

БЕЗОПАСНОСТЬ И РИСК ФАРМАКОТЕРАПИИ

Safety and Risk of Pharmacotherapy



www.risksafety.ru

ГЛАВНАЯ ТЕМА

Психотропная терапия и фармаконадзор: риски нежелательных реакций, методы их выявления и пути персонализации

TOM
VOL. 14

№
NO. 2

2026





Уважаемые коллеги!

Данный выпуск журнала «Безопасность и риск фармакотерапии» посвящен одной из самых сложных и социально значимых областей клинической медицины – психотропной терапии. За последние десятилетия арсенал психофармакологических средств существенно расширился, однако вместе с терапевтическими возможностями растет и бремя нежелательных реакций, многие из которых остаются вне поля зрения врача в реальной клинической практике.

Почему сегодня мы говорим об этом так подробно? Потому что безопасность психотропной терапии – это не абстрактная проблема фармаконадзора. Конкретные риски, с которыми ежедневно сталкиваются сотни тысяч пациентов, включают в себя метаболические нарушения на фоне антипсихотиков, синдром отмены бензодиазепинов, моторные и когнитивные расстройства, связанные с длительной терапией, и, конечно, редкие, но жизнеугрожающие, часто генетически обусловленные нежелательные реакции, которые невозможно выявить на этапе регистрационных исследований препаратов. В этом выпуске мы постарались показать, как эти риски можно выявлять, оценивать и, что самое важное,

персонализировать терапию, чтобы минимизировать их. Для этого мы объединили три ключевых вектора: клиническую реальность, данные «реального мира» (RWD) и методологию фармаконадзора. Надеюсь, что представленные материалы станут для вас не только источником новых знаний, но и практическим инструментом, который поможет принимать более безопасные и обоснованные решения в повседневной профессиональной деятельности.

Уважаемые коллеги, отнесение журнала «Безопасность и риск фармакотерапии» ко второму квартилю (Q2) в международной базе Scopus – объективный показатель нашего успеха. Цитирование опубликованных в журнале статей такими известными изданиями, как *Frontiers in Pharmacology* и *Scientific Reports*, отражает высокий уровень публикуемых материалов и растущее доверие международного научного сообщества к нашей работе. Благодарим авторов, рецензентов и читателей журнала за совместный путь. Выход на международную арену – это не финальная точка, а начало нового увлекательного этапа, который нам предстоит пройти вместе с вами.

Однако новый статус диктует и новые правила. Отныне нам предстоит жить и работать в новой, по-настоящему международной конкурентной среде. Мы стали полноправной частью глобального научного дискурса и обязаны соответствовать высочайшим мировым стандартам доказательной медицины и фармаконадзора. Чтобы отвечать на эти вызовы и быть максимально полезными для практикующих врачей и ученых, мы открываем в журнале новую рубрику – «Аналитические обзоры», где будем знакомить читателей с содержанием ключевых международных исследований и детально обсуждать их сквозь призму безопасности фармакотерапии, формируя тем самым самую актуальную научную повестку.

Первая публикация в рамках новой рубрики – аналитический обзор крупного наблюдательного исследования, посвященного связи приема антидепрессантов во время беременности с риском расстройств аутистического спектра у новорожденных, основанный на фундаментальных данных, опубликованных в авторитетнейшем мировом издании *The Lancet Psychiatry*. Данная работа не просто поднимает сложную клиническую и этическую проблему, но и учит нас тому, что многие фундаментальные принципы и подходы, заложенные ранее, по сей день не утратили своей актуальности и требуют бережного, критического осмысления в реальной клинической практике.

С уважением,
Ренед Николаевич АЛЮТДИН,
главный редактор журнала

Безопасность и риск фармакотерапии

Bezопасnost' i risk farmakoterapii

Рецензируемый научно-практический журнал
Основан в 1994 г.
Выходит ежеквартально (четыре раза в год)

Главный редактор

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

Редакционная коллегия

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Малиновская Татьяна Петровна

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

26.06.2026

Дата выхода в свет

12.07.2026

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 (2025): 1,103.

