патологии мочеиспускания зависят от расположения уретры, которое может меняться вследствие уменьшения объема малигнизированной предстательной железы после неoadъювантной андрогендепривационной терапии. A. Hinerman-Mulroy и соавт. [52] провели ультразвуковую диагностику 116 пациентов с раком простаты до и после антиандрогенной терапии (средний срок наблюдения 30 мес.). Значительное уменьшение объема предстательной железы, в частности периуретральной области переходной зоны, вызванное андрогенной депривацией, наряду с перемещением уретры ближе к заднему краю простаты привело к уменьшению застоя и снижению частоты возникновения мочекаменной болезни. Необходимо отметить некоторое противоречие с работами, описывающими развитие мочекаменной болезни в результате применения аналогов ГнРГ [17–19].

Механизм действия ГнРГ на уретру, по-видимому, совпадает с механизмом влияния на мочевой пузырь. Улучшение удержания мочи при применении препаратов ГнРГ в постменопаузе и после овариоэктомии, вероятно, обусловлено снижением уровня ЛГ в крови. Возможность успешного применения препаратов ГнРГ при недержании мочи следует учитывать при терапии состояний, связанных с изменением продуцирования эстрогенов вследствие различных причин. Вместе с этим в ряде работ высказаны предположения, что положительное действие ГнРГ на уретру связано с влиянием на располо-

женные рядом предстательную железу и мочевой пузырь (рис. 3).

К ограничениям настоящего обзора следует отнести поиск литературы только в одной базе Medline, что могло привести к неполному охвату данных, особенно по редким осложнениям. Отсутствие оценки качества включенных исследований ограничивает возможность количественной интерпретации рисков.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Основной путь вывода ГнРГ и его метаболитов из организма связан с мочевыделительной системой. Нарушение элиминации ГнРГ при уремии и других подобных состояниях сопровождается развитием тяжелых нежелательных реакций.

Терапия ГнРГ способствует нарушению кальциевого обмена, остеопорозу и формированию конкрементов в почках. Описаны случаи острого поражения почек вплоть до острой почечной недостаточности, вызванные аналогами ГнРГ.

Структуры мочевого пузыря содержат рецепторы ГнРГ, чем, вероятно, объясняется высокая степень связывания ГнРГ с его клетками. С учетом высокой экспрессии рецепторов ГнРГ на клеточных элементах рака и антипролиферативного действия аналоги ГнРГ успешно применяют для терапии новообразований мочевого пузыря. Однако это влияние имеет половые различия: на фоне высокого уровня ГнРГ и его рецепторов при раке мочевого пузыря общая выживаемость у мужчин повышается, тогда как у женщин — снижается. Аналоги ГнРГ оказывают положительный клинический эффект у женщин с возрастной менопаузальной инконтиненцией, а также у кастрированных самок животных с недержанием мочи, что связано с непосредственным влиянием на различные отделы мочевого пузыря и уретру, в том числе их сфинктерную систему.

Таким образом, все эффекты препаратов ГнРГ на органы мочевыделительной системы можно разделить на 2 группы: а) влияние собственно ГнРГ на органы, ткани и клетки, имеющие рецепторы к этому гормону; нивелировать такие влияния можно или блокадой (устранением) специфических рецепторов, или применением антагонистов ГнРГ; б) влияние гормональных изменений, вызванных препаратами ГнРГ, на органы, ткани и клетки, чувствительные к гормонам, контролируемым ГнРГ.

Необходимо отметить наличие статей с недостаточно обоснованными и статистически неподтвержденными данными. Есть работы,

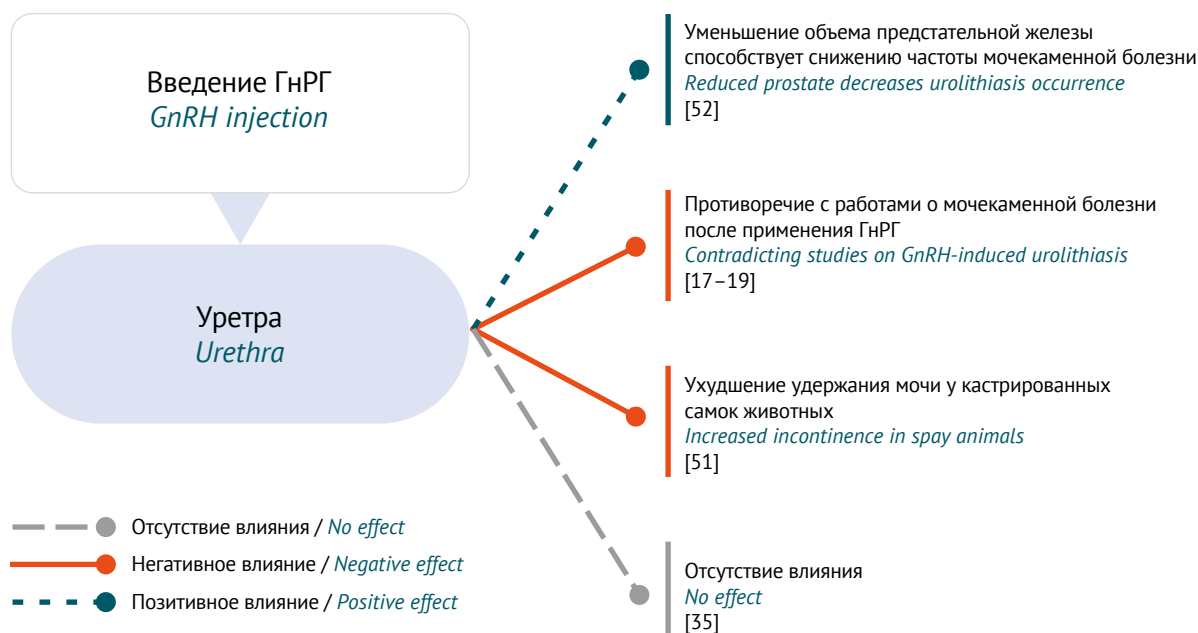


Рисунок подготовлен авторами / The figure was prepared by the authors

Рисунок 3. Влияние гонадотропин-рилизинг-гормона на уретру

Figure 3. Effect of gonadotropin-releasing hormone on urethra

сообщающие об отсутствии функциональных и структурных изменений почек в результате применения ГнРГ, отрицающие действие ГнРГ на уретру и связь антиандрогенной терапии с исходом опухолей мочевого пузыря. Явная недостаточность и противоречивость данных по каждому из аспектов действия ГнРГ на мочевыделительную систему свидетельствует об их

малой изученности. Необходимо продолжение прикладных и фундаментальных исследований влияния ГнРГ на мочевыводящие пути для оценки соотношения пользы и риска, создания новых противораковых средств с благоприятным профилем безопасности, эффективной профилактики и коррекции нежелательных реакций при гормонотерапии различных заболеваний.

Литература / References

1. Tsutsui K, Ubuka T. How to contribute to the progress of neuroendocrinology: Discovery of GnIH and progress of GnIH research. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2018;9:662. <https://doi.org/10.3389/fendo.2018.00662>
2. Schally AV, Guillemin R. Isolation and chemical characterization of a beta-CRF from pig posterior pituitary glands. *Proc Soc Exp Biol Med*. 1963;112:1014–7. <https://doi.org/10.3181/00379727-112-28238>
3. Stamatiades GA, Toufaily C, Kim HK, et al. Deletion of Gαq/11 or Gas proteins in gonadotropes differentially affects gonadotropin production and secretion in mice. *Endocrinology*. 2022;163(2):bqab247. <https://doi.org/10.1210/endo.2022-00662>
4. Schally AV, Coy DH, Arimura A. LH-RH agonists and antagonists. *Int J Gynaecol Obstet*. 1980;18(5):318–24. <https://doi.org/10.1002/j.1879-3479.1980.tb00507.x>
5. Sandow J. Clinical applications of LHRH and its analogues. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1983;18(6):571–92. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2265.1983.tb00595.x>
6. Furr BJ. Pharmacology of the luteinizing hormone-releasing hormone (LHRH) analogue. *Zoladex Horm Res*. 1989;32 Suppl 1:86–92. <https://doi.org/10.1159/000181318>
7. Maiborodin IV, Pichigina AK, Maiborodina VI, Lushnikova EL. Physiological aspects of the application of gonadotropin-releasing hormone agonists in obstetric-gynecological clinic and experiment. *J Evol Biochem Phys*. 2022;58(6):1865–78. <https://doi.org/10.1134/S0022093022060163>
8. Майбородин ИВ, Шеплев БВ. Андрологические аспекты эффектов агонистов гонадотропин-рилизинг-гормона в эксперименте и клинике. *Acta Biomedica Scientifica*. 2024;9(6):85–99. Maiborodin IV, Sheplev BV. Andrological aspects of the effects of gonadotropin-releasing hormone agonists in experiment and clinic. *Acta Biomedica Scientifica*. 2024;9(6):85–99 (In Russ.). <https://doi.org/10.29413/ABS.2024-9.6.9>
9. Hao D, Sun L, Hu X, Hao X. 99mTc-LHRH in tumor receptor imaging. *Oncol Lett*. 2017;14(1):569–78. <https://doi.org/10.3892/ol.2017.6246>
10. Cardwell AM, Maleki F, Sadeghzadeh N, et al. Evaluation of a New 99mTc-labeled GnRH analogue as a possible imaging agent for prostate cancer detection. *Anticancer Agents Med Chem*. 2020;20(14):1695–703. <https://doi.org/10.2174/187152062066200619175352>
11. Farahani AM, Maleki F, Sadeghzadeh N, et al. 99mTc-(EDDA/tricine)-HYNIC-GnRH analogue as a potential imaging probe for diagnosis of prostate cancer. *Chem Biol Drug Des*. 2020;96(2):850–60. <https://doi.org/10.1111/cbdd.13693>
12. Zvereva I, Dudko G, Dikunets M. Determination of GnRH and its synthetic analogues' abuse in doping control: Small bioactive peptide UPLC-MS/MS method extension by addition of in vitro and in vivo metabolism data; evaluation of LH and steroid profile parameter fluctuations as suitable biomarkers. *Drug Test Anal*. 2018;10(4):711–22. <https://doi.org/10.1002/dta.2256>

13. Jyrkäs J, Lassila T, Tolonen A. Extrahepatic in vitro metabolism of peptides; comparison of human kidney and intestinal S9 fraction, human plasma and proximal tubule cells, using cyclosporine A, leuprorelin, and cetrorelix as model compounds. *J Pharm Biomed Anal.* 2023;225:115219. <https://doi.org/10.1016/j.jpba.2022.115219>
14. Yu Z, Yang J, Huang WJ, et al. Follicle stimulating hormone promotes production of renin through its receptor in juxtaglomerular cells of kidney. *Diabetol Metab Syndr.* 2022;14:65. <https://doi.org/10.1186/s13098-022-00816-x>
15. Teoh JY, Tian XY, Wong CY, et al. Endothelial dysfunction after androgen deprivation therapy and the possible underlying mechanisms. *Prostate.* 2022;82(1):13–25. <https://doi.org/10.1002/pros.24244>
16. Busby ER, Sherwood NM. Gonadotropin-releasing hormone receptor (Gnrhr) gene knock out: Normal growth and development of sensory, motor and spatial orientation behavior but altered metabolism in neonatal and prepubertal mice. *PLoS One.* 2017;12(3):e0174452. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0174452>
17. Diaz Convalia EJ, Cano-Garcia MDC, Miján-Ortiz JL, et al. Androgen deprivation therapy in prostate cancer and risk of developing renal calculi: Results of a case-control study. *Med Clin (Barc).* 2017;148(11):495–7. <https://doi.org/10.1016/j.medcli.2017.01.021>
18. Mayrhofer G, Wegner D, Voß T. Urolithiasis bei der langzeittherapie mit GnRH-agonisten bei paraplegien – 3 Fallberichte. *Aktuelle Urol.* 2016;47(6):487–90 (In German). <https://doi.org/10.1055/s-0042-112999>
19. Diaz-Convalia E, Arrabal-Polo MA, Cano-Garcia MDC, et al. Risk of renal stone formation in patients treated with luteinizing hormone-releasing hormone analogues for prostate cancer: Importance of bone metabolism and urine calcium. *Int Urol Nephrol.* 2018;50(3):419–25. <https://doi.org/10.1007/s11255-018-1793-1>
20. Cardwell CR, O'Sullivan JM, Jain S, et al. Hormone therapy use and the risk of acute kidney injury in patients with prostate cancer: A population-based cohort study. *Prostate Cancer Prostatic Dis.* 2021;24(4):1055–62. <https://doi.org/10.1038/s41391-021-00348-x>
21. Cirkel U, Schweppe KW, Ochs H, Schneider HP. Metabolische effekte und allgemeine nebenwirkungen bei endometriosebehandlung mit einem LHRH-Agonisten. *Geburtshilfe Frauenheilkd.* 1987;47(3):154–7 (In German). <https://doi.org/10.1055/s-2008-1035798>
22. Cirkel U, Schweppe KW, Ochs H, et al. LH-RH agonist (buserelin): Treatment of endometriosis. Clinical, laparoscopic, endocrine and metabolic evaluation. *Arch Gynecol Obstet.* 1989;246(3):139–51. <https://doi.org/10.1007/BF009534075>
23. Raitz von Frentz M, Schweppe KW. Ovarielle suppression durch das GnRH-analogon Buserelin zur behandlung der endometriose. Klinische, biochemische und pelviskopische untersuchungen. *Geburtshilfe Frauenheilkd.* 1990;50(8):634–9 (In German). <https://doi.org/10.1055/s-2008-1026515>
24. Chen SC, Ng HT, Tzeng CR, et al. Buserelin treatment of endometriosis in Chinese women. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi (Taipei).* 1991;47(1):1–6. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1848456>
25. Barrington JW, Roberts A. Acute renal failure precipitated by luteinizing-hormone releasing hormone analogue for the treatment of endometriosis. *Br J Urol.* 1994;74(5):672. <https://doi.org/10.1111/j.1464-410x.1994.tb09206.x>
26. Khalil MA, Ghazni MS, Tan J, et al. Spontaneous bacterial peritonitis and anasarca in a female patient with ovarian hyperstimulation syndrome complicated by respiratory and kidney failure. *Case Rep Gastroenterol.* 2016;10(2):423–30. <https://doi.org/10.1159/000446766>
27. Pereira N, Lekovich JP, Kligman I, Rosenwaks Z. Severe ovarian hyperstimulation syndrome after combined GnRH-agonist and low-dose human chorionic gonadotropin trigger in a patient with a single kidney. *Gynecol Endocrinol.* 2017;33(8):593–7. <https://doi.org/10.1080/09513590.2017.1318372>
28. Bakhtiani P, Srivastava R, Geffner M. Puberty today, gone tomorrow: Transient refractory central precocious puberty in a toddler with end-stage kidney disease. *Horm Res Paediatr.* 2024;97(1):109–15. <https://doi.org/10.1159/000536323>
29. Shanesazzadeh S, Lahooti A, Sadeghi HR, Jalilian AR. Estimation of human effective absorbed dose of 67Ga-cDTPA-gonadorelin based on biodistribution rat data. *Nucl Med Commun.* 2011;32(1):37–43. <https://doi.org/10.1097/MNM.0b013e328340b916>
30. Coit VA, Dowell FJ, Evans NP. Neutering affects mRNA expression levels for the LH- and GnRH-receptors in the canine urinary bladder. *Theriogenology.* 2009;71(2):239–47. <https://doi.org/10.1016/j.theriogenology.2008.06.093>
31. Russo A, Castiglione F, Salonia A, et al. Effects of the gonadotropin-releasing hormone antagonist ganirelix on normal micturition and prostaglandin E(2)-induced detrusor overactivity in conscious female rats. *Eur Urol.* 2011;59(5):868–74. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2010.12.007>
32. Medina-Aguinaga D, Munoz A, Luna M, et al. Administration of leuprolide acetate, a GnRH agonist, improves urodynamic parameters in ovariectomized rats. *Neurourol Urodyn.* 2018;37(5):1574–82. <https://doi.org/10.1002/nau.23505>
33. Bujok J, Winciewicz E, Czerski A, Zawadzki W. Influence of ovariectomy and deslorelin acetate on the spontaneous activity of the rabbit urinary bladder in vitro. *Theriogenology.* 2016;85(3):441–6. <https://doi.org/10.1016/j.theriogenology.2015.09.018>
34. Reichler IM, Hubler M, Jöchl W, et al. The effect of GnRH analogs on urinary incontinence after ablation of the ovaries in dogs. *Theriogenology.* 2003;60(7):1207–16. [https://doi.org/10.1016/s0093-691x\(02\)01368-7](https://doi.org/10.1016/s0093-691x(02)01368-7)
35. Reichler IM, Barth A, Piché CA, et al. Urodynamic parameters and plasma LH/FSH in spayed Beagle bitches before and 8 weeks after GnRH depot analogue treatment. *Theriogenology.* 2006;66(9):2127–36. <https://doi.org/10.1016/j.theriogenology.2006.06.009>
36. Liang W, Afshar K, Stothers L, Laher I. The influence of ovariectomy and estrogen replacement on voiding patterns and detrusor muscarinic receptor affinity in the rat. *Life Sci.* 2002;71(3):351–62. [https://doi.org/10.1016/s0024-3205\(02\)01645-4](https://doi.org/10.1016/s0024-3205(02)01645-4)
37. Palacios JL, Luquin S, Quintanar JL, Munoz A. Continuous administration of leuprolide acetate improves urinary function in male rats with severe thoracic spinal cord injury. *Life Sci.* 2022;310:121113. <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2022.121113>
38. Szabó Z, Dezső B, Fodor K, et al. Expression of luteinizing hormone-releasing hormone (LHRH) and type-I LHRH receptor in transitional cell carcinoma type of human bladder cancer. *Molecules.* 2021;26(5):1253. <https://doi.org/10.3390/molecules26051253>
39. Szepeshazi K, Schally AV, Keller G, et al. Receptor-targeted therapy of human experimental urinary bladder cancers with cytotoxic LH-RH analog AN-152 [AEZS-108]. *Oncotarget.* 2012;3(7):686–99. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.546>
40. Engel JB, Tinneberg HR, Rick FG, et al. Targeting of peptide cytotoxins to LHRH receptors for treatment of cancer. *Curr Drug Targets.* 2016;17(5):488–94. <https://doi.org/10.2174/138945011705160303154717>
41. Gründker C, Emons G. The role of gonadotropin-releasing hormone in cancer cell proliferation and metastasis. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2017;8:187. <https://doi.org/10.3389/fendo.2017.00187>
42. Suo L, Chang X, Xu N, Ji H. The anti-proliferative activity of GnRH through downregulation of the Akt/ERK pathways in pancreatic cancer. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2019;10:370. <https://doi.org/10.3389/fendo.2019.00370>
43. Emons G, Gründker C, Günther AR, et al. GnRH antagonists in the treatment of gynecological and breast cancers. *Endocr Relat Cancer.* 2003;10(2):291–9. <https://doi.org/10.1677/erc.0.0100291>
44. Montagnani Marelli M, Moretti RM, Januszkiewicz-Caulier J, et al. Gonadotropin-releasing hormone (GnRH) receptors in tumors: A new rationale for the therapeutic application of GnRH analogs in cancer patients? *Curr Cancer Drug Targets.* 2006;6(3):257–69. <https://doi.org/10.2174/156800906776842966>
45. Cheung LW, Wong AS. Gonadotropin-releasing hormone: GnRH receptor signaling in extrapituitary tissues. *FEBS J.* 2008;275(22):5479–95. <https://doi.org/10.1111/j.1742-4658.2008.06677.x>
46. So WK, Cheng JC, Poon SL, Leung PC. Gonadotropin-releasing hormone and ovarian cancer: a functional and mechanistic overview. *FEBS J.* 2008;275(22):5496–511. <https://doi.org/10.1111/j.1742-4658.2008.06679.x>
47. Wu SC, Kwon D, Jue JS, et al. Androgen suppression therapy is associated with lower recurrence of non-muscle-invasive bladder can-

- cer. *Eur Urol Focus*. 2021;7(1):142–7.
<https://doi.org/10.1016/j.euf.2019.04.021>
48. Kourbanhoussen K, McMartin C, Lodde M, et al. Switching cancers: A systematic review assessing the role of androgen suppressive therapy in bladder cancer. *Eur Urol Focus*. 2021;7(5):1044–51.
<https://doi.org/10.1016/j.euf.2020.10.002>
49. Song Y, Qin C, Zhang C, et al. GNRH family genes contributed to gender-specific disparity of bladder cancer prognosis through exerting opposite regulatory roles between males and females. *J Cancer Res Clin Oncol*. 2023;149(10):6827–40.
<https://doi.org/10.1007/s00432-023-04640-2>
50. Yikilmaz TN, Ozturk E, Hizli F, et al. Effect of hormonal therapy for volume reduction, lower urinary tract symptom relief and voiding symptoms in prostate cancer: Leuprolide vs goserelin. *Urol J*. 2019;16(2):157–61.
<https://doi.org/10.22037/uj.v0i0.4245>
51. Eriguchi T, Kawamorita N, Hayashi N, et al. High luteinizing hormone weakens urinary continence mechanisms in association with prostaglandin E2 elevation in a postmenopausal rat model. *Neuro-urology Urodyn*. 2018;37(4):1294–301.
<https://doi.org/10.1002/nau.23470>
52. Hinerman-Mulroy A, Merrick GS, Butler WM, et al. Androgen deprivation-induced changes in prostate anatomy predict urinary morbidity after permanent interstitial brachytherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2004;59(5):1367–82.
<https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2004.01.017>

Вклад авторов. Все авторы подтверждают соответствие своего авторства критериям ICMJE. Наибольший вклад распределен следующим образом: *Майбородин И.В.* — концепция работы, доработка текста рукописи, общее руководство, формулировка выводов; *Шеплев Б.В.* — концепция работы, написание отдельных разделов рукописи, общее руководство, утверждение окончательной версии рукописи для публикации; *Черноморцева Е.С., Федина И.Ю.* — работа с источниками литературы, написание отдельных разделов рукописи; *Майбородина В.И.* — работа с источниками литературы, написание отдельных разделов, доработка текста рукописи.

Authors' contributions. All the authors confirm that they meet the ICMJE criteria for authorship. The most significant contributions were as follows. *Igor V. Maiborodin* developed the article concept, revised the manuscript, supervised, and formulated conclusions. *Boris V. Sheplev* — developed the article concept, drafted individual manuscript sections, supervised, and approved the final version of the manuscript for publication. *Elena S. Chernomortseva* and *Inna Yu. Fedina* analysed literature and drafted individual manuscript sections. *Vitalina I. Maiborodina* analysed literature, drafted individual manuscript sections, and edited the entire manuscript.

ОБ АВТОРАХ / AUTHORS

Майбородин Игорь Валентинович, д-р мед. наук, профессор / **Igor V. Maiborodin**, Dr. Sci. (Med.), Professor
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8182-5084>

Шеплев Борис Валентинович, д-р мед. наук / **Boris V. Sheplev**, Dr. Sci. (Med.)
ORCID: <https://orcid.org/0009-0008-4140-3531>

Черноморцева Елена Станиславовна, д-р мед. наук, профессор / **Elena S. Chernomortseva**, Dr. Sci. (Med.), Professor
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2161-6061>

Федина Инна Юрьевна, канд. мед. наук, доцент / **Inna Yu. Fedina**, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor
ORCID: <https://orcid.org/0009-0001-8366-2346>

Майбородина Виталина Игоревна, д-р мед. наук / **Vitalina I. Maiborodina**, Dr. Sci. (Med.)
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5169-6373>

Поступила 08.08.2025

После доработки 27.10.2025

Принята к публикации 04.12.2025

Received August 8, 2025

Revised October 27, 2025

Accepted December 4, 2025

УДК 615.065:615.339:578.4

<https://doi.org/10.30895/2312-7821-2026-14-1-90-100>

Обзор | Review



Лечебно-профилактические препараты бактериофагов: эффективность, безопасность, международный опыт регулирования (обзор)

Р.Е. Казаков^{1,✉} , С.Ю. Сереброва^{1,2} , Е.Ю. Есакова^{1,2} , М.В. Журавлева^{1,2} , А.Б. Прокофьев^{1,2}

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

² Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования
«Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова»
Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет),
Трубецкая ул., д. 8, стр. 2, Москва, 119991, Российская Федерация

✉ Казаков Руслан Евгеньевич kazakov@expmed.ru

РЕЗЮМЕ

ВВЕДЕНИЕ. Препараты бактериофагов эффективны при бактериальных инфекциях, в том числе вызванных возбудителями с множественной лекарственной устойчивостью. Для разработки и широкого использования стандартизованных и персонализированных препаратов для фаготерапии необходима актуализация нормативных правовых и методических документов, регламентирующих разработку, проведение клинических исследований, регистрацию и обращение препаратов бактериофагов.

ЦЕЛЬ. Анализ мировых тенденций в области разработки, регистрации, оценки эффективности и безопасности препаратов бактериофагов для определения перспективных направлений развития фаготерапии в Российской Федерации.

ОБСУЖДЕНИЕ. Несмотря на доказанную эффективность бактериофагов, их широкое внедрение в клиническую практику затрудняют быстрое развитие резистентности у возбудителей инфекций, сложности доставки к очагу инфекции, а также недостаточная изученность безопасности фаготерапии. При снижении эффективности стандартизованных препаратов бактериофагов может потребоваться изменение рецептуры для актуализации штаммов, однако регуляторные механизмы для этого отсутствуют. В Российской Федерации зарегистрированы и применяются 14 стандартизованных препаратов бактериофагов, проведены их клинические исследования. В меньшей степени развито персонализированное применение бактериофагов. В США и государствах — членах Европейского союза, предъявляющих строгие требования к доказательствам безопасности и эффективности лекарственной терапии, фаготерапия не является официальным методом лечения и применяется лишь в отдельных случаях. В некоторых европейских странах, в частности в Польше и Бельгии, фаготерапии уделяется большое внимание, но применение бактериофагов остается индивидуальным. В 2025 г. в Европейском союзе подготовлена рабочая версия концептуального документа по разработке и производству препаратов на основе бактериофагов для применения у человека. Но до сих пор ни один препарат для фаговой терапии не получил одобрения в соответствии с законодательствами Европейского союза и США.

ВЫВОДЫ. Россия имеет уникальный опыт применения стандартизованных фаговых препаратов. При этом регуляторные механизмы внесения изменений в состав уже зарегистрированных препаратов бактериофагов не разработаны ни в России, ни в других странах. Для глобального развития направления необходима международная гармонизация нормативной базы с учетом новых инициатив Европейского союза и США по созданию регуляторных документов, а также интенсификация исследований по преодолению резистентности бактерий к бактериофагам и изучение их долгосрочной безопасности.

© Казаков Р.Е., Сереброва С.Ю., Есакова Е.Ю., Журавлева М.В., Прокофьев А.Б., 2026
Издатель ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России

Ключевые слова: бактериофаги; фаготерапия; бактериальные инфекции; антимикробные препараты; обращение лекарственных средств; государственная регистрация лекарственных средств; персонализированная медицина; эффективность бактериофагов; безопасность бактериофагов

Для цитирования: Казаков Р.Е., Сереброва С.Ю., Есакова Е.Ю., Журавлева М.В., Прокофьев А.Б. Лечебно-профилактические препараты бактериофагов: эффективность, безопасность, международный опыт регулирования (обзор). *Безопасность и риск фармакотерапии*. 2026;14(1):90–100.
<https://doi.org/10.30895/2312-7821-2026-14-1-90-100>

Финансирование. Работа выполнена в рамках государственного задания ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России № 056-00061-26-00 на проведение прикладных научных исследований (номер государственного учета НИР 124022200103-5).

Потенциальный конфликт интересов. М.В. Журавлева и А.Б. Прокофьев являются членами редакционной коллегии журнала «Безопасность и риск фармакотерапии» с 2021 г. Остальные авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Therapeutic and Prophylactic Bacteriophage Preparations: Efficacy, Safety, and International Regulatory Experience (Review)

Ruslan E. Kazakov^{1,✉} , Svetlana Yu. Serebrova^{1,2} , Elena Yu. Esakova^{1,2} , Marina V. Zhuravleva^{1,2} , Alexey B. Prokofiev^{1,2} 

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

² I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University),
8/2 Trubetskaya St., Moscow 119991, Russian Federation

✉ Ruslan E. Kazakov kazakov@expmed.ru

ABSTRACT

INTRODUCTION. Bacteriophage preparations are effective in bacterial infections, including multi-drug resistant pathogens. In order to develop and widely use standardized and personalized phage therapy, current regulations and guidelines governing the development, clinical trials, registration, and distribution of bacteriophage preparations necessitate an update.

AIM. This study aimed to analyze global trends in the development, registration, as well as efficacy and safety assessment of bacteriophage preparations to identify promising areas for development of phage therapy in the Russian Federation.

DISCUSSION. Despite the proven efficacy, rapidly expanding resistance of pathogens, complicated delivery to the infection focal point, and poorly understood safety of phage therapy prevent wide implementation of bacteriophages in clinical practice. In case standardized bacteriophage preparations show decreased effectiveness, a modified formulation may be warranted, with the updated strains; however, no appropriate legislative mechanisms exist so far. To date, 14 standardized bacteriophage preparations were registered and used in the Russian Federation, with completed clinical trials. Personalized phage therapy is used to a lesser extent. In the United States and the European Union (EU) member states, strict requirements for safety and efficacy evidence are placed; phage therapy is not an official treatment method but is used in individual cases. In some countries, particularly Poland and Belgium, phage therapy is under close supervision, while the use of bacteriophages remains individualized. In 2025, a draft of a concept document stipulating development and production of bacteriophage agents for human use was developed in the EU. However, none of the drugs for phage therapy was approved according to the EU and US requirements.

CONCLUSIONS. Russian Federation has a unique experience of using standardized phage preparations. Regulatory algorithms of modifying the formulation of a registered bacteriophage preparation are still to be developed both in the Russian Federation and other countries. Worldwide harmonization of the regulatory base is an essential element of global development; points to consider include new EU and US initiatives on developing regulatory documents, intensified research aimed at overcoming bacterial resistance to bacteriophages, and long-term safety studies.

Keywords: bacteriophages; phage therapy; bacterial infections; antimicrobials; drug regulation; state authorization of drugs; personalized medicine; bacteriophage efficacy; bacteriophage safety

For citation: Kazakov R.E., Serebrova S.Yu., Esakova E.Yu., Zhuravleva M.V., Prokofiev A.B. Therapeutic and prophylactic bacteriophage preparations: Efficacy, safety, and international regulatory experience (review). *Safety and Risk of Pharmacotherapy*. 2026;14(1):90–100. <https://doi.org/10.30895/2312-7821-2026-14-1-90-100>

Funding. This study was conducted by the Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products as part of the applied research funded under State Assignment No. 056-00061-26-00 (R&D Registry No. 124022200103-5).

Disclosure. Marina V. Zhuravleva and Alexey B. Prokofiev have been members of the Editorial Board of *Safety and Risk of Pharmacotherapy* since 2021. The other authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Устойчивость к антибиотикам является серьезной проблемой глобального здравоохранения. По данным Всемирной организации здравоохранения, в 2023 г. каждый шестой лабораторно подтвержденный случай заражения распространенными бактериальными инфекциями в мире характеризовался резистентностью к лечению антибиотиками¹. Снижение эффективности имеющихся антибиотиков и сложности при разработке новых препаратов этой группы способствовали увеличению интереса к фаготерапии во многих странах: в Польше [1], Бельгии [2–5], Франции², Германии³, Чехии, Грузии [2]. В Российской Федерации в настоящее время к медицинскому применению разрешено 14 лекарственных препаратов, содержащих жизнеспособные литические бактериофаги⁴.

Достижения последнего десятилетия в области молекулярной биологии позволяют детально изучить механизмы действия бактериофагов, оценить связанные с их применением риски, предложить механизмы управления их специфичностью, разработать методы борьбы с резистентностью патогенных бактерий по отношению к бактериофагам. Важной задачей является разработка методов фаготерапии против бактерий с множественной лекарственной устойчивостью: *Enterococcus faecium*, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa* и *Enterobacter* spp. (общее обозначение ESKAPE), а также *Helicobacter pylori*, *Campylobacter* spp., *Salmonella* spp., *Neisseria gonorrhoeae*⁵ [6, 7]. К клиническим исследованиям препаратов бактериофагов начали проявлять интерес биотехнологические стартапы и фармацевтические компании [8].

Применение фаготерапии ограничивают недостаточная специфичность препаратов и быстрое развитие резистентности. В отличие от химических лекарственных средств, штаммы бактериофагов в препаратах постоянно меняются как в связи с естественным микроэволюционным процессом, так и в результате постоянной актуализации их специфичности [9, 10]. Статус препаратов для фаготерапии и регуляторный контроль их эффективности и безопасности в разных странах определяются национальным законодательством по лекарственным средствам [11, 12]. Сопоставление принятых в различных странах подходов к регистрации, оценке эффективности и безопасности, особенностей применения препаратов бактериофагов позволит выявить направления для актуализации требований к фаготерапии в России.

Цель работы — анализ мировых тенденций в области разработки, регистрации, оценки эффективности и безопасности препаратов бактериофагов для определения перспективных направлений развития фаготерапии в Российской Федерации.

Поиск научной литературы для нарративного обзора выполнен в электронных базах данных научной литературы PubMed (запрос: bacteriophages, therapy, control of effectiveness and safety) и eLIBRARY.RU (запрос: бактериофаги, терапия, контроль эффективности и безопасности). Предпочтение отдавали исследованиям, проведенным в период 2015–2025 гг. Поиск регуляторных документов проводили на сайтах Управления по контролю за качеством продуктов питания и лекарственных средств (Food and Drug Administration, FDA), Европейского агентства по лекарственным средствам (European Medicines Agency, EMA), Международного совета по гармонизации

¹ Global antibiotic resistance surveillance report 2025. WHO; 2025.

² PHAGE in LYON Clinic Program. Phage therapy. <https://www.crioac-lyon.fr/en/phagotheapiebacteriophage/>

³ PhagoPROD. GMP manufacturing & GLP diagnostic: Towards a personalised phage therapy against antimicrobial resistance. <https://cordis.europa.eu/project/id/811749>

⁴ <https://grls.rosminzdrav.ru/>

⁵ Global priority list of antibiotic-resistant bacteria to guide research, discovery, and development of new antibiotics. WHO; 2017.

технических требований к лекарственным средствам для медицинского применения (International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use, ICH), а также в Государственной фармакопее Российской Федерации XIII, XIV и XV изданий.

ОСНОВНАЯ ЧАСТЬ

Особенности фаготерапии

Статус препаратов

В России препараты бактериофагов отнесены к лекарственным средствам и входят в фармакотерапевтическую группу «Вакцины, сыворотки, фаги и анатоксины»⁶. В США они также позиционируются как «лекарственные средства» (drugs)⁷, тогда как в Европейском союзе (ЕС) — как «био-медицинские продукты для фаготерапии» (phage therapy medicinal products, PTMPs)⁸ или «лекарственные продукты» (medicinal products)⁹. Дискуссия о принципах классификации препаратов бактериофагов продолжается. От того, к какому классу лекарственных средств будут отнесены бактериофаги, зависит регулирование разработки, регистрации и обращения фаговых коктейлей как для массового применения, так и из готовленных для конкретного пациента [2].

Препараты бактериофагов представляют собой не химические соединения, а эволюционирующую самовоспроизводящуюся саморегулирующуюся систему, принципиально отличаются от других лекарственных средств уникальной природой, способом действия, механизмами развития нежелательных реакций и резистентности и поэтому должны рассматриваться в виде отдельной группы лекарственных средств, подчиняющихся особым регуляторным требованиям [2, 10].

Созданная в 2024 г. с целью продвижения применения бактериофагов европейская некоммерческая ассоциация Phages Europe Coalition (PhageEU) представила свои предложения изменений европейского законодательства — в частности, документов Regulation 2023/0131 и Directive 2023/0132, разработанных Европейской комиссией в 2023 г. В случае их принятия будет сформирован новый класс антимикробных средств, который вместе с антибиотиками

составит группу приоритетных противомикробных препаратов (priority antimicrobials)¹⁰.

Эффективность фаготерапии

Фагоустойчивость микроорганизмов является одной из главных проблем фаготерапии. Для выработки резистентности бактерий к новому антибиотику может потребоваться значительное время, тогда как появление резистентных к бактериофагам форм возможно уже через несколько часов после внесения их в культуру бактерий [13, 14]. Основными механизмами развития резистентности бактерий к бактериофагам являются [14]:

- блокировка прикрепления бактериофага к рецепторам на мембране бактерий (мутации рецепторов, закрывающие рецепторы выделения, образование биопленок);
- наличие системы исключения суперинфекции (профаг бактерии, ранее зараженной лизогенным штаммом, может обеспечивать защиту бактерии-хозяина от повторных заражений, делая их клетки невосприимчивыми к терапевтическим бактериофагам);
- наличие системы abortивной инфекции (различные бактериальные механизмы, аналогичные апоптозу эукариот, при котором зараженная бактериальная клетка приносит себя в жертву ради спасения популяции);
- наличие системы рестрикции/модификации (сочетанная работа метилазы, которая метит бактериальную ДНК, и рестриктаз, разрезающих не несущую метилированные метки ДНК бактериофага);
- расщепление нуклеиновых кислот бактериофага внутри бактериальной клетки с помощью различных сложно устроенных молекулярных механизмов, таких как CRISPR-Cas9.

Бесконтрольное применение бактериофагов может способствовать эволюции защитных механизмов бактерий и утрате эффективности этих препаратов в длительной перспективе [15].

Монотерапия бактериофагами может быть недостаточно эффективна, но комбинация с другими лекарственными средствами в сочетании с работой иммунной системы позволяет достичь выраженного лечебного эффекта. В литературе описано явление синергии при совместном применении бактериофагов и антибиотиков: даже

⁶ <https://www.rlsnet.ru/pharm-groups/vakciny-syvorotki-fagi-i-anatoksiny-82>

⁷ Federal Food, Drug, and Cosmetic Act. US Code of Federal Regulations Title 21, Chapter 9, Subchapter 2, §321.

⁸ 5.31. Phage therapy medicinal products. European Pharmacopoeia 11.6. Council of Europe; 2024.

⁹ Directive 2001/83/EC of the European Parliament and of the Council of 6 November 2001 on the Community code relating to medicinal products for human use.

¹⁰ PhageEU proposals for amendments to Pharmaceutical Package: 2023/0131 (COD) and 2023/0132 (COD).

небольшие дозы антибиотиков повышают чувствительность возбудителей заболевания к бактериофагам [16]. В исследованиях *in vitro* и на животных моделях показано, что расширить спектр действия и повысить эффективность фаготерапии позволяет также использование поликомпонентных фаговых коктейлей [17].

Поскольку концентрация бактериофагов при проведении фаговой терапии *in vivo* может снижаться, например, вследствие взаимодействия с антителами, необходимо предварительно в ходе доклинических исследований изучить фармакокинетику препаратов, а также установить срок годности препарата и условия хранения, обеспечивающие воспроизводимые дозировки [17]. Сложности разработки эффективных фаговых продуктов были продемонстрированы, в частности, в многоцентровом рандомизированном слепом контролируемом клиническом исследовании препарата PhagoBurn, коктейля из 12 природных литических бактериофагов *Pseudomonas aeruginosa*, предназначенного для лечения осложненных ожогов. Препарат, дошедший до этапа клинических исследований, показал свою несостоятельность вследствие падения титра бактериофагов в процессе производства готовой лекарственной формы ниже уровня, обеспечивающего достаточную литическую активность [18–20].

Безопасность фаготерапии

Человек постоянно контактирует с бактериофагами, которые являются естественной составной частью природной экосистемы. В клинических исследованиях признаки развития нежелательных реакций даже при введении больших доз бактериофагов отсутствовали [17, 21] либо были немногочисленными. В крупных систематических обзорах безопасности и токсичности фаготерапии отмечены лишь отдельные нежелательные явления, при этом серьезные проявления крайне редки [22, 23]. Классические метаанализы и Кокрейновские обзоры по бактериофагам на настоящий момент отсутствуют.

В исследовании G. Verbeken и соавт. (2014) подробно рассмотрены особенности бактериофагов, которые могут оказывать влияние на безопасность фаготерапии [24]. Так, бактериофаги могут взаимодействовать с иммунной системой человека. Случаи развития анафилактического шока непосредственно вследствие применения бактериофагов в литературе не описаны, но полностью исключить вероятность его развития нельзя. При долгосрочном использова-

нии бактериофагов возможна наработка к ним антител, поэтому следует избегать повторного применения препаратов с коротким интервалом, фаговые коктейли рекомендуется составлять из минимально возможного количества бактериофагов, а состав коктейлей варьировать [24]. Массовая гибель бактерий при фаготерапии сопровождается лизисом бактериальных клеток с выделением токсинов, что может привести к септическому шоку [24–26], механическим осмотическим эффектам или респираторным симптомам [24]. Такая вероятность должна быть тщательно изучена.

Геном бактериофага может включать гены, функции которых еще не изучены, и среди них могут быть гены эндотоксинов [27]. Кроме того, при одновременном применении нескольких бактериофагов возможен риск их рекомбинации с неконтролируемыми последствиями. Также невозможно исключить участие бактериофагов в переносе генов, что может способствовать канцерогенезу (хотя длительные наблюдения свидетельствуют о крайне низкой частоте образования опухолей) [24].

При фаготерапии необходимо также исключить попадание лизогенных штаммов в препараты терапевтических бактериофагов, поскольку при лизогенном цикле бактериальные клетки уничтожаются медленнее, чем при литическом цикле, а выживающие бактерии могут вследствие трансдукции приобрести антибиотикорезистентность [28].

Доставка к месту локализации возбудителей заболевания

Фармакокинетика бактериофагов значительно отличается от фармакокинетики других лекарственных средств. Бактериофаги с большим трудом преодолевают биологические барьеры, проникают в очаги инфекции в малых количествах, но способны быстро размножаться, тем самым увеличивая в них свое присутствие [29]. При приеме внутрь бактериофаги контактируют с агрессивной кислой средой желудка, что может привести к инактивации и снижению их титра. Кроме того, в самом очаге инфекции бактериофагам необходимо преодолеть защитные барьеры бактерий (слизь, биопленки) [17, 30]. Для предотвращения инактивации в желудке и облегчения проникновения сквозь слизистую оболочку предложены различные методы доставки бактериофагов [31]: для использования в небулайзерах при респираторных бактериальных инфекциях — изготавливают порошки, полученные путем лиофилизации или распылительной сушки; для приема внутрь — инкапсу-

лированные лекарственные формы (липосомы, трансферосомы, гидрогели, волокна, полученные с помощью электроспиннинга); для наружного применения — используют иммобилизацию с волокнами (бинты, раневые покрытия, повязки).