CiteScore (2025): 0,7 (Q2).

Журнал индексируется в российских и международных реферативных и индексных базах данных: Scopus (Q2), 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 представления размещены на сайте www.risksafety.ru.

Плата за публикацию статьи и рецензирование рукописи не взимается.

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

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

На обложке: лицензированное изображение фото-банка ООО «Фотодженика»

<https://photogenica.ru/zoom/PHX8423669/>

© 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, Aham 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

Tatyana P. Malinovskaya

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

26.06.2026

Date of publication

12.07.2026

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", level 2) 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).

Two-year RISC Impact Factor (2025): 1.103.

CiteScore (2025): 0.7 (Q2).

The journal is indexed in Russian and international abstracting and indexing databases: Scopus (Q2), 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 March 14, 2022.

The cover image is a licensed image from the Photogenica image bank

<https://photogenica.ru/zoom/PHX8423669/>

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

ГЛАВНАЯ ТЕМА:
ПСИХОТРОПНАЯ ТЕРАПИЯ И ФАРМАКОНАДЗОР:
РИСКИ НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫХ РЕАКЦИЙ,
МЕТОДЫ ИХ ВЫЯВЛЕНИЯ И ПУТИ
ПЕРСОНАЛИЗАЦИИ

Психотропные средства, статины и бета-блокаторы при беременности: новый фактор риска расстройств аутистического спектра у детей (анализ ретроспективного RWD/RWE-исследования)
Аляутдин Р.Н.

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

Антипсихотик-индуцированные неврологические нежелательные реакции: частота, гипотезы, возможности коррекции (обзор)
Шнайдер Н.А., Ширукова А.М., Насырова Р.Ф., Кайсинова Е.К., Абраменко А.А., Глущенко Е.И., Бойко И.Р.

Влияние психофармакотерапии на маркеры системной воспалительной реакции у пациентов психосоматического профиля: ретроспективное исследование
Андержанова А.А., Мазус В.А., Журавлева М.В., Сереброва С.Ю., Яковлев С.В., Мелёшкина Ю.А., Лукина М.В., Балалаева М.А.

Полиморфизмы генов цитохрома P450 и их влияние на фармакокинетику антипсихотиков при шизофрении: обзор
Жукова М.О., Киселева Н.М.

Глобальный фармаконадзор: данные за 2017–2025 годы с оценкой влияния пандемии COVID-19
Романов Б.К., Байдикова Е.Ю., Козлов Д.А., Широкова У.М., Шукин Е.Д.

Методы пострегистрационного фармаконадзора: спонтанные сообщения и мониторинг научной литературы (обзор)
Букатина Т.М.

Недостаточная полнота данных спонтанного репортирования – барьер для оценки безопасности: ретроспективное исследование на примере фармакотерапии остеопороза
Бейтуллаев А.М., Егорова Е.А., Матвеев А.В., Резанова Н.В., Круглов В.А.

Загрязнение инъекционных лекарственных форм частицами пробки: стратегии минимизации риска (обзор)
Ярошинский М.А., Андреева М.В., Кинасов Д.Г., Балакин Е.И., Савченко А.Ю., Царева Е.А., Иванова О.А., Пустовойт В.И.

Программа клинических исследований лекарственных препаратов для терапии лабиального герпеса: анализ руководства FDA
Еременко Н.Н., Чернова Ю.В., Сереброва С.Ю.

Влияние аллеля D гена ACE (rs1799752) на эффективность ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента: пилотное исследование
Комарова О.В., Кантемирова Б.И., Романова А.Н., Горшков Д.А.

MAIN TOPIC:
PSYCHOTROPIC THERAPY AND
PHARMACOVIGILANCE: RISKS OF ADVERSE
REACTIONS, DETECTION METHODS, AND
APPROACHES OF PERSONALIZATION

127 Psychotropic Agents, Statins, and Beta-Blockers in Pregnancy: A New Risk Factor for Autism Spectrum Disorders in Children (Analysis of a Retrospective RWD/RWE Study)
Alyautdin R.N.