В Российской Федерации выпускают препараты бактериофагов для наружного (местного), перорального, ректального применения в следующих лекарственных формах: раствор для приема внутрь, местного и наружного применения; раствор для приема внутрь и ректального введения; таблетки; таблетки, покрытые кишечнорастворимой оболочкой¹¹. Тем не менее, несмотря на многолетний опыт применения бактериофагов и большое количество зарегистрированных в Российской Федерации препаратов, их фармакокинетика даже при приеме внутрь изучена не полностью. Информация о биодоступности при местном и ректальном применении также фрагментарна. Данные о фармакокинетике литических бактериофагов в составе косметических и гигиенических средств отсутствуют [20].

В России и за рубежом продолжают разрабатывать препараты бактериофагов, предназначенных для применения различными способами: аэродисперсные формы (порошки и микрокапсулы для ингаляции), суппозитории, капсулы, спреи, гели, раневые губки, препараты для интраназального и конъюнктивального применения, для дренирования, а также для внутримышечного и внутривенного введения [20]. По мнению исследователей, особое внимание должно быть уделено препаратам для внутримышечного введения: в таком случае бактериофаги медленнее высвобождаются в кровоток; соответственно, уровень стимуляции иммунной системы ниже, чем при внутривенном введении, при котором время их циркуляции в крови ограничено [20]. Для защиты бактериофагов может быть использовано специальное покрытие, скрывающее их от иммунной системы [24].

Особенности регулирования фаготерапии в различных странах

Роль Хельсинкской декларации

В большинстве стран мира фаготерапия не является официальным методом лечения.

Однако в соответствии с параграфом 37 Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации¹² в исключительных случаях допустимо применять в клинической практике вмешательства, польза которых не доказана, в качестве терапии «сострадания» при наличии информированного согласия пациента [32]. Такое «сострадательное» применение официально не зарегистрированного лекарственного средства конкретным пациентом в ряде стран стало основанием легализации применения бактериофагов для лечения людей. Накопление документально подтвержденных положительных примеров действия фаготерапии постепенно подготовило научное и общественное мнение к осознанию необходимости развития данного направления медицины.

Применение бактериофагов на основе Хельсинкской декларации в настоящее время допускается в США, Канаде, Австралии, Японии, Китае, Великобритании, Франции, Бельгии, Италии [6, 33]. Однако юридический процесс получения разрешения на применение бактериофагов длительный и сложный, а само назначение пока возможно только в тяжелых, опасных для жизни пациента ситуациях и при наличии у возбудителя множественной лекарственной резистентности.

Европейский союз

В государствах — членах ЕС применяющиеся в терапевтических целях бактериофаги имеют статус лекарственных препаратов¹³. То есть на препараты бактериофагов должны распространяться все требования, регламентирующие регистрацию и обращение лекарственных средств, включая проведение доклинических и клинических исследований в полном объеме и соответствие условий их производства правилам Надлежащей производственной практики¹⁴ [32]. Применение такого подхода значительно усложняет одобрение препаратов бактериофагов уполномоченными органами. Постоянно поднимается вопрос о необходимости разработки соответствующих руководств¹⁵. Однако на данном этапе в ЕС действует переходная практика: бактериофаги назначают индивидуально в виде магистральных (экстемпоральных) прописей [4]. То есть препарат для фаготерапии

¹¹ <https://grls.rosminzdrav.ru/>

¹² <https://www.wma.net/policies-post/wma-declaration-of-helsinki/>

¹³ Directive 2001/83/EC of the European Parliament and of the Council of 6 November 2001 on the Community code relating to medicinal products for human use.

¹⁴ ICH Q7 Good Manufacturing Practice for active pharmaceutical ingredients. CPMP/ICH/4106/00. ICH; 2000.

¹⁵ Concept paper on the establishment of a Guideline on the development and manufacture of human medicinal products specifically designed for phage therapy. EMA/CHMP/BWP/486838/2023. EMA; 2023.

создается для пациента индивидуально путем подбора коктейля бактериофагов в соответствии с установленным профилем чувствительности возбудителей.

Ни один препарат фаговой терапии для использования у человека еще не получил одобрения в соответствии с законодательством ЕС. Лишь в Словакии и Чехии разрешен к применению препарат для фаготерапии Stafal®, выпущенный в оборот до вхождения этих стран в ЕС [34].

В 2023 г. в ЕС вступило в силу разработанное ЕМА руководство по качеству, безопасности и эффективности ветеринарных лекарственных средств для фаготерапии¹⁶. Таким образом, появилась законодательная база, позволяющая отрабатывать технологию выделения, размножения и применения бактериофагов с терапевтической целью на домашних животных. В том же году Европейским агентством по лекарственным средствам (European Medicines Agency, EMA) начат процесс подготовки концептуального документа по разработке и производству лекарственных препаратов на основе бактериофагов для лечения и профилактики заболеваний у человека¹⁷, а в 2025 г. подготовлена рабочая версия этого руководства¹⁸.

В 2021 г. Европейская фармакопейная комиссия (European Pharmacopoeia Commission) поручила Рабочей группе по бактериофагам (Bacteriophages Working Party, BACT WP) разработать общую фармакопейную статью «Активные вещества и лекарственные препараты для фаготерапии, применяемые в медицине и ветеринарии» (Phage therapy active substances and medicinal products for human and veterinary use)¹⁹. В результате этой работы в 2024 г. в Европейскую фармакопею включена монография «Phage therapy medicinal products (5.31)»²⁰, в которой очень кратко обозначены требования к производству и контролю качества продуктов для фаготерапии. Фактически данный документ представляет собой заявление о соответствующем намерении: система оценки качества детально не про-

работана, и производитель должен практически самостоятельно разрабатывать ее сообразно с рисками, специфическими для пациентов конкретной группы.

Особенности регулирования фаготерапии в Польше. Первая публикация польских ученых, посвященная бактериофагам, появилась в 1923 г. Исследования возможностей фаготерапии продолжают в Польше, таким образом, уже более 100 лет. В этот период лечение пациентов было исключительно экспериментальным, коммерческие препараты не регистрировались и не производились. В 2005 г. на базе Института иммунологии и экспериментальной терапии (Hirsfeld Institute of Immunology and Experimental Therapy) создан первый в ЕС Центр фаготерапии, коллекция которого собирается с 1948 г. и в настоящее время составляет более 500 вирулентных бактериофагов [35].

Вступление Польши в ЕС усложнило проведение фаготерапии в стране, тем не менее решение было найдено. Опираясь на европейское законодательство (Хельсинкская декларация²¹, Директива ЕС 2001/83/EC²²), в Польше была создана национальная правовая база для применения бактериофагов. В частности, принят Закон о профессиях врача и стоматолога [36], который позволяет врачам назначать незарегистрированные препараты бактериофагов на основании внутренних протоколов Центра фаговой терапии. Стандартный операционный протокол «Экспериментальная фаготерапия устойчивых к антибиотикам бактериальных инфекций, включая инфекции MRSA» (Experimental phage therapy of drug-resistant bacterial infections, including MRSA infections) первым был одобрен Независимой биоэтической комиссией при Медицинском университете Вроцлава в 2005 г. [1]. В 2013 г. было разрешено использование очищенных фаговых препаратов (ранее применялись неочищенные лизаты), в 2015 г. получено разрешение на проведение фаготерапии у несовершеннолетних, в 2016 г. — одобрен протокол для введения фагов через катетер в мочевого пузырь [37].

¹⁶ Guideline on quality, safety and efficacy of veterinary medicinal products specifically designed for phage therapy. EMA/CVMP/NTWP/32862/2022. EMA; 2023.

¹⁷ Concept paper on the establishment of a Guideline on the development and manufacture of human medicinal products specifically designed for phage therapy. EMA/CHMP/BWP/486838/2023. EMA; 2023.

¹⁸ Guideline on quality aspects of phage therapy medicinal products. Draft. EMA/CHMP/BWP/1/2024. EMA; 2025.

¹⁹ Public consultation on new general chapter on phage therapy active substances and medicinal products for human and veterinary use in Pharmeuropa 35.2. <https://www.edqm.eu/en/-/public-consultation-on-new-general-chapter-on-phage-therapy-active-substances-and-medicinal-products-for-human-and-veterinary-use-in-pharmeuropa-35.2>

²⁰ Phage therapy medicinal products 5.31. European pharmacopoeia eleventh edition. Supplement 11.6.

²¹ <https://www.wma.net/policies-post/wma-declaration-of-helsinki/>

²² Directive 2001/83/EC of the European Parliament and of the Council of 6 November 2001 on the Community code relating to medicinal products for human use.

Принятые в Польше законы предоставляют возможность приготовления по запросу врача индивидуальных препаратов для конкретного пациента (*magistral preparations*) и индивидуально подобранных фаговых коктейлей, что сложно реализовать в других странах, где требуется стандартная процедура регистрации каждого коммерческого препарата [37].

Особенности регулирования фаготерапии в Бельгии. В 2009 г. бельгийские ученые и врачи с целью развития фаговой терапии в Европе создали некоммерческую организацию Phages for Human Applications Group Europe (P.H.A.G.E.)²³. Данный консорциум подготовил монографию, одобренную Управлением здравоохранения Бельгии (Federal Agency for Medicines and Health Products), в которой были обобщены методы получения и характеристики бактериофагов, пригодных для изготовления магистральных прописей [4]. С 2019 г. по решению Национального института страхования здоровья и инвалидности (National Institute for Health and Disability Insurance, NIHDI) в рамках пилотной программы в Бельгии разрешено применение бактериофагов в том случае, если несколько курсов антибиотиков разных групп не дали положительного результата. При этом каждая партия препаратов бактериофагов должна сопровождаться сертификатом анализа, выданным аккредитованной лабораторией, а сам процесс лечения должен проводиться под наблюдением врача и фармацевта [38].

США

В настоящее время в США отсутствуют детально проработанные регуляторные документы, которые бы учитывали специфику применения бактериофагов. В фармакопее США нет отдельных статей или разделов, посвященных бактериофагам и/или фаготерапии, и формально регистрация препаратов бактериофагов не отличается от регистрации других лекарственных средств. Регулированием обращения биомедицинских продуктов для фаготерапии (PTMPs) как биологических препаратов занимается Управление по обзору исследований вакцин при Центре оценки и исследований биологических препаратов (Center for Biologics Evaluation and Research, CBER) [39]. При этом систе-

ма регистрации лекарственных средств в США достаточно гибкая, включает взаимные консультации производителей и регуляторных органов (в том числе на стадии разработки) и предоставляет различные пути для одобрения препаратов, особенно инновационных [40]. Как и в ЕС, в США применение бактериофагов происходит в основном под эгидой Хельсинкской декларации. В соответствии с этим документом, FDA одобрена и применяется практика так называемого «расширенного доступа» (*expanded access*), когда для фаготерапии не требуется предварительного проведения клинических исследований [31, 41].

Накопление информации об эффективности бактериофагов способствовало открытию в 2019 г. Центра инновационного применения и терапии бактериофагами (Center for Innovative Phage Applications and Therapeutics, IPATH) при Калифорнийском университете. В том же году FDA одобрило проведение в нем первого в США клинического исследования по оценке безопасности, переносимости и эффективности экспериментальной внутривенной фаготерапии (в сочетании с антибиотиками) у 10 инфицированных *Staphylococcus aureus* пациентов с желудочковыми вспомогательными насосами, помогающими перекачивать кровь (*ventricular assist device*) [41].

К фагопрепаратам применимы общие принципы обеспечения безопасности, чистоты и качества биологических материалов, изложенные в руководстве FDA «Характеристика и квалификация клеточных субстратов и других биологических материалов, используемых при производстве вирусных вакцин по показаниям к инфекционным заболеваниям»²⁴. Для работы с культурами бактерий, используемыми при производстве бактериофагов, также применимы требования гармонизированного трехстороннего руководства (ЕС, Япония, США) ICH Q5D «Получение и установление характеристик клеточных субстратов, используемых в производстве биотехнологических/биологических препаратов»²⁵.

Российская Федерация

В Российской Федерации в 2014 г. Национальной ассоциацией специалистов по контро-

²³ <https://phagegroupeurope.eu/>

²⁴ Characterization and qualification of cell substrates and other biological materials used in the production of viral vaccines for infectious disease indications. Guidance for industry. FDA; 2010.

²⁵ ICH Q5D. Quality of biotechnological products: derivation and characterisation of cell substrates used for production of biotechnological/biological products. CPMP/ICH/294/95. ICH; 1998.

лю инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи (НП «НАСКИ»), опубликованы методические рекомендации «Рациональное применение бактериофагов в лечебной и противозидемической практике»²⁶, в которых предложены требования к организации и проведению работ, приведены методики определения чувствительности бактерий к бактериофагам, методы контроля качества и определения концентрации бактериофагов. Согласно рекомендации противозидемический режим работы должен соответствовать требованиям СанПиН²⁷.

В 2018 г. в Государственную фармакопею Российской Федерации XIV издания вошла статья ОФС.1.7.1.0002.15 «Бактериофаги»²⁸, в которой указана возможность применения в медицине бактериофагов. Препараты бактериофагов для медицинского применения, согласно определению, представляют собой «стерильные очищенные фильтраты фаголизатов соответствующих видов бактерий, освобожденные от эндо- и экзотоксинов, продуктов фаголизиса бактериальных клеток, а также их антигенных комплексов и белковых компонентов питательных сред». При этом препараты бактериофагов могут быть монокомпонентными (против одного рода или вида бактерий) и комбинированными (коктейль).

ОФС.1.7.1.0002.15 регламентирует оценку качества исходных, промежуточных и окончательных продуктов в процессе производства препаратов бактериофагов. Требуется контроль посевных культур бактериальных штаммов-продуцентов на чистоту, типичность биологических свойств, отсутствие лизогении. При подготовке маточных бактериофагов контролируют содержание фаговых частиц в 1 мл по Грациа, определяют специфическую активность по Аппельману (подлинность), стабильность результатов лизиса в течение 48 ч при температуре 37±1 °С.

К бактериофагам, в случае необходимости, также применяют требования других ОФС: такие как «Ионометрия», «Стерильность», «Микробиологическая чистота», «Аномальная токсичность», «Однородность массы дозированных лекарственных форм», «Распадаемость таблеток и капсул», «Потеря в массе при высушивании»,

«Определение воды». Упаковка и маркировка препаратов бактериофагов проводится в соответствии с требованиями ОФС «Иммунологические лекарственные препараты».

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В настоящее время фаготерапия имеет два принципиально разных направления: персонализированное применение препаратов бактериофагов, созданных для конкретного пациента, и лечение стандартизованными препаратами, разрешенными для массового применения. В США и в государствах — членах ЕС в настоящее время востребован первый путь: бактериофаги применяют персонализированно под эгидой Хельсинской декларации в исключительных тяжелых случаях при неэффективности другой антибактериальной терапии. В отдельных странах (Польша, Бельгия) внутреннее законодательство адаптировано для широкого персонального применения бактериофагов, созданы специальные центры фаготерапии, поддерживаются коллекции штаммов бактериофагов.

В России персонализированное применение бактериофагов развито в меньшей степени. В то же время зарегистрированы и применяются в рамках официальной медицины 14 стандартизованных препаратов бактериофагов. Фармакопейная статья «Бактериофаги» включена в Государственную фармакопею Российской Федерации XIV издания, разрабатываются статьи на отдельные препараты бактериофагов. В США и государствах — членах ЕС на данный момент нет одобренных регуляторными органами препаратов бактериофагов для массового терапевтического применения, возможности фаготерапии продолжают изучаться, в том числе в клинических исследованиях. В 2024 г. в Европейскую фармакопею включена монография «Phage therapy medicinal products», устанавливающая единые стандарты качества для фаговых препаратов, что может способствовать разработке и регистрации их в государствах — членах ЕС.

Внедрение стандартизованных препаратов бактериофагов осложняется быстрым развитием резистентности у возбудителей инфекций. Следствием этого является необходимость

²⁶ Рациональное применение бактериофагов в лечебной и противозидемической практике. Методические рекомендации. М.; 2022.

²⁷ СанПиН 3.3686-21 «Санитарно-эпидемиологические требования по профилактике инфекционных болезней». СанПиН 2.1.3684-21 «Санитарно-эпидемиологические требования к содержанию территорий городских и сельских поселений, к водным объектам, питьевой воде и питьевому водоснабжению, атмосферному воздуху, почвам, жилым помещениям, эксплуатации производственных, общественных помещений, организации и проведению санитарно-противозидемических (профилактических) мероприятий».

²⁸ ОФС.1.7.1.0002.15 Бактериофаги. Государственная фармакопея Российской Федерации. XIV изд. М.; 2018.

изменения состава препарата в процессе терапии для актуализации используемых штаммов бактериофагов. Однако регуляторные механизмы для обновления состава зарегистрированного препарата не разработаны нигде в мире.

Ключевыми направлениями развития фаготерапии в России являются: совершенствование

нормативной правовой базы для разработки и контроля качества стандартизованных и персонализированных препаратов бактериофагов с учетом международных инициатив, интенсификация исследований по преодолению резистентности бактерий, а также углубленные исследования долгосрочной безопасности бактериофагов.

Литература / References

1. Żaczek M, Weber-Dąbrowska B, Międzybrodzki R, et al. Phage therapy in Poland – a centennial journey to the first ethically approved treatment facility in Europe. *Front Microbiol.* 2020;11:1056. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2020.01056>
2. Faltus T. The medicinal phage-regulatory roadmap for phage therapy under EU pharmaceutical legislation. *Viruses.* 2024;16(3):443. <https://doi.org/10.3390/v16030443>
3. Verbeken G, Pirnay JP, Lavigne R, et al. Viruses that can cure, when antibiotics fail. *J Microb Biochem Technol.* 2016;(8):21–4. <https://doi.org/10.4172/1948-5948.1000257>
4. Pirnay JP, Verbeken G, Ceyssens PJ, et al. The magistral phage. *Viruses.* 2018;10(2):64. <https://doi.org/10.3390/v10020064>
5. Pirnay JP, Verbeken G. Magistral phage preparations: Is this the model for everyone? *Clin Infect Dis.* 2023;77(Suppl 5):S360–9. <https://doi.org/10.1093/cid/ciad481>
6. Gordillo Altamirano FL, Barr JJ. Phage therapy in the postantibiotic era. *Clin Microbiol Rev.* 2019;32(2):e00066-18. <https://doi.org/10.1128/CMR.00066-18>
7. Pendleton JN, Gorman SP, Gilmore BF. Clinical relevance of the ESKAPE pathogens. *Expert Rev Anti Infect Ther.* 2013;11(3):297–308. <https://doi.org/10.1586/eri.13.12>
8. Strathdee SA, Hatfull GF, Mutalik VK, Schooley RT. Phage therapy: From biological mechanisms to future directions. *Cell.* 2023;186(1):17–31. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2022.11.017>
9. Debarbieux L, Pirnay JP, Verbeken G, et al. A bacteriophage journey at the European Medicines Agency. *FEMS Microbiol Lett.* 2016;363(2):fnnv225. <https://doi.org/10.1093/femsle/fnnv225>
10. Abdelkader K, Gerstmanns H, Saafan A, et al. The preclinical and clinical progress of bacteriophages and their lytic enzymes: The parts are easier than the whole. *Viruses.* 2019;11(2):96. <https://doi.org/10.3390/v11020096>
11. Давыдов ДС, Парфенюк РЛ, Дурманова ЗВ и др. Особенности регулирования обращения лекарственных препаратов бактериофагов: международный опыт и перспективы развития. *БИОпрепараты. Профилактика, диагностика, лечение.* 2024;24(3):322–34. Davydov DS, Parfenyuk RL, Durmanova ZV, et al. Specific aspects of bacteriophage regulation: international practices and future developments. *Biological Products. Prevention, Diagnosis, Treatment.* 2024;24(3):322–34 (In Russ.). <https://doi.org/10.30895/2221-996X-2024-24-3-322-334>
12. Давыдов ДС, Парфенюк РЛ, Дурманова ЗВ и др. Особенности государственной регистрации и обеспечения качества лекарственных препаратов бактериофагов в Российской Федерации. *БИОпрепараты. Профилактика, диагностика, лечение.* 2023;23(2):181–93. Davydov DS, Parfenyuk RL, Durmanova ZV, et al. Characteristic aspects of marketing authorisation and quality assurance of bacteriophage medicinal products in the Russian Federation. *Biological Products. Prevention, Diagnosis, Treatment.* 2023;23(2):181–93 (In Russ.). <https://doi.org/10.30895/2221-996X-2023-23-2-181-193>
13. Kim MS, Kim YD, Hong SS, et al. Phage-encoded colanic acid-degrading enzyme permits lytic phage infection of a capsule-forming resistant mutant *Escherichia coli* strain. *Appl Environ Microbiol.* 2015;81(3):900–9. <https://doi.org/10.1128/AEM.02606-14>
14. Pires DP, Cleto S, Sillankorva S, et al. Genetically engineered phages: A review of advances over the last decade. *Microbiol Mol Biol Rev.* 2016;80(3):523–43. <https://doi.org/10.1128/mmr.00069-15>
15. Ghatbale P, Blanc A, Sue A, et al. Experimental phage evolution results in expanded host ranges against antibiotic resistant *Klebsiella pneumoniae* isolates. *Nat Commun.* 2025;16(1):9903. <https://doi.org/10.1038/s41467-025-66062-7>
16. Gu Liu C, Green SI, Min L, et al. Phage-antibiotic synergy is driven by a unique combination of antibacterial mechanism of action and stoichiometry. *mBio.* 2020;11(4):e01462-20. <https://doi.org/10.1128/mBio.01462-20>
17. Malika DJ, Sokolova IJ, Vinnera GK, et al. Formulation, stabilisation and encapsulation of bacteriophage for phage therapy. *Adv Colloid Interface Sci.* 2017;249:100–35. <https://doi.org/10.1016/j.cis.2017.05.014>
18. Jault P, Leclerc T, Jennes S, et al. Efficacy and tolerability of a cocktail of bacteriophages to treat burn wounds infected by *Pseudomonas aeruginosa* (PhagoBurn): A randomised, controlled, double-blind phase 1/2 trial. *Lancet.* 2019;19(1):35–45. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(18\)30482-1](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(18)30482-1)
19. Huang G, Wei Z, Wang D. What do we learn from the “PhagoBurn” project. *Burns.* 2019;45(1):260. <https://doi.org/10.1016/j.burns.2018.11.008>
20. Бахрушина ЕО, Анурова МН, Алешкин АВ и др. Современные тенденции применения и создания лекарственных препаратов бактериофагов. *Вестник Российской академии медицинских наук.* 2021;76(4):351–60. Bakhrushina EO, Anurova MN, Aleshkin AV, et al. Modern tendencies of the use and development of drugs of bacteriophages. *Annals of the Russian Academy of Medical Sciences.* 2021;76(4):351–60 (In Russ.). <https://doi.org/10.15690/vramn1380>
21. Górski A, Międzybrodzki R, Węgrzyn G, et al. Phage therapy: Current status and perspectives. *Med Res Rev.* 2020;40(1):459–63. <https://doi.org/10.1002/med.21593>
22. Liu D, Van Belleghem JD, de Vries CR, et al. The safety and toxicity of phage therapy: A review of animal and clinical studies. *Viruses.* 2021;13(7):1268. <https://doi.org/10.3390/v13071268>
23. Steele A, Stacey HJ, de Soir S, Jones JD. The safety and efficacy of phage therapy for superficial bacterial infections: A systematic review. *Antibiotics (Basel).* 2020;9(11):754. <https://doi.org/10.3390/antibiotics9110754>
24. Verbeken G, Pimay JP, Lavigne R, et al. Call for a dedicated european legal framework for bacteriophage therapy. *Arch Immunol Ther Exp (Warsz).* 2014;62(2):117–29. <https://doi.org/10.1007/s00005-014-0269-y>
25. Wu N, Chen LK, Zhu T. Phage therapy for secondary bacterial infections with COVID-19. *Curr Opin Virol.* 2022;52:9–14. <https://doi.org/10.1016/j.coviro.2021.11.001>
26. Fukaya-Shiba A, Ogata A, Kuribayashi R, et al. Regulatory considerations for developing phage therapy medicinal products for the treatment of antimicrobial resistant bacterial infections. *Front Pharmacol.* 2025;16:1713471. <https://doi.org/10.3389/fphar.2025.1713471>
27. Kasurinen J, Spruit CM, Wicklund A, et al. Screening of bacteriophage encoded toxic proteins with a next generation sequencing-based assay. *Viruses.* 2021;13(5):750. <https://doi.org/10.3390/v13050750>
28. Uyttendaele S, Chen B, Onsea J, et al. Safety and efficacy of phage therapy in difficult-to-treat infections: a systematic review. *Lancet Infect Dis.* 2022;22(8):e208–20. [https://doi.org/10.1016/s1473-3099\(21\)00612-5](https://doi.org/10.1016/s1473-3099(21)00612-5)
29. Abedon ST, Thomas-Abedon C. Phage therapy pharmacology. *Curr Pharm Biotechnol.* 2010;11(1):28–47. <https://doi.org/10.2174/138920110790725410>
30. Loh B, Gondil VS, Manohar P, et al. Encapsulation and delivery of therapeutic phages. *Appl Environ Microbiol.* 2021;87(5):e01979–20. <https://doi.org/10.1128/aem.01979-20>

31. Karn SL, Gangwar M, Kumar R, et al. Phage therapy: A revolutionary shift in the management of bacterial infections, pioneering new horizons in clinical practice, and reimagining the arsenal against microbial pathogens. *Front Med.* 2023;10:1209782. <https://doi.org/10.3389/fmed.2023.1209782>
32. Bretaudeau L, Tremblais K, Aubrit F, et al. Good Manufacturing Practice (GMP) compliance for phage therapy medicinal products. *Front Microbiol.* 2020;11:1161. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2020.01161>
33. Gorski A, Miedzybrodzki R, Weber-Dabrowska B, et al. Phage therapy: Combating infections with potential for evolving from merely a treatment for complications to targeting diseases. *Front Microbiol.* 2016;7:1515. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2016.01515>
34. Dvořáčková M, Růžička F, Benešik M, et al. Antimicrobial effect of commercial phage preparation Stafal® on biofilm and planktonic forms of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Folia Microbiol (Praha)*. 2019;64(1):121–6. <https://doi.org/10.1007/s12223-018-0622-3>
35. Miedzybrodzki R, Fortuna W, Weber-Dabrowska B, Gorski A. Phage therapy of staphylococcal infections (including MRSA) may be less expensive than antibiotic treatment. *Postepy Hig Med Dosw (Online)*. 2007;61:461–5. PMID: [17679835](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17679835/)
36. Романовский ГБ, Романовская ЕА, Дасаева АИ. Публично-правовое регулирование в сфере биомедицины в республике Польша. *Актуальные проблемы государства и права*. 2025;9(2):226–35.
- Romanovskii GB, Romanovskaya EA, Dasaeva AI. Public law regulation in the field of biomedicine in the Republic of Poland. *Current Issues of the State and Law*. 2025;9(2):226–35 (In Russ.). <https://doi.org/10.20310/2587-9340-2025-9-2-226-235>
37. Zaczek M, Górski A, Weber-Dabrowska B, et al. Thorough synthesis of phage therapy unit activity in Poland – Its history, milestones and international recognition. *Viruses*. 2022;14:1170. <https://doi.org/10.3390/v14061170>
38. Eskenazi A, Lood C, Wubbolts J, et al. Combination of pre-adapted bacteriophage therapy and antibiotics for treatment of fracture-related infection due to pandrug-resistant *Klebsiella pneumoniae*. *Nat Commun*. 2022;13(1):302. <https://doi.org/10.1038/s41467-021-27656-z>
39. Farrell AT, Goldberg KB, Pazdur R. Flexibility and innovation in the FDA's novel regulatory approval strategies for hematologic drug. *Blood*. 2017;130(11):1285–9. <https://doi.org/10.1182/blood-2017-04-742726>
40. Ландышев НН, Воронько ЯГ, Тимошина ОЮ и др. Обзор законодательства в области обращения персонализированных препаратов бактериофагов. *Вопросы вирусологии*. 2020;65(5):259–66. Landyshev NN, Voronko YaG, Timoshina OYu. A review of the regulatory framework for personalized bacteriophages registration. *Problems of Virology*. 2020;65(5):259–66 (In Russ.). <https://doi.org/10.36233/0507-4088-2020-65-5-2>
41. Voelker R. FDA approves bacteriophage trial. *JAMA*. 2019;321(7):638. <https://doi.org/10.1001/jama.2019.0510>

Вклад авторов. Все авторы подтверждают соответствие своего авторства критериям ICMJE. Наибольший вклад распределен следующим образом: Казаков Р.Е., Сереброва С.Ю., Есакова Е.Ю. — сбор и анализ данных литературы, написание текста рукописи; Журавлева М.В., Прокофьев А.Б. — дизайн исследования, анализ данных литературы, подготовка и 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. Ruslan E. Kazakov, Svetlana Yu. Serebrova, Elena Yu. Esakova, analyzed literature data and drafted the manuscript. Marina V. Zhuravleva and Alexey B. Prokofiev designed the study, processed and analyzed literature data, edited the manuscript and approved the final version for publication.

ОБ АВТОРАХ / AUTHORS

Казаков Руслан Евгеньевич, канд. биол. наук / Ruslan E. Kazakov, Cand. Sci. (Biol.)

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0802-4229>

Сереброва Светлана Юрьевна, д-р мед. наук, профессор / Svetlana Yu. Serebrova, Dr. Sci. (Med.), Professor

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7163-7119>

Есакова Елена Юрьевна, канд. фарм. наук / Elena Yu. Esakova, Cand. Sci. (Pharm.)

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1972-4386>

Журавлева Марина Владимировна, д-р мед. наук, профессор / Marina V. Zhuravleva, Dr. Sci. (Med.), Professor

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9198-8661>

Прокофьев Алексей Борисович, д-р мед. наук, профессор / Alexey B. Prokofiev, Dr. Sci. (Med.), Professor

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7024-5546>

Поступила 29.10.2025

После доработки 12.02.2026

Принята к публикации 05.03.2026

Received October 29, 2025

Revised February 12, 2026

Accepted March 5, 2026

УДК 615.06:616.857

<https://doi.org/10.30895/2312-7821-2026-14-1-101-108>

Обзор | Review



Ласмидитан — первый и единственный представитель нового класса нейроактивных антимигренозных препаратов: обзор

И.А. Мазеркина , Р.Н. Аляутдин

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

✉ Мазеркина Ирина Анатольевна mazerkina@expmed.ru

РЕЗЮМЕ

ВВЕДЕНИЕ. Ласмидитан — новый селективный агонист серотониновых рецепторов 5-HT_{1F}, одобренный Управлением по контролю за качеством продуктов питания и лекарственных средств США (FDA) в 2019 г. Купирует приступы мигрени за счет нейронального ингибирования, действует в центральной и периферической нервной системе. В отличие от триптанов (агонистов 5-HT_{1B/1D} рецепторов), основной группы препаратов для купирования тяжелых приступов мигрени, ласмидитан не оказывает сосудосуживающего действия.

ЦЕЛЬ. Оценка места в лечении мигрени представителя нового класса противомигренозных препаратов (дигитанов) ласмидитана на основании обзора особенностей механизма действия и данных по эффективности и безопасности.

ОБСУЖДЕНИЕ. Механизм действия ласмидитана при мигрени опосредован селективным воздействием на серотониновые рецепторы 5-HT_{1F} на тригемино-вазкулярном уровне и в модулирующих путях болевой сигнализации в центральной нервной системе. Эффективность ласмидитана по сравнению с плацебо была достоверно продемонстрирована в трех рандомизированных клинических исследованиях (SAMURAI, SPARTAN, CENTURION, $n=5910$). В группе, включавшей пациентов с ишемической болезнью сердца, прекращение боли отмечалось у 31,4% пациентов (100 мг) и 38,8% (200 мг) vs 21,3% при приеме плацебо, исчезновение самого неприятного симптома — у 44,2% (100 мг) и 48,7% (200 мг) vs 33,5% для плацебо. Стабильность эффекта сохранялась у 13,6% (100 мг) и 17,3% (200 мг) пациентов. Нежелательные явления имели центральный и дозозависимый характер: головокружение (14,7%), парестезии (5,7%), сонливость (5,5%), усталость (3,8%), тошнота (3,4%), мышечная слабость (1,3%), гипозестезия (1,2%); осложнения со стороны сердечно-сосудистой системы, в том числе у пациентов с ишемической болезнью сердца, не зарегистрированы. Большинство нежелательных явлений были легкими / умеренно выраженными, при длительном приеме ласмидитана частота их возникновения снижалась. Отмечены редкие случаи серотонинового синдрома в клинических исследованиях и при пострегистрационном применении. Также в течение 8 ч после приема ласмидитана снижается концентрация внимания и скорость реакции.

ВЫВОДЫ. Ласмидитан может рассматриваться в качестве альтернативы триптанам у пациентов с высоким сердечно-сосудистым риском либо при недостаточной эффективности триптанов. Следует оценивать возможность развития нежелательных явлений со стороны центральной нервной системы, учитывать вероятность нейropsychических осложнений, сопутствующую терапию и особенности профессиональной деятельности.

Ключевые слова: мигрень; лечение мигрени; ласмидитан; агонисты серотониновых 5-HT₁ рецепторов; безопасность лекарственных средств; эффективность лекарственных средств; дигитаны; триптаны; гепанты; тригемино-вазкулярная система; кальцитонин-ген-родственный пептид; антиноцицептивная регуляция; сердечно-сосудистые заболевания; нарративный обзор

© Мазеркина И.А., Аляутдин Р.Н., 2026

Издатель ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России

Для цитирования: Мазеркина И.А., Аляутдин Р.Н. Ласмидитан — первый и единственный представитель нового класса нейроактивных антимигренозных препаратов: обзор. *Безопасность и риск фармакотерапии*. 2026;14(1):101–108. <https://doi.org/10.30895/2312-7821-2026-14-1-101-108>

Финансирование. Работа выполнена в рамках государственного задания ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России № 056-00061-26-00 на проведение прикладных научных исследований (номер государственного учета НИР 124022300127-0).

Потенциальный конфликт интересов. Аляутдин Р.Н. является главным редактором журнала «Безопасность и риск фармакотерапии». Мазеркина И.А. заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Lasmiditan as the First and Only Representative of a New Class of Neuroactive Anti-Migraine Medications: A Review

Irina A. Mazerkina , Renad N. Alyautdin 

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

✉ Irina A. Mazerkina mazerkina@expmed.ru

ABSTRACT

INTRODUCTION. Lasmiditan, a new selective 5-HT_{1F} receptor agonist (approved by FDA in 2019), relieves migraine attacks via neuronal inhibition and acts in the central and peripheral nervous systems. Unlike triptans (5-HT_{1B/1D} receptor agonists), the major group of preparations used in severe migraines, lasmiditan does not cause vasoconstriction.

AIM. This study aimed to evaluate the role of lasmiditan, a representative of a new class of neuroactive anti-migraine drugs (ditans), in migraine management based on its mechanism of action as well as effectiveness and safety review.

DISCUSSION. Anti-migraine mechanism of action of lasmiditan is due to its selective effect on 5-HT_{1F} serotonin receptors at the trigeminovascular level and in central nervous system pain-modulating pathways.

Lasmiditan demonstrated efficacy superior to placebo in three randomized clinical trials (SAMURAI, SPARTAN, CENTURION, $n=5,910$). In the population of patients with high cardiovascular risk, pain relief was achieved in 31.4% patients (100 mg) and 38.8% (200 mg) compared to 21.3% in the placebo group; the most bothersome symptom was reversed in 44.2% (100 mg) and 48.7% (200 mg) compared to 33.5% in the placebo group. The sustained pain relief was maintained in 13.6% and 17.3% of patients (100 and 200 mg, respectively).

Adverse events had the central character and were dose-dependent: dizziness (14.7%), paresthesia (5.7%), somnolence (5.5%), fatigue (3.8%), nausea (3.4%), muscle weakness (1.3%), and hypoesthesia (1.2%); no patient groups (including coronary disease) showed cardiovascular complications. Most adverse events were mild to moderate, while their incidence decreased with the long-term use of lasmiditan. There were rare reports of serotonin syndrome in randomized clinical trials and post-marketing experience. Impaired alertness and response rate was also observed for 8 h after lasmiditan intake.

CONCLUSIONS. Lasmiditan may serve as an alternative to triptans in patients at high cardiovascular risk or with poor response to triptans. The potential for central nervous system adverse events should be assessed, alongside with the potential neuropsychiatric complications, concomitant therapy, and occupational factors.

Keywords: migraine disorders; migraine treatment; lasmiditan; serotonin 5-HT₁ receptor agonists; drug safety; drug efficacy; ditans; triptans; gepants; trigeminovascular system; calcitonin gene-related peptide; anti-nociceptive regulation; cardiovascular diseases; narrative review

For citation: Mazerkina I.A., Alyautdin R.N. Lasmiditan as the first and only representative of a new class of neuroactive anti-migraine medications: A review. *Safety and Risk of Pharmacotherapy*. 2026;14(1):101–108. <https://doi.org/10.30895/2312-7821-2026-14-1-101-108>

Funding. This study was conducted by the Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products as part of the applied research funded under State Assignment No. 056-00061-26-00 (R&D Registry No. 124022300127-0).

Disclosure. Renad N. Alyautdin has been an Editor-in-Chief of *Safety and Risk of Pharmacotherapy*. Irina A. Mazerkina declares no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Мигрень — хроническое нейроваскулярное заболевание с наследственной предрасположенностью, проявляющееся приступами пульсирующей односторонней головной боли продолжительностью 4–72 ч, которая сопровождается повышенной чувствительностью к свету, звуку, тошнотой и/или рвотой. Для купирования тяжелых приступов мигрени у взрослых рекомендованы селективные агонисты серотониновых рецепторов 5HT₁ (триптаны): суматриптан, элетриптан, золмитриптан и ризатриптан¹. Однако применение этих препаратов, имеющих относительно благоприятный профиль эффективности, ограничено в связи с сосудосуживающим действием вследствие влияния на серотониновые рецепторы, включая 5-HT_{1D} и 5-HT_{1B}. Это может привести к нестабильности артериального давления и другим нежелательным эффектам со стороны сердечно-сосудистой системы².

Ласмидитан, новый препарат для купирования мигренозной головной боли, был одобрен Управлением по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных средств США (Food and Drug Administration, FDA) в октябре 2019 года³ и Европейской комиссией в августе 2021 года⁴. Ласмидитан является высоко селективным агонистом рецепторов 5-HT_{1F} и купирует приступы мигрени за счет нейронального ингибирования, не оказывая сосудосуживающего действия. Селективность ласмидитана к рецепторам 5-HT_{1F} и способность купирования приступов мигрени путем нейронального ингибирования послужили основанием для создания нового класса препаратов: дитаны, нейроактивные противомигренозные препараты (neurally-acting anti-migraine medications, NAAMAs)⁵. В Российской Федерации препараты данного класса в настоящее время не зарегистрированы, и представляется актуальным обзор и оценка данных об эффективности и безопасности противомигренозного препарата с новым механизмом действия.

Цель работы — оценка места ласмидитана в лечении мигрени на основании особенностей

механизма действия и обзора данных по эффективности и безопасности.

Поиск литературы проводили в международных базах данных ScienceDirect, Wiley Online Library, PubMed, eLIBRARY.RU и поисковой системе Google Scholar по запросам: мигрень / migraine; лечение мигрени / migraine treatment; ласмидитан / lasmiditan; механизм действия ласмидитана / lasmiditan mechanism of action; безопасность ласмидитана / lasmiditan safety; эффективность ласмидитана / lasmiditan efficacy; дитаны/ditans; триптаны/triptans; геранты / gerants; тригемино-васкулярная система / trigeminovascular system; кальцитонин-ген-родственный пептид / calcitonin gene-related peptide; антиноцицептивная регуляция / antinociceptive regulation. Использованы релевантные клинические руководства и рекомендации, данные регуляторных органов Европейского союза и США, полнотекстовые статьи на русском и английском языках, содержащие результаты клинических исследований, систематических обзоров и метаанализов за период до 30.12.2025.

ОСНОВНАЯ ЧАСТЬ

Патофизиология мигрени

В настоящее время патофизиология мигрени изучена не полностью. Основными патогенетическими механизмами мигрени считаются периваскулярное нейrogenное воспаление сосудов мозга, в первую очередь твердой мозговой оболочки, и активация тригемино-васкулярной системы. В развитии этих процессов одну из ключевых ролей отводят кальцитонин-ген-родственному пептиду (КГРП) — нейропептиду, который высвобождается в синапсах активированных нейронов и участвует в болевой сигнализации при мигренозном приступе. КГРП обладает выраженным вазодилатирующим эффектом и, высвобождаясь в периферической нервной системе, может расширять менингеальные артерии. КГРП также активирует сигнальные каскады, при которых образуется оксид азота (NO) и выделяются глутамат и простагландины

¹ Мигрень. Клинические рекомендации. Минздрав России; 2024.

² <https://grls.rosminzdrav.ru/>

³ <https://www.drugs.com/history/reyvow.html>

⁴ <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/reyvow#authorisation-details>

⁵ <https://go.drugbank.com/drugs/DB11732>

из стенок артерий [1–5]. При мигрени происходит активация периферических ноцицепторов твердой мозговой оболочки, которые посылают сигналы в тройничный ганглий и далее в центральную нервную систему (ЦНС): в хвостатое ядро тройничного нерва в продолговатом мозге, затем в таламус и гипоталамус и восходящие сигналы к различным зонам коры (слуховым, зрительным, двигательным) [1–3].

Одним из модуляторов, снижающих болевую сигнализацию, является серотонин. Было показано, что большинство рецепторов тригемино-васкулярной системы, участвующих в патофизиологии мигрени являются серотонинергическими — 5-HT_{1B}, 5-HT_{1D} и 5-HT_{1F}. Серотонин, активируя рецепторы 5-HT₁, подавляет высвобождение нейротрансмиттеров и нейропептидов и таким образом ингибирует их локальную активность и нисходящую болевую сигнализацию. Нарушение этого регулирующего механизма при мигрени приводит к развитию характерной боли [6, 7].

Особенности механизма действия противомигренозных препаратов

Триптаны, селективные агонисты серотониновых рецепторов 5-HT_{1B/1D}, являются целевыми препаратами для лечения мигрени. Изначально триптаны разрабатывались как средства, сужающие сосуды твердой мозговой оболочки, поскольку основным механизмом развития мигренозных болей считалось их расширение. Однако в дальнейшем было показано, что механизм действия триптанов также связан с блокированием высвобождения КГРП и, возможно, других нейропептидов афферентных тригеминальных волокон [8]. Вследствие низкой липофильности большинство триптанов не проникает через гематоэнцефалический барьер (ГЭБ); тем не менее более липофильные триптаны 2 поколения не оказывают центрального действия, что связывают с их взаимодействием с эффлюксными транспортерами ГЭБ [9]. Поэтому их эффективность лимитирована процессом в периферической нервной системе, то есть началом развития мигренозного приступа, до стадии развития сенситизации ЦНС (около 1 ч после возникновения головной боли). Ограничением применения триптанов является их вазоконстрикторное действие, обусловленное влиянием на рецепторы 5-HT_{1B} [10]. В связи с этим триптаны противопо-

казаны пациентам с сердечно-сосудистым и цереброваскулярным рисками [11].