131 Safety of Anxiolytics: Analyzing the Russian Database of Spontaneous Reports
Gomon Yu.M., Lavrova V.A., Kolbin A.S., Gorelov K.V., Neznanov N.G.

142 Antipsychotic-Induced Neurological Adverse Drug Reactions: Frequency, Hypotheses, and Management (Review)
Shnayder N.A., Shirukova A.M., Nasyrova R.F., Kaisinova E.K., Abramenko A.A., Glushchenko E.I., Boyko I.R.

155 Impact of Psychopharmacotherapy on Systemic Inflammatory Response Markers in Psychosomatic Patients: A Retrospective Study
Anderzhanova A.A., Mazus V.A., Zhuravleva M.V., Serebrova S.Yu., Yakovlev S.V., Meleshkina Yu.A., Lukina M.V., Balalaeva M.A.

168 Cytochrome P450 Gene Polymorphisms and Their Influence on Antipsychotic Pharmacokinetics in Schizophrenia: A Review
Zhukova M.O., Kiseleva N.M.

178 Global Pharmacovigilance: Data for 2017–2025 with an Assessment of the Impact of the COVID-19 Pandemic
Romanov B.K., Baidikova E.Yu., Kozlov D.A., Shirokova U.M., Shchukin E.D.

184 Post-Marketing Pharmacovigilance Methods: Spontaneous Reports and Scientific Literature Monitoring (Review)
Bukatina T.M.

195 Incomplete Spontaneous Reporting Data as a Barrier to Safety Assessment: A Retrospective Study of Osteoporosis Pharmacotherapy
Beitullaev A.M., Egorova E.A., Matveev A.V., Rezanova N.V., Kруглов V.A.

207 Coring of Injectable Dosage Forms: Risk Minimization Strategies (Review)
Yaroshinsky M.A., Andreeva M.V., Kinasov D.G., Balakin E.I., Savchenko A.Yu., Tsareva E.A., Ivanova O.A., Pustovoi V.I.

216 Clinical Trial Program for Drugs for the Treatment of Herpes Labialis: An Analysis of FDA Guidance
Eremenko N.N., Chernova Yu.V., Serebrova S.Yu.

225 Effect of ACE Gene D Allele (rs1799752) on Efficacy of Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors: A Pilot Study
Komarova O.V., Kantemirova B.I., Romanova A.N., Gorshkov D.A.

<https://doi.org/10.30895/2312-7821-2026-14-2-127-130>

Редакционная статья | Editorial



Психотропные средства, статины и бета-блокаторы при беременности: новый фактор риска расстройств аутистического спектра у детей (анализ ретроспективного RWD/RWE-исследования)

Р.Н. Аляутдин ^{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), Большая Пироговская ул., д. 2, стр. 4, Москва, 119048, Российская Федерация

✉ Аляутдин Ренад Николаевич alyautdin@expmed.ru

РЕЗЮМЕ

Представлен авторский анализ главного редактора журнала «Безопасность и риск фармакотерапии» Аляутдина Р.Н. опубликованной в журнале *Molecular Psychiatry* статьи “Sterol pathway disruption in pregnancy: A link to autism” (2026 г.), в которой рассмотрены результаты масштабного ретроспективного RWD/RWE-исследования, охватившего более 6 млн пар «мать–дитя» (2014–2023 гг.). В исследовании выявлена связь пренатального воздействия ингибиторов постланостеролового синтеза холестерина с риском расстройств аутистического спектра у детей.

Ключевые слова: фармаконадзор; антипсихотики; статины; бета-блокаторы; беременность; стерольный гомеостаз; фармакогенетика

Для цитирования: Аляутдин Р.Н. Психотропные средства, статины и бета-блокаторы при беременности: новый фактор риска расстройств аутистического спектра у детей (анализ ретроспективного RWD/RWE-исследования). *Безопасность и риск фармакотерапии*. 2026;14(2):127–130.