К другим группам целевых препаратов для лечения мигрени относятся антагонисты КГРП гепанты [12] и моноклональные антитела к КГРП [13].

Ласмидитан является высокоселективным агонистом рецепторов 5-HT_{1F}. Его сродство к рецепторам 5-HT_{1F} превышает сродство к рецепторам 5-HT_{1B/1D} более чем в 470 раз [14], препарат не обладает вазоконстриктивным действием [15], имеет высокую липофильность и проникает через ГЭБ [14, 15]. Противомигренозное действие ласмидитана осуществляется путем ингибирования болевых путей как в ЦНС, так и в периферической нервной системе. Ингибирование осуществляется за счет снижения высвобождения КГРП и глутамата, тем самым ослабляется их локальная активность и возбуждение нейронов [16]. Также есть данные *in vitro* о возможной роли дисфункции митохондрий в патогенезе мигрени [17] и улучшении митохондриального биогенеза при воздействии агонистов рецепторов 5-HT_{1F} [18], что, возможно, указывает на еще один механизм лечебного действия ласмидитана.

Эффективность ласмидитана

При оценке противомигренозной эффективности препаратов используют стандартные конечные точки: прекращение боли и наиболее неприятного симптома (тошнота, фото- и фонофобия) в течение 2 ч после приема препарата, ослабление боли в течение 2 ч (от сильной до умеренной или от умеренной до слабой) и стабильность прекращения боли (отсутствие рецидива в течение 24 ч) [19].

Эффективность ласмидитана изучали в трех рандомизированных плацебо-контролируемых двойных слепых исследованиях ($n=5910$). В двух исследованиях (SAMURAI⁶ и SPARTAN⁷) оценивали эффективность и безопасность ласмидитана во время приступа мигрени. В исследовании SPARTAN были включены пациенты с ишемической болезнью сердца, клинически значимой аритмией и неконтролируемой гипертензией: у 78,3% пациентов помимо мигрени имелся один или более сердечно-сосудистый риск. Конечными точками эффективности были относительное количество пациентов, у которых произошло улучшение через 2 ч после приема препарата:

⁶ <https://clinicaltrials.gov/study/NCT02439320>

⁷ <https://clinicaltrials.gov/study/NCT02605174>

прекращение боли, исчезновение самого неприятного симптома, ослабление боли.

Эффективность достоверно продемонстрировали все исследуемые дозы ласмидитана (50, 100, 200 мг). Наибольший эффект отмечался в группе пациентов с ишемической болезнью сердца (исследование SPARTAN, $n=1089$): прекращение боли у 31,4% пациентов (100 мг) и 38,8% (200 мг) vs 21,3% при приеме плацебо; исчезновение самого неприятного симптома — у 44,2% (100 мг) и 48,7% (200 мг) по сравнению с 33,5% для плацебо; и ослабление боли у 59,7% (100 мг) и 60,7% (200 мг) по сравнению с 44,9% для плацебо⁸ [20, 21].

В плацебо-контролируемом двойном слепом рандомизированном исследовании CENTURION ($n=1471$; NCT03670810) оценивалась эффективность ласмидитана (100, 200 мг) при остром мигренозном приступе и стабильность эффекта при повторном применении при 4 приступах (выборка пациентов, которым назначено лечение, intent-to-treat). Достоверно отмечалось исчезновение боли через 2 ч у 25,8% пациентов (100 мг) и 29,3% (200 мг) vs 8,4% пациентов, получавших плацебо. Эффект сохранялся в течение 24 ч у 13,6% пациентов (100 мг) и 17,3% (200 мг) vs 4,3% для плацебо. Исчезновение боли через 2 ч после приема в ≥ 2 из 3 приступов отмечалось у 14,4% (100 мг) и 24,4% (200 мг) пациентов, принимавших ласмидитан и у 4,3% для плацебо [21, 22].

На эффективность ласмидитана не влияло наличие у пациентов недостаточного ответа на предшествующее лечение триптанами [21–23], противопоказаний к применению триптанов [21, 23], получение превентивной анимигренозной терапии [24]. Эффективность ласмидитана была сопоставима у пациентов с различной этнической принадлежностью [25].

Безопасность ласмидитана

В клинических исследованиях ласмидитана SAMURAI и SPARTAN не было случаев летального исхода. Основные нежелательные явления (НЯ) ассоциированы с влиянием ласмидитана на ЦНС вследствие хорошего проникновения через ГЭБ и имели дозозависимый характер. Наиболее частым НЯ было головокружение, зарегистрированное у 8,6% пациентов, получавших препарат в дозе 50 мг, и у 17,2% для 200 мг, среднее значение по общей выборке — 14,7%. Другие частые НЯ (среднее значение по всей выборке):

парестезии (5,7%), сонливость (5,5%), усталость (3,8%) тошнота (3,4%), мышечная слабость (1,3%), гипестезия (1,2%). Большинство НЯ, возникших при лечении ласмидитаном, были легкими или умеренно выраженными и проходили самостоятельно [26], а при длительном приеме препарата отмечалось снижение частоты НЯ [27].

При пострегистрационном применении согласно данным Системы сообщений о нежелательных явлениях FDA (Adverse Event Reporting System, FAERS) были выявлены новые сигналы, характерные для отдельных субгрупп пациентов: парестезия для женщин и головокружение для мужчин. Также отмечена высокая вероятность развития НЯ у пожилых пациентов при приеме препарата в высоких дозах [28]. Анализ базы данных фармаконадзора ВОЗ (VigiBase) выявил для ласмидитана сигналы неврологического и психиатрического классов, из которых самыми сильными были вялость (седация), серотониновый синдром, эйфорическое настроение и аутокопия [29]. Прицельный анализ обобщенных данных пациентов из клинических исследований ($n=6004$) и пациентов, получавших ласмидитан при пострегистрационном применении ($n=13\,400$), выявил редкие случаи развития серотонинового синдрома [30].

Оценка влияния ласмидитана на способность управления транспортным средством, проводившаяся у добровольцев ($n=158$) на симуляторе с определением стандартного отклонения боковой позиции (standard deviation of lateral position, SDLP), показала нарушения качества вождения, возникающие через 1,5 ч и проходящие через 8 ч после приема препарата [31]. На основании этих данных в инструкции по медицинскому применению ласмидитана указано, что в течение 8 ч после приема препарата не рекомендуется выполнение работ, требующих повышенного внимания, даже если пациенты субъективно чувствуют себя хорошо.

Сравнение ласмидитана с другими противомигренозными препаратами

Исследований, напрямую сравнивающих эффективность и безопасность ласмидитана и других современных препаратов для лечения мигрени, не проводилось. В литературе имеется значительное количество систематических обзоров и не прямых сетевых метаанализов, сравнивающих эффективность и безопасность

⁸ <https://clinicaltrials.gov/study/NCT02605174?tab=results>

ласмидитана с агонистами 5HT₁-рецепторов триптанами и антагонистами КГРП гепантами.

Эффективность. Согласно метаанализам, по эффективности ласмидитан уступал большей части триптанов, в частности элетриптану, ризатриптану, суматриптану и золмитриптану [32, 33]. В выборке пациенток с менструальной мигренью не отмечалось значимых различий эффективности ласмидитана и различных триптанов (алмотриптан, фроватриптан, ризатриптан, суматриптан, золмитриптан) в прекращении боли через 2 ч, при этом показано преимущество ласмидитана в плане устойчивого прекращения боли в течение 24 ч [34].

Данные метаанализов сравнения ласмидитана с гепантами противоречивы: большинство результатов указывает на большую эффективность высокой дозы ласмидитана (200 мг) по сравнению с римегепантом и уброгепантом [35–37], в то же время при применении низкой дозы ласмидитана (50 мг) статистически значимых различий показателей эффективности с римегепантом и уброгепантом не отмечено [38].

Безопасность. Большинство метаанализов показало, что применение ласмидитана было ассоциировано с самым высоким риском развития НЯ по сравнению с другими противомигренозными препаратами [32, 35, 37, 39]. Исключением явились результаты сравнения ласмидитана с различными триптанами при менструальной мигрени: наибольшая вероятность НЯ отмечена при применении ризатриптана [34]. Наименьшее количество НЯ зарегистрировано у антагонистов КГРП [32, 35, 37].

Сравнительный анализ диспропорциональности сигналов базы данных VigiBase [29] показал, что при пострегистрационном применении у ласмидитана выявлены сигналы о нежелательных реакциях только в двух системно-органных классах: неврологическом и психиатрическом. Всего зарегистрировано 22 сигнала о нежелательных реакциях, возникших при приеме ласмидитана, из них 19 были аналогичны сигналам, полученными при приеме триптанов. Также был подтвержден риск сердечно-сосудистых заболеваний при приеме триптанов. На основании данных анализа сделан вывод, что ласмидитан является относительно безопасной альтернативой для лечения мигрени в случаях, когда риск сердечно-сосудистых осложнений превышает риск нервно-психических нарушений [29].

Комбинированное применение. В клиническом исследовании ласмидитана CENTURION сопутствующий прием триптанов не повышал частоты

НЯ [27]. В небольшом проведенном в Японии исследовании пациентам ($n=20$) при приступах мигрени в случае слабого эффекта триптана (золмитриптан, ризатриптан, элетриптан) через 1 ч дополнительно назначалось 50 мг ласмидитана. Значимое ослабление боли отмечалось в 80% случаев. У 63% пациентов, принявших дополнительно ласмидитан, наблюдались НЯ, большинство из которых были легкими и непродолжительными [40].

Следует отметить, что рандомизированные исследования ласмидитана проводились в отобранных популяциях взрослых пациентов с мигренью и ограниченным набором коморбидной патологии, что снижает возможность прямого переноса их результатов на пациентов старших возрастных групп и пациентов с выраженной сопутствующей соматической патологией. Непрямые сравнительные данные сетевых метаанализов следует интерпретировать с осторожностью из-за неоднородности дизайна включенных исследований, используемых доз, конечных точек и характеристик популяций. Настоящий обзор носит нарративный характер и не включает формализованную оценку риска систематических ошибок и количественный синтез результатов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Новый класс противомигренозных препаратов и его единственный в настоящее время представитель ласмидитан показал эффективность при лечении острых приступов мигрени при сравнении с плацебо. Проникновение ласмидитана через ГЭБ и избирательное действие на рецепторы 5-HT_{1F} позволяет нивелировать основной риск применения препаратов класса триптанов — повышение артериального давления и вероятность развития сердечно-сосудистых осложнений.

Эффективность ласмидитана не была связана с клиническим ответом на предшествующее лечение триптанами, что позволяет использовать его у пациентов с недостаточным ответом на триптаны. Небольшой опыт применения ласмидитана в комбинации с триптанами показал также эффективность дополнительного приема ласмидитана при недостаточном ответе на триптаны.

При назначении ласмидитана следует оценивать возможность развития НЯ со стороны ЦНС (головокружение, парестезии, сонливость, усталость, слабость, гипозестезия), сопутствующую терапию и особенности профессиональной деятельности. НЯ, как правило, имеют легкий харак-

тер, проходят самостоятельно, а при длительном применении ласмидитана их частота снижается. Пожилой возраст и высокая доза препарата также повышают вероятность развития НЯ.

Поскольку сообщалось о редких случаях развития серотонинового синдрома у пациентов, получавших ласмидитан, требуется повышенная осторожность при одновременном приеме серотонинергических препаратов (селективные ингибиторы обратного захвата серотонина/серотонина-норэпинефрина, ингибиторы моноаминоксидазы, трициклические антидепрессанты). Поскольку в течение 8 ч после приема ласмидитана снижется концентрация внимания и скорости

реакции, пациентам необходимо соблюдать осторожность при видах деятельности, требующих повышенного внимания, в частности, запрещено управлять транспортными средствами.

Ласмидитан, представитель нового класса противомигренозных препаратов центрального действия, является альтернативой лечению триптанами при наличии у пациентов риска сердечно-сосудистых осложнений. Препарат также может быть эффективным при недостаточном ответе на предшествующий прием триптанов. Перспективным представляется комбинирование ласмидитана с другими противомигренозными препаратами.

Литература / References

- Goadsby PJ, Holland PR, Martins-Oliveira M, et al. Pathophysiology of migraine: A disorder of sensory processing. *Physiol Rev*. 2017;97(2):553–622. <https://doi.org/10.1152/physrev.00034.2015>
- Iyengar S, Johnson KW, Ossipov MH, Aurora SK. CGRP and the trigeminal system in migraine. *Headache*. 2019;59(5):659–81. <https://doi.org/10.1111/head.13529>
- Chen ST, Wu JW. A new era for migraine: The role of calcitonin gene-related peptide in the trigeminovascular system. *Prog Brain Res*. 2020;255:123–42. <https://doi.org/10.1016/bs.pbr.2020.05.012>
- Романенко АВ, Мурзо ВВ, Поповская КА и др. Роль кальцитонин-ген-родственного пептида в патофизиологии мигрени. *Российский журнал боли*. 2024;22(2):56–67. <https://doi.org/10.17116/pain20242202156>
- Edvinsson L. The trigeminovascular pathway: Role of CGRP and CGRP receptors in migraine. *Headache*. 2017;57(Suppl 2):47–55. <https://doi.org/10.1111/head.13081>
- Овсянников ВГ, Бойченко АЕ, Алексеев ВВ и др. Антиноцицептивная система. Эндогенные механизмы обезболивания. *Патологическая физиология и экспериментальная терапия*. 2019;63(4):130–6. <https://doi.org/10.1038/s41582-018-0003-1>
- Ovsyannikov VG, Boychenko AE, Alekseev VV, et al. The antinociceptive system. Endogenous mechanisms of pain control. *Pathological Physiology and Experimental Therapy*. 2019;63(4):130–6 (In Russ.). <https://doi.org/10.25557/0031-2991.2019.04.130-136>
- De Felice M, Ossipov MH. Cortical and subcortical modulation of pain. *Pain Manag*. 2016;6(2):111–20. <https://doi.org/10.2217/pmt.15.63>
- Edvinsson L, Haanes KA, Warfvinge K, Krause DN. CGRP as the target of new migraine therapies – successful translation from bench to clinic. *Nat Rev Neurol*. 2018;14(6):338–50. <https://doi.org/10.1038/s41582-018-0003-1>
- Rubio-Beltrán E, Labastida-Ramírez A, Villalón CM, Maassen-VanDenBrink A. Is selective 5-HT_{1F} receptor agonism an entity apart from that of the triptans in antimigraine therapy? *Pharmacol Ther*. 2018;186:88–97. <https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2018.01.005>
- Benemei S, Cortese F, Labastida-Ramírez A, et al. Triptans and CGRP blockade – impact on the cranial vasculature. *J Headache Pain*. 2017;18(1):103. <https://doi.org/10.1186/s10194-017-0811-5>
- de Vries T, Villalón CM, MaassenVanDenBrink A. Pharmacological treatment of migraine: CGRP and 5-HT beyond the triptans. *Pharmacol Ther*. 2020;211:107528. <https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2020.107528>
- Jakubowska B, Sowa-Kućma M. Gepants: Targeting the CGRP pathway for migraine relief. *Front Pharmacol*. 2025;16:1708226. <https://doi.org/10.3389/fphar.2025.1708226>
- Cohen F, Yuan H, DePoy EM, Silberstein SD. The arrival of anti-CGRP monoclonal antibodies in migraine. *Neurotherapeutics*. 2022;19(3):92230. <https://doi.org/10.1007/s13311-022-01230-x>
- Nelson DL, Phebus LA, Johnson KW, et al. Preclinical pharmacological profile of the selective 5-HT_{1F} receptor agonist lasmiditan. *Cephalalgia*. 2010;30(10):1159–1169. <https://doi.org/10.1177/0333102410370873>
- Nelson DL, Phebus LA, Johnson KW, et al. Preclinical pharmacological profile of the selective 5-HT_{1F} receptor agonist lasmiditan. *Cephalalgia*. 2010;30(10):1159–69. <https://doi.org/10.1177/0333102410370873>
- Vila-Pueyo M. Targeted 5-HT_{1F} therapies for migraine. *Neurotherapeutics*. 2018;15(2):291–303. <https://doi.org/10.1007/s13311-018-0615-6>
- Sparaco M, Feleppa M, Lipton RB, et al. Mitochondrial dysfunction and migraine: Evidence and hypotheses. *Cephalalgia*. 2006;26(4):361–72. <https://doi.org/10.1111/j.1468-2982.2005.01059.x>
- Dupre TV, Jenkins DP, Muise-Helmericks RC, Schnellmann RG. The 5-hydroxytryptamine receptor 1F stimulates mitochondrial biogenesis and angiogenesis in endothelial cells. *Biochem Pharmacol*. 2019;169:113644. <https://doi.org/10.1016/j.bcp.2019.113644>
- Diener HC, Tassorelli C, Dodick DW, et al. Guidelines of the International Headache Society for controlled trials of acute treatment of migraine attacks in adults: Fourth edition. *Cephalalgia*. 2019;39(6):687–710. <https://doi.org/10.1177/0333102419828967>
- Knievel K, Buchanan AS, Lombard L, et al. Lasmiditan for the acute treatment of migraine: Subgroup analyses by prior response to triptans. *Cephalalgia*. 2020;40(1):19–27. <https://doi.org/10.1177/0333102419889350>
- Krege JH, Lipton RB, Baygani SK, et al. Lasmiditan for patients with migraine and contraindications to triptans: A post hoc analysis. *Pain Ther*. 2022;11(2):701–12. <https://doi.org/10.1007/s40122-022-00388-8>
- Ashina M, Reuter U, Smith T, et al. Randomized, controlled trial of lasmiditan over four migraine attacks: Findings from the CENTURION study. *Cephalalgia*. 2021;41(3):294–304. <https://doi.org/10.1177/0333102421989232>
- Reuter U, Krege JH, Lombard L, et al. Lasmiditan efficacy in the acute treatment of migraine was independent of prior response to triptans: Findings from the CENTURION study. *Cephalalgia*. 2022;42(1):20–30. <https://doi.org/10.1177/03331024211048507>
- Loo LS, Ailani J, Schim J, et al. Efficacy and safety of lasmiditan in patients using concomitant migraine preventive medications: findings from SAMURAI and SPARTAN, two randomized phase 3 trials. *J Headache Pain*. 2019;20(1):84. <https://doi.org/10.1186/s10194-019-1032-x>
- Charleston L 4th, Savage-Edwards B, Bragg SM, et al. Migraine history and response to lasmiditan across racial and ethnic groups. *Curr Med Res Opin*. 2022;38(5):721–30. <https://doi.org/10.1080/03007995.2022.2057152>
- Krege JH, Rizzoli PB, Liffick E, et al. Safety findings from Phase

- 3 lasmiditan studies for acute treatment of migraine: Results from SAMURAI and SPARTAN. *Cephalalgia*. 2019;39(8):957–66. <https://doi.org/10.1177/0333102419855080>
27. Komori M, Ozeki A, Tanji Y, et al. Long-term treatment with lasmiditan in patients with migraine: Post hoc analysis of treatment patterns and outcomes from the open-label extension of the CENTURION randomized trial. *J Headache Pain*. 2024;25(1):43. <https://doi.org/10.1186/s10194-024-01745-y>
28. Wan X, Zhang S, Jiang C, Zhang H. Safety profile of lasmiditan: a retrospective post-marketing pharmacovigilance study based on the real-world data of FAERS database. *Expert Opin Drug Saf*. 2025;24(5):607–17. <https://doi.org/10.1080/14740338.2024.2371382>
29. Merino D, Gérard AO, Van Obberghen EK, et al. The neuropsychiatric safety profile of lasmiditan: A comparative disproportionality analysis with triptans. *Neurotherapeutics*. 2023;20(5):1305–15. <https://doi.org/10.1007/s13311-023-01404-1>
30. Blumenfeld A, Tepper SJ, Khanna R, et al. Serotonin syndrome in the acute treatment landscape of migraine: The lasmiditan experience. *Front Neurol*. 2023;14:1291102. <https://doi.org/10.3389/fneur.2023.1291102>
31. Pearlman EM, Wilbraham D, Dennehy EB, et al. Effects of lasmiditan on simulated driving performance: Results of two randomized, blinded, crossover studies with placebo and active controls. *Hum Psychopharmacol*. 2020;35(5):e2732. <https://doi.org/10.1002/hup.2732>
32. Yang C, Liang C, Chang C, et al. Comparison of new pharmacologic agents with triptans for treatment of migraine: A systematic review and meta-analysis. *JAMA Netw Open*. 2021;4(10):e2128544. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2021.28544>
33. Karlsson WK, Ostinelli EG, Zhuang ZA, et al. Comparative effects of drug interventions for the acute management of migraine episodes in adults: Systematic review and network meta-analysis. *BMJ*. 2024;386:e080107. <https://doi.org/10.1136/bmj-2024-080107>
34. Song Z, Guo Y, Gu J, Yang C, et al. Lasmiditan and different triptans in menstrual migraine: A bayesian network meta-analysis. *Pain Ther*. 2025;14(2):639–53. <https://doi.org/10.1007/s40122-025-00705-x>
35. Puledda F, Younis S, Huessler E-M, et al. Efficacy, safety and indirect comparisons of lasmiditan, rimegepant, and ubrogepant for the acute treatment of migraine: A systematic review and network meta-analysis of the literature. *Cephalalgia*. 2023;43(3):3331024231151419. <https://doi.org/10.1177/03331024231151419>
36. Laohapiboolrattana W, Jansem P, Anukoolwittaya P, et al. Efficacy of lasmiditan, rimegepant and ubrogepant for acute treatment of migraine in triptan insufficient responders: Systematic review and network meta-analysis. *J Headache Pain*. 2024;25(1):194. <https://doi.org/10.1186/s10194-024-01904-1>
37. Johnston K, Popoff E, Deighton A, et al. Comparative efficacy and safety of rimegepant, ubrogepant, and lasmiditan for acute treatment of migraine: A network meta-analysis. *Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res*. 2022;22(1):155–66. <https://doi.org/10.1080/14737167.2021.1945444>
38. Polavieja P, Belger M, Venkata SK, et al. Relative efficacy of lasmiditan versus rimegepant and ubrogepant as acute treatments for migraine: Network meta-analysis findings. *J Headache Pain*. 2022;23(1):76. <https://doi.org/10.1186/s10194-022-01440-w>
39. Deng X, Zhou L, Liang C, et al. Comparison of effectiveness and safety of lasmiditan and CGRP-antagonists for the acute treatment of migraine in adults: Systematic review and network meta-analysis of randomised trials. *J Headache Pain*. 2024;25(1):16. <https://doi.org/10.1186/s10194-024-01723-4>
40. Shibata Y, Sato H, Sato A, Harada Y. Efficacy of lasmiditan as a secondary treatment for migraine attacks after unsuccessful treatment with a triptan. *Neurol Int*. 2024;16(3):643–52. <https://doi.org/10.3390/neurolint16030048>

Вклад авторов. Все авторы подтверждают соответствие своего авторства критериям ICMJE. Наибольший вклад распределен следующим образом: Мазеркина И.А. — работа с источниками литературы, написание текста рукописи, формулировка выводов; Аляутдин Р.Н. — концепция работы, формулировка 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. Irina A. Mazerkina worked with literature sources, drafted the manuscript, and formulated the conclusions. Renad N. Alyautdin conceptualized the study, formulated the conclusions, and approved the final version of the manuscript for publication.

ОБ АВТОРАХ / AUTHORS

Мазеркина Ирина Анатольевна, канд. мед. наук / **Irina A. Mazerkina**, Cand. Sci. (Med.)

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

Аляутдин Ренад Николаевич, д-р мед. наук, профессор / **Renad N. Alyautdin**, Dr. Sci. (Med.), Professor

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

Поступила 30.12.2025

После доработки 12.02.2026

Принята к публикации 05.03.2026

Received December 30, 2025

Revised February 12, 2026

Accepted March 5, 2026

УДК 616.238:615.03

<https://doi.org/10.30895/2312-7821-2026-14-1-109-120>

Обзор | Review



Хроническая обструктивная болезнь легких: экономическое бремя в России и других европейских странах (обзор)

Г.С. Розанова^{1,2,✉}, Г.И. Завиткевич², Р.А. Бонцевич¹⁻⁴, М.Л. Максимов^{4,5}

¹ Пушинский филиал федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Российский биотехнологический университет (РОСБИОТЕХ)», пр-т Науки, д. 3, г. Пушкино, Московская область, 142290, Российская Федерация

² Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Марийский государственный университет», пл. Ленина, д. 1, г. Йошкар-Ола, 424000, Республика Марий Эл, Российская Федерация

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

⁴ Казанская государственная медицинская академия — филиал федерального государственного бюджетного образовательного учреждения дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации, ул. Бутлерова, д. 36, г. Казань, 420012, Республика Татарстан, Российская Федерация

⁵ 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

✉ Розанова Галина Сергеевна rozanovags@mail.ru; msec_marsu@marsu.ru

РЕЗЮМЕ

ВВЕДЕНИЕ. Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) — одна из ведущих причин смертности и значительных экономических потерь для системы здравоохранения. В Европе наблюдается тенденция к снижению заболеваемости, тогда как в России в 2022–2023 гг. она возросла на 5%, а экономическое бремя увеличилось с 0,20 до 0,34% ВВП. Для поиска путей снижения финансовой нагрузки на систему здравоохранения Российской Федерации необходим сравнительный анализ лучших международных и российских практик.

ЦЕЛЬ. Выявление и экономическое обоснование наиболее эффективных направлений для снижения финансовой нагрузки при ведении пациентов с ХОБЛ в Российской Федерации.

ОБСУЖДЕНИЕ. Выявлены ключевые различия между Российской Федерацией и странами Европейского союза в эпидемиологии и структуре затрат на ХОБЛ. В Европе (2001–2019 гг.) заболеваемость снизилась среди мужчин (–9,7%), но выросла среди женщин (+4,3%) в связи с увеличением распространенности табакокурения. В России заболеваемость продолжает расти (+5%), а смертность остается высокой (26% в общей структуре). В европейских странах основные прямые затраты приходятся на госпитализацию (35–64%) и лекарственную терапию (~25%), а доля косвенных расходов достигает 61–83%. В России структура затрат иная: доля косвенных затрат составляет 92,6%, и среди прямых затрат 76,1% приходится на лекарственное обеспечение и лишь 18,7% — на стационарное лечение. Эффективными мерами по снижению экономического бремени ХОБЛ являются: отказ от курения (снижает риск обострений на 39,7%; отношение рисков (HR) 0,65 при воздержании >10 лет), вакцинопрофилактика (снижает количество госпитализаций на 50%, а отказ

© Розанова Г.С., Завиткевич Г.И., Бонцевич Р.А., Максимов М.Л., 2026

Издатель ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России

от нее увеличивает уровень летальности в 162 раза), современная фармакотерапия (тройная терапия (антихолинергические препараты длительного действия + β_2 -агонисты длительного действия + ингаляционные глюкокортикостероиды) снижает частоту обострений на 24% и смертность на 49%) и легочная реабилитация (отношение шансов (OR) повторных госпитализаций 0,44), охват которой в России крайне низок (~10%).

ВЫВОДЫ. Для снижения экономического бремени ХОБЛ в Российской Федерации необходимо расширить охват профилактическими мероприятиями (антитабачные программы, вакцинация), развивать программы легочной реабилитации с использованием цифровых технологий, внедрять современные схемы фармакотерапии и повышать квалификацию врачей через систему непрерывного медицинского образования.

Ключевые слова: ХОБЛ; фармакоэкономика; экономический обзор; анализ стоимости болезни; экономический ущерб; затраты системы здравоохранения; прямые затраты; косвенные затраты

Для цитирования: Розанова Г.С., Завиткевич Г.И., Бонцевич Р.А., Максимов М.Л. Хроническая обструктивная болезнь легких: экономическое бремя в России и других европейских странах (обзор). *Безопасность и риск фармакотерапии*. 2026;14(1):109–120. <https://doi.org/10.30895/2312-7821-2026-14-1-109-120>

Финансирование. Работа выполнена без спонсорской поддержки.

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

Chronic Obstructive Pulmonary Disease: Economic Burden in Russia and European Countries (Review)

Galina S. Rozanova^{1,2,✉} , Georgy I. Zavitkevich² , Roman A. Bontsevich¹⁻⁴ , Maxim L. Maximov^{4,5} 

¹ Branch campus of the Russian Biotechnological University (ROSBIOTECH),
3 Nauki Ave, Pushchino, Moscow region 142290, Russian Federation

² Mari State University,
1 Lenin Sq., Yoshkar-Ola 424000, Republic of Mari El, Russian Federation

³ Belgorod State National Research University,
85 Pobeda St., Belgorod 308015, Russian Federation

⁴ Kazan State Medical Academy, Branch Campus of the Russian Medical Academy
of Continuous Professional Education,
36 Butlerov St., Kazan 420012, Russian Federation

⁵ Russian Medical Academy of Continuous Professional Education,
2/1/1 Barrikadnaya St., Moscow 125993, Russian Federation

✉ Galina S. Rozanova rozanovags@mail.ru; msec_marsu@marsu.ru

ABSTRACT

INTRODUCTION. Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) is a leading cause of death and significant economic losses for the healthcare system. While there is a trend towards decreasing COPD incidence in Europe, Russia saw the incidence increase by 5%, and the economic burden rose from 0.20% to 0.34% of GDP in 2022–2023. International and nationwide best practices necessitate a further analysis to identify the ways of reducing financial burden on the Russian healthcare system.

AIM. This study aimed to identify and evaluate feasibility for the most effective ways to reduce the financial burden when managing COPD patients in the Russian Federation.

DISCUSSION. Key differences in COPD epidemiology and cost structure were identified between Russia and EU countries. In the European Union (2001–2019), COPD incidence decreased among men (–9.7%) and increased among women (+4.3%) due to higher smoking rates. In Russia, the incidence continued to grow (+5%), while the mortality remained high (26% of the total death causes). In the EU, main direct costs were attributed to inpatient care (35–64%) and drug therapy (–25%), while the share of indirect costs reached 61–83%. Russian cost

structure differed: the share of indirect costs was 92.6%, while among the direct costs, 76.1% was attributed to medicines supply, and only 18.7% covered inpatient care.

Effective burden reduction included: smoking cessation (reduced exacerbation risk by 39.7%; hazard ratio 0.65 for abstinence >10 years); prophylactic vaccinations (reduced hospitalizations by 50%, while vaccine refusal increased mortality 162-fold); modern pharmacotherapy (triple therapy: long-acting anticholinergic agents + long-acting beta2-agonists + inhaled glucocorticoids, reduced exacerbation frequency by 24% and mortality by 49%), and pulmonary rehabilitation (OR for hospital readmissions 0.44) still presented poorly in Russia (~10%).

CONCLUSIONS. To reduce COPD economic burden in the Russian Federation, it is necessary to increase the coverage with preventive measures (tobacco control programs, immunization), develop pulmonary rehabilitation programs using digital technologies, implement modern pharmacotherapy regimens, and improve physicians' expertise via continuing medical education.

Keywords: COPD; pharmacoeconomics; economic review; cost-of-illness analysis; economic loss; health care costs; direct costs; indirect costs

For citation: Rozanova G.S., Zavitkevich G.I., Bontsevich R.A., Maximov M.L. Chronic obstructive pulmonary disease: Economic burden in Russia and European Countries (Review). *Safety and Risk of Pharmacotherapy*. 2026;14(1):109–120. <https://doi.org/10.30895/2312-7821-2026-14-1-109-120>

Funding. The study was performed without external funding.

Disclosure. Maxim L. Maximov 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

Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ), согласно определению Глобальной стратегии диагностики, лечения и профилактики ХОБЛ (Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease, GOLD)¹, – гетерогенное состояние легких, характеризующееся хроническими респираторными симптомами (одышка, кашель, отхождение мокроты) и обострениями из-за поражения дыхательных путей (бронхит, бронхиолит) и/или альвеол (эмфизема), которые вызывают персистирующее, часто прогрессирующее ограничение воздушного потока [1, 2]. Это заболевание является третьей по распространенности причиной смерти в мире [1] и первой – среди заболеваний органов дыхания в России (47% случаев смерти от всех респираторных причин)².

ХОБЛ формирует значительное глобальное экономическое бремя, включающее прямые расходы (госпитализация, лекарственная терапия) и не прямые потери, обусловленные утратой трудоспособности, инвалидизацией и преждевременной смертностью [1, 2]. В странах Европейского союза (ЕС) прямые расходы на респираторные заболевания составляют около 6% годового бюджета здравоохранения, при этом на ХОБЛ приходится 56% (около €38,6 млрд) от общей суммы [3]. В России совокупный экономический ущерб

от ХОБЛ в системе здравоохранения и обществе в целом прогнозировался в 2022 г. на уровне 428,5 млрд рублей (0,34% валового внутреннего продукта), из которых 5,3% (22,6 млрд рублей) составляют прямые затраты [4].

Анализ международного и российского опыта лечения и профилактики ХОБЛ с изучением структуры экономических затрат и результатов исследований необходим для поиска способов снижения финансовой нагрузки на систему здравоохранения Российской Федерации.

Цель работы – выявление и экономическое обоснование наиболее эффективных направлений для снижения финансовой нагрузки при ведении пациентов с хронической обструктивной болезнью легких в Российской Федерации.

Поиск информации проводили в базах данных Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ)³, MEDLINE, Clinical Key, eLIBRARY.RU, КиберЛенинка с 2010 г. по август 2025 г. В исследование включали полнотекстовые публикации на русском и английском языках по оценке затрат на терапию ХОБЛ и стратегиям их оптимизации. Ключевые слова для поиска: ХОБЛ/COPD, хроническая обструктивная болезнь легких / chronic obstructive pulmonary disease, Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease, вакцинопрофилактика / vaccination, фармако-

¹ Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. <https://goldcopd.org/>

² Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ). ВОЗ; 2024. [https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/chronic-obstructive-pulmonary-disease-\(copd\)](https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/chronic-obstructive-pulmonary-disease-(copd))

³ Number of cases of chronic obstructive pulmonary disease. <https://gateway.euro.who.int/en/indicators/hfa-404-2511-number-of-cases-of-chronic-obstructive-pulmonary-disease/#id=19390>

экономика / pharmaco-economics, экономический обзор / economic review, экономический ущерб / economic damage, прямые затраты / direct costs, косвенные затраты / indirect costs, бремя болезни / disease burden. Дополнительно проведен ручной поиск релевантных источников в журналах открытого доступа.

ОСНОВНАЯ ЧАСТЬ

Статистика заболеваемости и смертности

Данные ВОЗ⁴ показывают вариабельность заболеваемости ХОБЛ: в целом в ЕС по данным на 2023 г. отмечено снижение, за исключением отдельных стран (например, Германия, Румыния). В метаанализе 42 исследований за 2016–2022 гг. (339 548 участников) глобальная распространенность ХОБЛ составила 12,64% (95% доверительный интервал (ДИ): 10,75–14,65%): 15,47% (12,22–19,02%) у мужчин и 8,79% (6,94–10,82%) у женщин, в Европе в среднем — 13,09% (8,32–18,76%) [5]. Более ранний метаанализ 60 исследований (2004–2015 гг., 127 598 участников) оценил глобальную распространенность ХОБЛ в 12,16% (95% ДИ: 10,91–13,40%): 15,70% (13,80–18,59%) у мужчин и 9,93% (8,73–11,13%) у женщин, в ЕС соответствующие показатели составили 13,29% (11,22–15,35%), 18,03% (15,66–20,39%) и 11,06% (9,23–12,89%) соответственно [6].

Согласно результатам наблюдательного исследования базы данных Глобального бремени болезней (Global Burden of Disease database) в Европе (ЕС и Великобритания) в 2001–2019 гг. распространенность ХОБЛ среди женщин выросла на 4,3% (до 6,16%), тогда как среди мужчин снизилась на 9,7% (до 9,23%) [7]. Эта динамика связана с ростом распространенности курения среди женщин. Женщины более восприимчивы к развитию ХОБЛ при равной экспозиции табака и поллютантов. У них чаще отмечаются одышка, тревога, депрессия, остеопороз и аденокарцинома легкого, но реже — сердечно-сосудистые заболевания. Качество жизни женщин ухудшается сильнее, чем мужчин (опросник Saint George's Respiratory Questionnaire, 50,6 vs 45,4 балла; уровень значимости $p < 0,02$), а обострения чаще приводят к госпитализации (относительный риск (relative risk, RR) от 1,5, 95% ДИ: 1,2–2,1, до 3,6, 95% ДИ: 1,4–9,0). При этом

смертность в краткосрочной перспективе у женщин ниже [8]. В целом в 2001–2019 гг. в Европе наблюдалось снижение смертности от ХОБЛ на 10,4% среди женщин и на 27,5% среди мужчин [7]. Эти данные показывают важность гендерного аспекта в ведении пациента, выборе тактики лечения и прогнозах.

В Европейском регионе ВОЗ хронические респираторные заболевания являются шестой по значимости причиной смерти, и ежегодно от них умирает около 400 тыс. человек, из них более 300 тыс. (78,6%) смертей приходится на ХОБЛ⁵.

В России ХОБЛ диагностирована у 2,4–11,0 млн человек, прирост заболеваемости за 2022–2023 гг. составил 5%. В общей структуре смертности на данное заболевание приходится 26%, при этом до 80% пациентов с ХОБЛ умирают от респираторных причин, 0,5–27,0% — от опухолей легких⁶. Средняя 5-летняя выживаемость пациентов после первого обострения составляет 40% [8]. Смертность от ХОБЛ в России составляет 19–20 случаев на 100 тыс. населения [9].

Экономические затраты

Экономическое бремя ХОБЛ возрастает при тяжелом течении, частых обострениях (≥ 3 в год), коморбидности и поздней диагностике. Прогрессирование от GOLD I до GOLD IV увеличивает затраты в 3 раза, а сопутствующая патология (например, сердечно-сосудистая) — на 20–30%. У 76% пациентов диагноз устанавливается на стадиях GOLD III–IV, что ограничивает возможности раннего контроля и повышает финансовую нагрузку [1].

Согласно прогнозам, глобальные расходы на ХОБЛ за 2020–2050 гг. составят 4,3 трлн долл. США (в ценах 2017 г.) или около 0,111% мирового ВВП [10].

Европейский союз

Прямые затраты. Согласно систематическому обзору исследований 2010–2019 гг. A.U. Rehman и соавт., наибольшие расходы на одного пациента с ХОБЛ в год зафиксированы в Норвегии (€10701), Дании (€9580) и Германии (€7847), наименьшие — в Испании (€1715), Сербии (€2047) и Греции (€2896). В структуре затрат госпитализация составляет 35–64%, достигая максимума в Норвегии (€6291) и Дании (€6162).

⁴ Там же.

⁵ Chronic respiratory diseases and health equity by 2050: a spotlight on chronic obstructive pulmonary disease and asthma in the WHO European Region. Copenhagen: WHO Regional Office for Europe; 2025.

⁶ Хроническая обструктивная болезнь легких. Клинические рекомендации. Минздрав России; 2024.

С ростом тяжести ХОБЛ (GOLD I→IV) средняя стоимость госпитализации увеличивается с €1316 до €8472. На лекарственную терапию приходится ~25% расходов (макс. €2765 в Норвегии, мин. €466 в Греции). Стоимость амбулаторного лечения варьирует от €1601 (Норвегия) до €54 (Сербия) [11].

Непрямые расходы. Ущерб от потери трудоспособности составляет от €5735 (Германия) до €998 (Греция). Затраты, связанные с досрочным выходом на пенсию, максимальны в Германии (€19031) и Дании (€15722). В Италии, Нидерландах и Великобритании доля косвенных расходов достигает 61–83% [11].

Российская Федерация

Экономические потери от ХОБЛ в России в 2022 г. достигли 428,5 млрд руб. (0,34% ВВП) [4], что в 1,7 раза превысило показатель 2016 г. (0,2% ВВП) [12].

Прямые затраты. Прямые медицинские затраты на ХОБЛ в России в 2022 г. составляли 22,6 млрд руб. (5,3% от общих затрат) и распределялись следующим образом: 76,1% — лекарственная терапия, 18,7% — стационарное лечение, 4,6% — амбулаторное лечение, 0,6% — экстренная медицинская помощь. Еще 8,9 млрд руб (2,1% от общих затрат) приходится на выплаты пособий по временной нетрудоспособности (92,3%) и инвалидности (7,7%) [4]. На льготное лекарственное обеспечение пациентов с ХОБЛ ежегодно направляется свыше 14,9 млрд руб., что составляет около 45% от общего объема закупок для пациентов с бронхообструктивными заболеваниями [13].

Непрямые расходы. В России около 84 тыс. пациентов с ХОБЛ имеют инвалидность⁷. Потеря трудоспособности коррелирует со стадией заболевания: I стадия — 36,7%, II — 46,7%, III — 73,3%, IV — 66,7%. Средний показатель нетрудоспособности по всем стадиям составляет 55,8% [14]. Средний возраст диагностики ХОБЛ 50–60 лет⁸, при этом доля непрямых затрат зависит от ранней диагностики и эффективности мер, направленных на профилактику инвалидизации и реабилитацию пациентов.

В 2022 г. непрямые расходы в России составили 397 млрд руб. (92,6%), в том числе: 93% —

в связи с преждевременной смертью, 5,6% — в связи с временной нетрудоспособностью, 1,4% — в связи с инвалидностью [4].

Таким образом, структура затрат на лечение ХОБЛ в Российской Федерации и европейских странах различна. В Российской Федерации доля непрямых затрат существенно превышает аналогичный показатель в странах Европы. По данным А.Г. Малявина и соавт. (2019) обеспечение всех пациентов с ХОБЛ базисной терапией может снизить частоту среднетяжелых обострений на 14,7%, тяжелых — на 31,2%, сократив расходы на стационарную помощь на 28,7% (65 млрд руб.) [15].

ХОБЛ формирует высокое экономическое бремя. Для снижения финансовой нагрузки на систему здравоохранения и улучшения качества жизни пациентов необходима разработка и внедрение более эффективных стратегий лечения и профилактики заболевания.

Методы снижения затрат

Профилактика

Ключевая задача — профилактика обострений ХОБЛ, затраты на госпитализацию при которых являются основной статьёй прямых расходов [1]. Кроме того, частые обострения утяжеляют течение болезни, приводя к дальнейшему сокращению интервалов между ними и ухудшению прогноза [16]. Основными направлениями профилактики являются предупреждение развития и прогрессирования ХОБЛ, обучение пациентов и врачей, внедрение современных терапевтических стратегий с использованием эффективных лекарственных средств.

Отказ от курения. Курение является ведущим этиологическим фактором ХОБЛ [2]. Согласно данным Евростата (2019 г.), в ЕС 18,4% населения в возрасте ≥15 лет были ежедневными курильщиками: 22,3% мужчин (диапазон по странам 5,9–37,6%) и 14,8% женщин (6,8–20,7%). Наименьшая распространенность отмечена в группе ≥75 лет (мужчины — 5,4%, женщины — 3,4%), максимальная — среди мужчин 45–54 лет в Болгарии (48,3%)⁹.

В России в 2022 г. доля курящих составляла 20,1% населения старше 15 лет (мужчины —

⁷ Необходимость формирования государственной политики в сфере диагностики и лечения ХОБЛ как фактора уменьшения продолжительности жизни и роста смертности в России. Круглый стол № 35 XV Всероссийского конгресса пациентов, 28.11.2024. https://congress-vsp.ru/xv/meropriyatiya-kongressa/ks_35

⁸ Хроническая обструктивная болезнь легких. Клинические рекомендации. Минздрав России; 2024.

⁹ Tobacco consumption statistics. https://ec.europa.eu/eurostat/statistics-explained/index.php?title=Tobacco_consumption_statistics

36,4%, женщины — 6,6%), что ниже показателей 2020 г. (21,9%) и 2018 г. (22%)¹⁰. Реализуемые антитабачные меры (акцизы, запреты, информационные кампании) имеют ограниченную эффективность из-за недостаточного охвата и контроля [17].

Отказ от курения достоверно снижает риск обострений ХОБЛ. У бывших курильщиков ($n=15\,904$) по сравнению с курящими ($n=80\,67$) были ниже риск обострения (HR 0,78, 95% ДИ: 0,75–0,87) [18], количество обострений (0,38 vs 0,60) и дней госпитализации (0,39 vs 1,00) на одного пациента [19]. Курение повышало риск обострений на 39,7% (95% ДИ: 23,8–55,6%): частота обострений у курящих ($n=166$) составила 71,8 vs 32,1% у некурящих [20].

Степень снижения риска обострений зависит от длительности отказа от курения. При воздержании <1 года риск остается близким к исходному (HR 1,04, 95% ДИ: 0,87–1,26), тогда как при отказе от курения >10 лет HR снижается до 0,65 (95% ДИ: 0,58–0,74) с выраженным линейным трендом ($p<0,001$) [18]. Это подтверждает важность долгосрочного прекращения курения, которое также замедляет прогрессирование ХОБЛ и повышает выживаемость даже при тяжелых формах.

Таким образом, отказ от курения — ключевая мера для улучшения состояния пациентов с ХОБЛ [21]. Антитабачные программы способствуют снижению риска развития заболевания, частоты обострений и экономической нагрузки на систему здравоохранения.

Вакцинопрофилактика

Респираторные инфекции вызывают >50% обострений ХОБЛ, из которых до 60% имеют бактериальную (преимущественно *Streptococcus pneumoniae*), до 30% — вирусную и до 10% — атипичную бактериальную этиологию [22]. Они являются основной причиной обращений и госпитализаций при ХОБЛ [23, 24], что определяет важность вакцинопрофилактики, особенно у пациентов ≥65 лет (грипп, пневмококковая инфекция, COVID-19)¹¹ [2, 25].

Вакцинация против гриппа снижает риск обострений, госпитализаций и амбулаторных обращений при ХОБЛ. Результаты исследований показали снижение риска обострений (отношение шансов (odds ratio, OR) 0,46–2,11) [26, 27]

и частоты госпитализаций (на 50%) [27]. Мета-анализ 11 исследований подтвердил снижение частоты обострений (средняя разница (mean difference, MD) –0,37; $p<0,01$) [28]. Эффективность в предотвращении госпитализаций может достигать 90,8% [29]. В Европе (2020–2021 гг.) охват вакцинацией среди лиц ≥65 лет с хроническими заболеваниями превышал 70% при целевом показателе 75%¹².

Пациенты с ХОБЛ имеют в 8–10 раз более высокий риск пневмококковой пневмонии [30]. Вакцинация против пневмококка снижает летальность и количество обострений [31–34]. Десятилетний анализ ($n=362$) показал у привитых более низкую летальность (27 vs 47%, $p<0,05$), снижение количества обострений за год в 6,5 раза и госпитализаций в 3,6 раза. Другие исследования также подтверждают значительное снижение частоты госпитализаций по поводу пневмонии у вакцинированных [33]. Комбинированная вакцинация (пневмококк, гемофильная инфекция типа b, грипп) в российском исследовании ($n=130$) уменьшила число обострений ХОБЛ за год в 3,7 раза ($p<0,001$) [34]. За 5 лет пневмококковой вакцинации популяционный атрибутивный риск обострения ХОБЛ снизился с 19 до 5% [35].

Отказ от вакцинации против гриппа и пневмококковой инфекции повышает летальность у пациентов с ХОБЛ в 162 раза (95% ДИ: 37,24–704,67, $p<0,001$) [36]. По данным опросов, проведенных Р.А. Бонцевич и соавт. [37, 38], более 90% российских врачей ($n=899$) рекомендовали пациентам с ХОБЛ вакцинопрофилактику гриппа и пневмококковой инфекции. На практике рекомендации по вакцинопрофилактике выполняются реже. Ретроспективный анализ медицинских карт пациентов с обострением ХОБЛ ($n=423$) показал, что вакцинация была рекомендована менее чем в 20% случаев [39].

Вакцинация против COVID-19 снижает частоту обращений (HR 0,46, 95% ДИ: 0,46–0,47) и госпитализаций (HR 0,24, 95% ДИ: 0,24–0,25) у пациентов с ХОБЛ [26, 40]. Однако соотношение пользы и рисков этой вакцинации при ХОБЛ недостаточно изучены.

Вакцинопрофилактика позволяет существенно сократить число госпитализаций и связанные с этим расходы на лечение обострений и пневмо-

¹⁰ Российский статистический ежегодник 2024. М.: Росстат; 2024.

¹¹ Хроническая обструктивная болезнь легких. Клинические рекомендации. Минздрав России; 2024.

¹² European Centre for Disease Prevention and Control. Seasonal influenza vaccination recommendations and coverage rates in EU/EEA Member States — An overview of vaccination recommendations for 2020–21 and coverage rates for the 2018–19 to 2020–21 influenza seasons. Stockholm: ECDC; 2023.

ний при ХОБЛ. Экономический эффект в России может достигать 83% на одного пациента [41].

Легочная реабилитация

Легочная реабилитация — комплекс мер (физические тренировки, образование, нутритивная и психологическая поддержка), направленный на улучшение физического и психологического состояния пациентов с ХОБЛ. [42, 43]. Основу составляют высокоинтенсивные аэробные тренировки (3–5 раз в неделю, 20–60 мин), силовые упражнения и ежедневная тренировка дыхательных мышц [42–44]. Тренировки улучшают функцию легких, качество жизни [45, 46], физическую работоспособность (прирост в тесте 6-минутной ходьбы: +62 м, 95% ДИ: 38–86), снижают риск повторных госпитализаций (OR 0,44, 95% ДИ: 0,21–0,91), не влияя значимо на смертность (OR 0,68, 95% ДИ: 0,28–1,67) [47]. Это также способствует снижению экономических затрат на лечение ХОБЛ.

В реальной практике рекомендации по физической активности и дыхательной гимнастике получают лишь около 10% пациентов, что ограничивает эффективность терапии [39]. Успех легочной реабилитации зависит от приверженности пациентов, вовлеченности медицинского персонала и возможностей получения дополнительного финансирования. Современное развитие легочной реабилитации связано с внедрением цифровых технологий, телемедицины и новых устройств [48].

Повышение эффективности лечения ХОБЛ

Терапия стабильной ХОБЛ направлена на контроль симптомов и профилактику обострений. Основа терапии стабильной ХОБЛ — применение длительно действующих бронходилататоров: антихолинэргических препаратов длительного действия (ДДАХ) и β_2 -агонистов длительного действия (ДДБА) [2]. По данным Кокрейновских обзоров, значительно снижало частоту обострений ХОБЛ применение как ДДБА (7 исследований, $n=3804$; OR 0,73, 95% ДИ: 0,56–0,95, GRADE (Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation): средний) [49], так и ДДАХ (21 исследование, $n=22\,852$; OR 0,85, 95% ДИ: 0,72–1,00, GRADE: средний) [50]. Назначение комбинации умеклидиний/вилантерол также снижало частоту обострений (3 исследования, $n=1127$, OR 0,53, 95% ДИ: 0,36–0,78, GRADE: средний) [51]. Двойная бронходилатация

ДДАХ/ДДБА обладает потенциалом в лечении ХОБЛ благодаря комбинированному воздействию на рецепторы бронхов [52, 53].

Пациентам с тяжелой ХОБЛ, высоким риском обострений (≥ 2 в год и/или 1 госпитализация) и эозинофилией (≥ 300 кл/мкл) рекомендуется включение ингаляционных глюкокортикостероидов (ИГКС) в состав двойной (ДДБА/ИГКС) или тройной терапии (ДДАХ/ДДБА/ИГКС). При этом содержание эозинофилов ≥ 300 клеток/мкл является предиктором эффективности ИГКС¹³ [2, 53]. В сравнительных исследованиях TRIBUTE, IMPACT и ETHOS длительностью 52 нед. эффективность тройной терапии значительно превосходила двойную терапию ИГКС/ДДБА или ДДАХ/ДДБА по снижению риска обострений ХОБЛ и смертности [54–58].

При сравнении комбинаций ДДАХ/ДДБА/ИГКС (беклометазона дипропионат / формотерола фумарат / гликопирроний, средний возраст пациентов $64,4 \pm 7,7$ года) и ДДАХ/ДДБА (индакатерол, гликопирроний, $64,5 \pm 7,7$ года) в исследовании TRIBUTE (187 центров, 17 стран, $n=1532$) наблюдалось снижение количества умеренных и тяжелых обострений для ДДАХ/ДДБА/ИГКС (на 15,2%, соотношение частот (rate ratio, RR) 0,848, 95% ДИ: 0,723–0,995, $p=0,043$) [55]. В исследовании IMPACT (37 стран, $n=10\,355$, средний возраст $65,3 \pm 8,3$ года) комбинация ДДАХ/ДДБА/ИГКС (флутиказона фуроат / умеклидиний / вилантерол) оказалась на 15% эффективнее (RR 0,85, 95% ДИ: 0,80–0,90, $p<0,001$) ДДБА/ИГКС (флутиказона фуроат / вилантерол) при сравнении числа умеренных и тяжелых обострений и на 25% (RR 0,75, 95% ДИ 0,70–0,81, $p<0,001$) — ДДАХ/ДДБА (умеклидиний/вилантерол), на 34% эффективнее предотвращала госпитализации, чем ДДАХ/ДДБА (RR 0,66; 95% ДИ: 0,56–0,78, $p<0,001$) [56]. Также в группе ДДАХ/ДДБА/ИГКС наблюдалось снижение смертности на 28% по сравнению с ДДАХ/ДДБА (HR для смерти 0,72 (95% ДИ: 0,53–0,99, $p=0,042$)) [54].

Тройная комбинация была более эффективна по сравнению с двойными и в исследовании ETHOS (26 стран, $n=8509$, средний возраст $64,7 \pm 7,6$ года): частота умеренных и тяжелых обострений в группе ДДАХ/ДДБА/ИГКС (будесонид / гликопирролат / формотерола фумарат, 320 мкг будесонида) была на 24% ниже, чем в группе ДДАХ/ДДБА (гликопирролат / формотерола фумарат) (RR 0,76, 95% ДИ: 0,69–0,83, $p<0,001$), и на 13% ниже, чем при применении

¹³ Хроническая обструктивная болезнь легких. Клинические рекомендации. Минздрав России; 2024.

ИГКС/ДДБА (будесонид / формотерол фумарат) (RR 0,87, 95% ДИ: 0,79–0,95, $p=0,003$); при тройной терапии с 160 мкг будесонида показатели составили 25% (RR 0,75, 95% ДИ: 0,69–0,83, $p<0,001$) и 14% (RR 0,86, 95% ДИ: 0,79–0,95, $p=0,002$) соответственно [57]. Тройная терапия с 320 мкг будесонида также снижала смертность на 49% эффективнее, чем ДДАХ/ДДБА (HR 0,51, 95% ДИ: 0,33–0,80, $p=0,0035$) [58].

Внедрение качественной базисной терапии для всех пациентов с ХОБЛ в Российской Федерации, согласно моделированию, способно снизить число госпитализаций на 31,2% и общие расходы на лечение обострений на 28,7% при увеличении прямых затрат на лекарства на 9,8% [15]. Объем госзакупок ингаляционных препаратов для лечения ХОБЛ и бронхиальной астмы в 2024 г. вырос на 17% в натуральном и на 24% в денежном выражении по сравнению с 2023 г. [13], что свидетельствует о росте внимания к лекарственному обеспечению пациентов.

Современная фармакотерапия ХОБЛ улучшает качество жизни и прогноз, снижает частоту обострений и госпитализаций, демонстрируя экономическую эффективность.

Повышение уровня знаний врачей

Результаты исследований демонстрируют низкую приверженность врачей современным рекомендациям по ведению ХОБЛ. В исследовании MISTRAL ($n=1489$) лишь 57,8% пациентов изначально получали терапию в соответствии с GOLD. Приверженность была выше у пациентов с частыми обострениями (≥ 2 в год) – 77,1 vs 46,7% в группе с редкими обострениями ($p<0,001$) – и снижалась в течение 24 мес. наблюдения [59]. Французское исследование ($n=250$) показало соблюдение рекомендаций Франкоязычного общества пульмонологии (Société de Pneumologie de Langue Française) в 73,2% случаев [60].

Российское исследование ASCO выявило недостаточный уровень знаний этиопатогенеза, принципов диагностики и лечения ХОБЛ у врачей и студентов. Средний уровень полноты ответов на вопрос составил 63,3% на этапе ASCO-II (11 центров, $n=421$) [37] и 63,3% на этапе ASCO-III (11 центров, $n=478$). В исследовании ASCO-III средний уровень полноты ответов на вопрос по разделу «Этиопатогенез» составил 73,5% (95% ДИ: 71,7–75,3%), а по разделу «Фармакотерапия» – 56,1% (95% ДИ: 53,8–58,3%) [38, 61]. Ретроспективный анализ карт пациентов с ХОБЛ показал многочисленные отклонения от клинических рекомендаций, включая отсутствие

базисной терапии, нерациональное применение антибиотиков и глюкокортикостероидов как при госпитализации, так и в амбулаторных условиях. Назначенная ингаляционная терапия соответствовала рекомендациям менее чем в 50% случаев. Во всех историях болезни отсутствовали отметки об обучении пациентов технике ингаляции [39]. Проблема несоблюдения клинических рекомендаций актуальна не только в России и ЕС, но и в других странах [62, 63].

Для повышения уровня знаний врачей целесообразно проведение кросс-секционных исследований уровня знаний и компетенций врачей в реальной практике (real-world knowledge, RWK) и вовлечение в систему непрерывного медицинского образования с качественными образовательными программами [64]. Такой подход, как показало анкетирование, повышал уровень знаний по ХОБЛ на 25,1% ($p<0,001$). Аналогичная положительная и статистически значимая динамика была зафиксирована в проектах по бронхиальной астме и антимикробной терапии [65, 66].

Ключевыми мерами для снижения экономического бремени ХОБЛ, согласно данным литературы [15, 21, 28], являются: 1) вакцинопрофилактика (снижение госпитализаций на 50%); 2) отказ от курения (снижение риска обострений на 39,7%); 3) адекватная базисная терапия (снижение госпитализаций на 28,7%); 4) профильное обучение врачей.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведенный анализ выявил различия в структуре экономических затрат на ХОБЛ между Россией и странами Европы. Для снижения бремени болезни при сохранении эффективности лечения необходим комплексный подход. Ключевыми доказанными мерами являются: вакцинопрофилактика (грипп, пневмококковая инфекция, COVID-19), отказ от курения, обеспечение всех пациентов современной базисной терапией в соответствии с клиническими рекомендациями и активное вовлечение в программы легочной реабилитации. Для повышения качества медицинской помощи необходимо вовлечение врачей в профильные программы непрерывного медицинского образования.

Таким образом, основным направлением для оптимизации затрат является внедрение комплексной стратегии профилактики и лечения ХОБЛ, что позволит снизить частоту обострений, сократить число госпитализаций и снизить экономическую нагрузку на систему здравоохранения Российской Федерации.

Литература / References

1. Venkatesan P. GOLD COPD report: 2025 update. *Lancet Respir Med*. 2025;13(1):e7–e8. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(24\)00413-2](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(24)00413-2)
2. Gutiérrez Villegas C, Paz-Zulueta M, Herrero-Montes M, et al. Cost analysis of chronic obstructive pulmonary disease (COPD): A systematic review. *Health Econ Rev*. 2021;11(1):31. <https://doi.org/10.1186/s13561-021-00329-9>
3. Levine S, Marciniuk D, Aglan A, et al. *The global impact of respiratory disease*. 3rd ed. FIRS; 2021. https://firsnet.org/wp-content/uploads/2025/01/FIRS_Master_09202021.pdf
4. Драпкина ОМ, Концевая АВ, Муканеева ДК и др. Прогноз социально-экономического бремени хронической обструктивной болезни легких в Российской Федерации в 2022 году. *Пульмонология*. 2022;32(4):507–16. Drapkina OM, Kontsevaya AV, Mukaneeva DK, et al. Forecast of the socioeconomic burden of COPD in the Russian Federation in 2022. *PULMONOLOGIYA*. 2022;32(4):507–16 (In Russ.). <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2022-32-4-507-516>
5. Al Wachami N, Guennouni M, Iderdar Y, et al. Estimating the global prevalence of chronic obstructive pulmonary disease (COPD): A systematic review and meta-analysis. *BMC Public Health*. 2024;24(1):297. <https://doi.org/10.1186/s12889-024-17686-9>
6. Varmaghani M, Dehghani M, Heidari E, et al. Global prevalence of chronic obstructive pulmonary disease: Systematic review and meta-analysis. *East Mediterr Health J*. 2019;25(1):47–57. <https://doi.org/10.26719/emhj.18.014>
7. Marshall DC, Al Omari O, Goodall R, et al. Trends in prevalence, mortality, and disability-adjusted life-years relating to chronic obstructive pulmonary disease in Europe: An observational study of the global burden of disease database, 2001–2019. *BMC Pulm Med*. 2022;22(1):289. <https://doi.org/10.1186/s12890-022-02074-z>
8. Zysman M, Raherison-Semjen C. Women's COPD. *Front Med (Lausanne)*. 2022;8:600107. <https://doi.org/10.3389/fmed.2021.600107>
9. Авдеев СН, Никитина ЛЮ, Мерзоева ЗМ и др. Реалии и перспективы организации пульмонологической помощи пациентам с хронической обструктивной болезнью легких в Российской Федерации. *РМЖ*. 2024;(1):2–6. Avdeev SN, Nikitina LYu, Merzhoeva ZM. Reality and prospects of the pulmonological care for patients with chronic obstructive pulmonary disease in the Russian Federation. *RMJ*. 2024;(1):2–6 (In Russ.). EDN: HULVXY
10. Chen S, Kuhn M, Prettnner K, et al. The global economic burden of chronic obstructive pulmonary disease for 204 countries and territories in 2020–50: A health-augmented macroeconomic modelling study. *Lancet Glob Health*. 2023;11(8):e1183–93. [https://doi.org/10.1016/S2214-109X\(23\)00217-6](https://doi.org/10.1016/S2214-109X(23)00217-6)
11. Rehman AU, Hassali MAA, Muhammad SA, et al. The economic burden of chronic obstructive pulmonary disease (COPD) in Europe: Results from a systematic review of the literature. *Eur J Health Econ*. 2020;21(2):181–94. <https://doi.org/10.1007/s10198-019-01119-1>
12. Концевая АВ, Муканеева ДК, Баланова ЮА и др. Экономический ущерб от болезней органов дыхания и хронической обструктивной болезни легких в Российской Федерации в 2016 году. *Пульмонология*. 2019;29(2):159–66. Kontsevaya AV, Mukaneyeva DK, Balanova YuA, et al. Economic burden of respiratory diseases and chronic obstructive pulmonary disease in Russian Federation, 2016. *PULMONOLOGIYA*. 2019;29(2):159–66 (In Russ.). <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2019-29-2-159-166>
13. Розанова ГС, Жамборова ИВ, Бонцевич РА. Ретроспективный анализ государственных закупок для пациентов с социально-значимыми бронхообструктивными заболеваниями. *Марийский медицинский форум — 2025*. Сборник трудов научно-практической конференции. Йошкар-Ола; 2025. С. 97–100. Rozanova GS, Zhamborova IV, Bontsevich RA. Retrospective analysis of public procurement for patients with socially significant bronchial obstructive diseases. *Mariy El Medical Forum — 2025*. Proceedings of the scientific and practical conference. Yoshkar-Ola; 2025. P. 97–100 (In Russ.). EDN: GLUVYD
14. Лицкевич ЛВ, Смычек ВБ, Кравцова СН. Особенности клинического течения, критерии оценки реабилитационного потенциала, инвалидности и показания к определению временной нетрудоспособности у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких. *Проблемы здоровья и экологии*. 2012;(4):136–47. Litskevich LV, Smychek VB, Kravtsova SN. Clinical course, the criteria for evaluation of the rehabilitation capacity, disability, and testimony to the definition of temporary disability in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Health and Ecology Issues*. 2012;(4):136–47 (In Russ.). <https://doi.org/10.51523/2708-6011.2012-9-4-27>
15. Малявин АГ, Дзанаева АВ, Авксентьева МВ, Бабак СЛ. Медико-экономический анализ последствий расширения программы лекарственного обеспечения больных хронической обструктивной болезнью легких в Российской Федерации. *Медицинские технологии. Оценка и выбор*. 2019;(3):53–61. Maliavin AG, Dzanaeva AV, Avxentyeva MV, Babak SL. Medical and economic analysis of the consequences of expanding the drug supply program for patients with chronic obstructive pulmonary disease in the Russian Federation. *Medical Technologies. Assessment and Choice*. 2019;(3):53–61 (In Russ.). <https://doi.org/10.31556/2219-0678.2019.37.3.053-061>
16. Athanazio RA, Bernal Villada L, Avdeev SN, et al. Rate of severe exacerbations, healthcare resource utilisation and clinical outcomes in patients with COPD in low-income and middle-income countries: Results from the EXACOS International Study. *BMJ Open Respir Res*. 2024;11(1):e002101. <https://doi.org/10.1136/bmjresp-2023-002101>
17. Lunze K, Migliorini L. Tobacco control in the Russian Federation — a policy analysis. *BMC Public Health*. 2013;13:64. <https://doi.org/10.1186/1471-2458-13-64>
18. Au DH, Bryson CL, Chien JW, et al. The effects of smoking cessation on the risk of chronic obstructive pulmonary disease exacerbations. *J Gen Intern Med*. 2009;24(4):457–63. <https://doi.org/10.1007/s11606-009-0907-y>
19. Christenhusz LC, Prenger R, Pieterse ME, et al. Cost-effectiveness of an intensive smoking cessation intervention for COPD outpatients. *Nicotine Tob Res*. 2012;14(6):657–63. <https://doi.org/10.1093/ntr/ntr263>
20. Жукова ОВ, Конишкина ТМ, Кононова СВ. Концепция факторов риска в оценке влияния курения на обострения хронической обструктивной болезни легких. *Терапевтический архив*. 2015;87(3):23–6. Zhukova OV, Konyshkina TM, Kononova SV. The concept of risk factors in assessing the impact of smoking on an exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *Therapeutic Archive*. 2015;87(3):23–6 (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/terarkh201587323-26>
21. Godtfredsen NS, Lam TH, Hansel TT, et al. COPD-related morbidity and mortality after smoking cessation: Status of the evidence. *Eur Respir J*. 2008;32(4):844–53. <https://doi.org/10.1183/09031936.00160007>
22. Miravittles M, Anzueto A. Role of infection in exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Curr Opin Pulm Med*. 2015;21(3):278–83. <https://doi.org/10.1097/MCP.0000000000000154>
23. Смирнова МИ, Антипушина ДН, Концевая АВ, Драпкина ОМ. Аналитический обзор роли респираторных инфекций у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких и бронхиальной астмой. Часть 1. Характеристика респираторных инфекций и их отдаленные последствия. *Профилактическая медицина*. 2024;27(1):90–6. Smirnova MI, Antipushina DN, Kontsevaya AV, Drapkina OM. Analytical review of respiratory infections role in patients with chronic obstructive pulmonary disease and asthma. Part 1. Characteristics of respiratory infections and their long-term consequences. *Russian Journal of Preventive Medicine*. 2024;27(1):90–6 (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/profmed20242701190>
24. Смирнова МИ, Антипушина ДН, Концевая АВ, Драпкина ОМ. Аналитический обзор роли респираторных инфекций у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких и бронхиальной астмой. Часть 2. Профилактика возникновения и тяжелого течения респираторных инфекций. *Профилактическая медицина*. 2024;27(2):103–10. Smirnova MI, Antipushina DN, Kontsevaya AV, Drapkina OM. Analytical review of respiratory infections role in patients with chronic obstructive pulmonary disease and asthma. Part 2. Prevention of

- occurrence and severe course of respiratory infections. *Russian Journal of Preventive Medicine*. 2024;27(2):103–10 (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/profmed202427021103>
25. Simon S, Joean O, Welte T, Rademacher J. The role of vaccination in COPD: Influenza, SARS-CoV-2, pneumococcus, pertussis, RSV and varicella zoster virus. *Eur Respir Rev*. 2023;32(169):230034. <https://doi.org/10.1183/16000617.0034-2023>
 26. Fekete M, Pako J, Nemeth AN, et al. Prevalence of influenza and pneumococcal vaccination in chronic obstructive pulmonary disease patients in association with the occurrence of acute exacerbations. *J Thorac Dis*. 2020;12(8):4233–42. <https://doi.org/10.21037/jtd-20-814>
 27. Garrastazu R, García-Rivero JL, Ruiz M, et al. Prevalence of influenza vaccination in chronic obstructive pulmonary disease patients and impact on the risk of severe exacerbations. *Arch Bronconeumol*. 2016;52(2):88–95. <https://doi.org/10.1016/j.arbres.2015.09.001>
 28. Kopsaftis Z, Wood-Baker R, Poole P. Influenza vaccine for chronic obstructive pulmonary disease (COPD). *Cochrane Database Syst Rev*. 2018;6(6):CD002733. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD002733.pub3>
 29. Montserrat-Capdevila J, Godoy P, Marsal JR, et al. Efectividad de la vacunación antigripal para evitar el ingreso hospitalario por agudización de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica. *Enferm Infect Microbiol Clin*. 2014;32(2):70–5 (In Spanish). <https://doi.org/10.1016/j.eimc.2013.02.009>
 30. Shea KM, Edelsberg J, Weycker D, et al. Rates of pneumococcal disease in adults with chronic medical conditions. *Open Forum Infect Dis*. 2014;1(1):ofu024. <https://doi.org/10.1093/ofid/ofu024>
 31. Протасов АД, Костинов МП, Жестков АВ и др. Выбор оптимальной тактики вакцинации против пневмококковой инфекции с иммунологических и клинических позиций у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких. *Терапевтический архив*. 2016;88(5):62–9. <https://doi.org/10.1016/j.eclinm.2022.101761>
 32. Protasov AD, Kostinov MP, Zhestkov AV, et al. Choice of optimal vaccination tactics against pneumococcal infection from immunological and clinical standpoints in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Therapeutic Archive*. 2016;88(5):62–9 (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/terarkh201688562-69>
 33. Hu Y, Sun Z, Yu C, et al. China Kadoorie Biobank Collaborative Group. Association between pneumonia hospitalisation and long-term risk of cardiovascular disease in Chinese adults: A prospective cohort study. *EClinicalMedicine*. 2022;55:101761. <https://doi.org/10.1016/j.eclinm.2022.101761>
 33. Игнатова ГЛ, Авдеев СН, Антонов ВН, Блинова ЕВ. Десятилетний анализ эффективности вакцинации против пневмококковой инфекции у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких. *Пульмонология*. 2023;33(6):750–8. Ignatova GL, Avdeev SN, Antonov VN, Blinova EV. Ten-year analysis of the efficacy of vaccination against pneumococcal infection in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *PULMONOLOGIYA*. 2023;33(6):750–8 (In Russ.). <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2023-33-6-750-758>
 34. Костинов МП, Жестков АВ, Протасов АД и др. Новые представления о терапевтическом действии комбинации вакцин против пневмококковой, гемофильной типа b инфекции и гриппа у больных хронической обструктивной болезнью легких. *Терапевтический архив*. 2015;87(3):17–22. Kostinov MP, Zhestkov AV, Protasov AD, et al. New ideas on the therapeutic effect of a combination of vaccines against pneumococcal, Haemophilus influenzae type b infection, and influenza in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Therapeutic Archive*. 2015;87(3):17–22 (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/terarkh201587317-22>
 35. Орлова ЕА, Дорфман ИП, Умерова АР и др. Экономический ущерб отсутствия пневмококковой вакцинации как фактора риска осложнений хронической обструктивной болезни легких. *Фармация и фармакология*. 2022;10(2):187–97. Orlova EA, Dorfman IP, Umerova AR, et al. Economic damage of pneumococcal vaccination absence as a risk factor for complications of chronic obstructive pulmonary disease. *Pharmacy & Pharmacology*. 2022;10(2):187–97 (In Russ.). <https://doi.org/10.19163/2307-9266-2022-10-2-187-197>
 36. Шубин ИВ, Мишланов ВЮ, Кошурникова ЕП. Клинический электронный регистр больных хронической обструктивной болезнью легких: анализ эффективности медикаментозной терапии и вакцинопрофилактики больных хронической обструктивной болезнью легких, их влияние на летальность. *Практическая пульмонология*. 2020;3(3):40–8. Shubin IV, Mishlanov VYu, Koshurnikova EP. Clinical electronic register of patients with chronic obstructive pulmonary disease: Analysis of the effectiveness of drug therapy and vaccination of patients with chronic obstructive pulmonary disease, their impact on mortality. *Practical Pulmonology*. 2020;3(3):40–8 (In Russ.). EDN: ZUEPWU
 37. Бонцевич РА, Шершнева АС, Вовк ЯР и др. Хроническая обструктивная болезнь легких: оценка знаний врачей терапевтического профиля. Итоги исследования ASCO-II. *Врач*. 2020;31(7):68–74. Bontsevich RA, Shershneva AS, Vovk YR, et al. Chronic obstructive pulmonary disease: assessment of the knowledge of therapeutic doctors. The results of the ASCO-II study. *The Doctor*. 2020;31(7):68–74 (In Russ.). <https://doi.org/10.29296/25877305-2020-07-13>
 38. Бонцевич РА, Завиткевич ГИ, Батищева ГА и др. Этиология, патогенез и диагностика хронической обструктивной болезни легких: оценка знаний врачей и студентов старших курсов. Итоги исследования ASCO-III. Медицинский Совет. 2025;9(9):69–79. Bontsevich RA, Zavitsevich GI, Batishcheva GA, et al. Etiology, pathogenesis and diagnosis of chronic obstructive pulmonary disease: Assessment of the knowledge of doctors and senior students. Results of the ASCO-III study. *Medical Council*. 2025;9(9):69–79 (In Russ.). <https://doi.org/10.21518/ms2025-037>
 39. Зиннатуллина АР, Хамитов РФ. Хроническая обструктивная болезнь легких: значимость факторов риска частых обострений, при которых требуется госпитализация. *Пульмонология*. 2021;31(4):446–55. Zinnatullina AR, Khamitov RF. Chronic obstructive pulmonary disease: significance of risk factors for frequent exacerbations requiring hospitalization. *PULMONOLOGIYA*. 2021;31(4):446–55 (In Russ.). <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2021-31-4-446-455>
 40. Kim SH, You SH, Lee JW, et al. Association between COVID-19 vaccination and first healthcare utilization for chronic obstructive pulmonary disease: A nationwide population-based cohort study. *Vaccine*. 2025;61:127367. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2025.127367>
 41. Игнатова ГЛ, Антонов ВН, Блинова ЕВ. Анализ эффективности совместной или последовательной вакцинации пневмококковыми и гриппозными вакцинами у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких. *Терапевтический архив*. 2019;91(8):12–7. Ignatova GL, Antonov VN, Blinova EV. Analysis of the effectiveness of joint or sequential vaccination with pneumococcal and influenza vaccines in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Therapeutic Archive*. 2019;91(8):12–7 (In Russ.). <https://doi.org/10.26442/00403660.2019.08.000205>
 42. Spruit MA, Singh SJ, Garvey C, et al. ATS/ERS Task Force on Pulmonary Rehabilitation. An official American Thoracic Society/European Respiratory Society statement: Key concepts and advances in pulmonary rehabilitation. *Am J Respir Crit Care Med*. 2013;188(8):e13–64. <https://doi.org/10.1164/rccm.201309-1634ST>
 43. Чушкин МИ, Попова ЛА, Мандрыкин СЮ, Карпина НЛ. Использование нагрузочных тестов и физических тренировок в легочной реабилитации. *Вопросы курортологии, физиотерапии и лечебной физической культуры*. 2021;98(1):64–70. Chushkin MI, Popova LA, Mandrykin SYu, Kaprina NL. Use of exercise tests and physical training in pulmonary rehabilitation. *Problems of Balneology, Physiotherapy and Exercise Therapy*. 2021;98(1):64–70 (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/kurort20219801164>
 44. Maltais F, Decramer M, Casaburi R, et al. An official American Thoracic Society/European Respiratory Society statement: Update on limb muscle dysfunction in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2014;189:e15–62. <https://doi.org/10.1164/rccm.201402-0373ST>
 45. Cheng SWM, McKeough ZJ, McNamara RJ, Alison JA. Pulmonary rehabilitation using minimal equipment for people with chronic obstructive pulmonary disease: A systematic review and meta-analysis. *Phys Ther*. 2023;103(5):pzad013. <https://doi.org/10.1093/ptj/pzad013>
 46. Xiong T, Bai X, Wei X, et al. Exercise rehabilitation and chronic respiratory diseases: Effects, mechanisms, and therapeutic benefits.

- Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2023;18:1251–66.
<https://doi.org/10.2147/COPD.S408325>
47. Puhon MA, Gimeno-Santos E, Cates CJ, Troosters T. Pulmonary rehabilitation following exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016;12(12):CD005305.
<https://doi.org/10.1002/14651858.CD005305.pub4>
 48. Демко ИВ, Мамаева МГ, Гордеева НВ, Алексеева ВС. Роль физической активности в улучшении состояния пациентов с ХОБЛ (обзор литературы). *Бюллетень физиологии и патологии дыхания.* 2024;(91):134–48. Demko IV, Mamaeva MG, Gordeeva NV, Alekseeva VS. The role of physical activity in improving the condition of patients with COPD (review article). *Bulletin Physiology and Pathology of Respiration.* 2024;(91):134–48 (In Russ.).
<https://doi.org/10.36604/1998-5029-2024-91-134-148>
 49. Kew KM, Mavergames C, Walters JA. Long-acting beta2-agonists for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013;2013(10):CD010177.
<https://doi.org/10.1002/14651858.CD010177.pub2>
 50. Karner C, Chong J, Poole P. Tiotropium versus placebo for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014;2014(7):CD009285.
<https://doi.org/10.1002/14651858.CD009285.pub3>
 51. Magsood U, Ho TN, Palmer K, et al. Once daily long-acting beta2-agonists and long-acting muscarinic antagonists in a combined inhaler versus placebo for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2019;3(3):CD012930.
<https://doi.org/10.1002/14651858.CD012930.pub2>
 52. Farne HA, Cates CJ. Long-acting beta2-agonist in addition to tiotropium versus either tiotropium or long-acting beta2-agonist alone for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015;10:CD008989.
<https://doi.org/10.1002/14651858.CD008989.pub3>
 53. Максимов МЛ, Бонцевич РА, Шикалева АА. Современные фармакотерапевтические подходы к лечению хронической обструктивной болезни легких. Часть 2. Алгоритмы терапии хронической обструктивной болезни легких с позиции современных клинических рекомендаций. *Терапевт.* 2024;(11):50–64. Maksimov ML, Bontsevich RA, Shikaleva AA. Modern pharmacotherapeutic approaches to treatment of chronic obstructive pulmonary disease. Part 2. Therapy algorithms for chronic obstructive pulmonary disease from the perspective of modern clinical guidelines. *Therapist.* 2024;(11):50–64 (In Russ.).
<https://doi.org/10.33920/MED-12-2411-06>
 54. Lipson DA, Crim C, Criner GJ, et al. Reduction in all-cause mortality with fluticasone furoate/umeclidinium/vilanterol in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 2020;201(12):1508–16.
<https://doi.org/10.1164/rccm.201911-2207OC>
 55. Papi A, Vestbo J, Fabbri L, et al. Extrafine inhaled triple therapy versus dual bronchodilator therapy in chronic obstructive pulmonary disease (TRIBUTE): A double-blind, parallel group, randomised controlled trial. *Lancet.* 2018;391(10125):1076–84.
[https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)30206-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)30206-X)
 56. Lipson DA, Barnhart F, Brealey N, et al. IMPACT Investigators. Once-daily single-inhaler triple versus dual therapy in patients with COPD. *N Engl J Med.* 2018;378(18):1671–80.
<https://doi.org/10.1056/NEJMoa1713901>
 57. Rabe KF, Martinez FJ, Ferguson GT, et al. Triple inhaled therapy at two glucocorticoid doses in moderate-to-very-severe COPD. *N Engl J Med.* 2020;383(1):35–48.
<https://doi.org/10.1056/NEJMoa1916046>
 58. Martinez FJ, Rabe KF, Ferguson GT, et al. Reduced all-cause mortality in the ETHOS trial of budesonide/glycopyrrolate/formoterol for chronic obstructive pulmonary disease. A randomized, double-blind, multicenter, parallel-group study. *Am J Respir Crit Care Med.* 2021;203(5):553–64.
<https://doi.org/10.1164/rccm.202006-2618OC>
 59. Scalone G, Nava S, Ventrella F, et al. Mistral study group. Pharmacological approach and adherence to treatment recommendations in frequently and non-frequently exacerbating COPD patients from Italy: MISTRAL — The prospective cohort, observational study. *Pulm Pharmacol Ther.* 2018;53:68–77.
<https://doi.org/10.1016/j.pupt.2018.09.001>
 60. Grosz T, Calcaianu G, Palpacuer C, et al. Évaluation du suivi des propositions de prescriptions pour la BPCO en Alsace [Evaluation of compliance with prescription proposals for COPD in the Alsace region of France]. *Rev Mal Respir.* 2025;42(5):243–51 (In French).
<https://doi.org/10.1016/j.rmr.2025.03.002>
 61. Бонцевич РА, Завиткевич ГИ, Батищева ГА и др. Фармакотерапия хронической обструктивной болезни легких: оценка знаний врачей и студентов старших курсов. Итоги исследования ASCO III. *Медицинский Совет.* 2025;(20):50–62. Bontsevich RA, Zavitkevich GI, Batishcheva GA, et al. Pharmacotherapy of chronic obstructive pulmonary disease: Assessment of knowledge of doctors and senior students. Results of the ASCO III study. *Medical Council.* 2025;(20):50–62 (In Russ.).
<https://doi.org/10.21518/ms2025-506>
 62. Saint-Pierre MD. Evaluating adherence to the 2023 Canadian Thoracic Society Chronic Obstructive Pulmonary Disease Pharmacotherapy Guidelines: A hospital-based study. *Ther Adv Pulm Crit Care Med.* 2025;20:29768675251336660. PMID: PMC12044274
 63. Han SM, Kim HS, Park SY, et al. Adherence to pharmacological management guidelines for stable chronic obstructive lung disease. *Tuberc Respir Dis (Seoul).* 2025;88(2):310–21.
<https://doi.org/10.4046/trd.2024.0130>
 64. Бонцевич РА. Образовательная фармакоэпидемиология и «знания из реальной практики». *Реальная клиническая практика: данные и доказательства.* 2024;4(4):44–52. Bontsevich RA. Educational pharmacoepidemiology and “real-world knowledge”. *Real-World Data & Evidence.* 2024;4(4):44–52 (In Russ.).
<https://doi.org/10.37489/2782-3784-myrdw-062>
 65. Бонцевич РА, Завиткевич ГИ, Максимов МЛ. Оценка эффективности курсов повышения квалификации врачей. *Фарматека.* 2025;32(1):282–7. Bontsevich RA, Zavitkevich GI, Maksimov ML. Evaluation of the effectiveness of advanced training courses for physicians. *Farmateka.* 2025;32(1):282–7 (In Russ.). EDN: CERCBI
 66. Бонцевич РА, Сандакова КИ, Воронова АЭ и др. Оценка динамики знаний специалистов по вопросам хронической обструктивной болезни легких в ходе прохождения цикла повышения квалификации. *Качественная клиническая практика.* 2025;(1):53–63. Bontsevich RA, Sandakova KI, Voronova AE, et al. Assessment of the dynamics of specialists' knowledge on chronic obstructive pulmonary disease during the professional development cycle. *Good Clinical Practice.* 2025;(1):53–63 (In Russ.).
<https://doi.org/10.37489/2588-0519-2025-1-53-63>

Вклад авторов. Все авторы подтверждают соответствие своего авторства критериям ICMJE. Наибольший вклад распределен следующим образом: *Розанова Г.С.* — сбор и анализ данных литературы, написание текста рукописи; *Завиткевич Г.И.* — сбор и анализ данных литературы, написание отдельных разделов, доработка текста рукописи; *Бонцевич Р.А.* — концепция исследования, доработка текста рукописи, утверждение окончательной версии рукописи для публикации; *Максимов М.Л.* — концепция исследования, 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. *Galina S. Rozanova* processed and analyzed literary sources and drafted the manuscript. *Georgy I. Zavitkevich* processed and analyzed literary sources, drafted individual sections of the article, and edited the manuscript. *Roman A. Bontsevich* conceptualized the study, edited the manuscript, and approved the final version for publication. *Maxim L. Maximov* conceptualized the study and approved the final version for publication.

ОБ АВТОРАХ / AUTHORS

Розанова Галина Сергеевна / Galina S. Rozanova

ORCID: <https://orcid.org/0009-0007-1519-525X>

Завиткевич Георгий Ильич / Georgy I. Zavitkevich

ORCID: <https://orcid.org/0009-0007-5439-5342>

Бонцевич Роман Александрович, канд. мед. наук / **Roman A. Bontsevich**, Cand. Sci. (Med.)

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9328-3905>

Максимов Максим Леонидович, д-р мед. наук, профессор / **Maxim L. Maximov**, Dr. Sci. (Med.), Prof.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8979-8084>

Поступила 30.09.2025

После доработки 29.12.2025

Принята к публикации 05.03.2026

Received September 30, 2025

Revised December 29, 2025

Accepted March 5, 2026



БЕЗОПАСНОСТЬ И РИСК **ФАРМАКОТЕРАПИИ**

ISSN 2312-7821



9 772312 782004