<https://doi.org/10.30895/2312-7821-2026-14-2-127-130>

Psychotropic Agents, Statins, and Beta-Blockers in Pregnancy: A New Risk Factor for Autism Spectrum Disorders in Children (Analysis of a Retrospective RWD/RWE Study)

Renad N. Alyautdin ^{1,2}

© Аляутдин Р.Н., 2026

Издатель ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России

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),
2/4 Bolshaya Pirogovskaya St., Moscow, 119048, Russian Federation

✉ Renad N. Alyautdin alyautdin@expmed.ru

ABSTRACT

Editor-in-Chief of *Safety and Risk of Pharmacotherapy* Renad N. Alyautdin presents an analysis of the article “Sterol pathway disruption in pregnancy: A link to autism” (2026), published in *Molecular Psychiatry*, which reports the results of a large-scale retrospective RWD/RWE study of more than 6 million mother–child pairs (2014–2023). The study identifies an association between prenatal exposure to inhibitors of post-lanosterol cholesterol synthesis and the risk of autism spectrum disorder in children.

Keywords: pharmacovigilance; antipsychotic agents; statins; beta-blockers; pregnancy; sterol homeostasis; pharmacogenetics

For citation: Alyautdin R.N. Psychotropic agents, statins, and beta-blockers in pregnancy: A new risk factor for autism spectrum disorders in children (analysis of a retrospective RWD/RWE study). *Safety and Risk of Pharmacotherapy*. 2026;14(2):127–130. <https://doi.org/10.30895/2312-7821-2026-14-2-127-130>

Стерольный гомеостаз как уязвимая точка нейроразвития плода

Представьте себе ситуацию: женщины принимают лекарственные препараты различных групп, которые считаются относительно безопасными, в том числе и при беременности. Но что если все эти препараты обладают одним общим побочным эффектом – способностью нарушать критически важный биохимический процесс в развивающемся мозге плода?

В 2026 г. в журнале *Molecular Psychiatry* группой ученых E.S. Peeples и соавт. в статье “Sterol pathway disruption in pregnancy: A link to autism” (<https://doi.org/10.1038/s41380-026-03610-7>) опубликованы результаты масштабного ретроспективного наблюдательного исследования реальных данных (RWD/RWE), охватывающего более 6 млн пар «мать–дитя» из базы Epic Cosmos (2014–2023 гг.) [1]. Работа выходит за рамки классической эпидемиологии, предлагая обоснованную гипотезу связи ингибирования постланостеролового этапа синтеза холестерина с повышенным риском расстройств аутистического спектра (РАС) у потомства. Для профильного журнала по безопасности и рискам фармакотерапии данная публикация служит методологическим ориентиром и поводом к системному пересмотру подходов к оценке лекарственных рисков в пренатальном периоде.

Механизмы нарушения стерольного пути: от молекулы к фенотипу

Ключевой биохимической мишенью, на которую обращают внимание E.S. Peeples и соавт. [1], является фермент 7-дегидрохолестерин-редуктаза (DHCR7), катализирующий заключительный этап синтеза холестерина – восстановление 7-дегидрохолестерина (7-DHC) в холестерин [2, 3]. Холестерин критически необходим для развития мозга: он участвует в формировании синапсов, миелинизации, в организации и регуляции сигнальных путей, обеспечивая их функционирование через формирование мембранных доменов [4, 5]. Врожденный дефицит DHCR7 (синдром Смита–Лемли–Опитца, SLOS) манифестирует множественными пороками развития, когнитивными нарушениями и РАС у ~75% пациентов, подтверждая причинно-следственную связь между дисбалансом стеролов и развитием нервной системы плода [1, 6].

Группы лекарственных препаратов и потенциальные риски

Авторы исследования [1] отобрали 15 хорошо известных лекарственных средств, для которых ранее была установлена способность ингибировать DHCR7 и влиять на стерольный путь: психотропные препараты (арипипразол, галоперидол, сертралин, флуоксетин, тразодон, бупропион, буспирон, карипразин), бета-адренобло-

каторы (метопролол, пропранолол, небиволол) и статины (аторвастатин, симвастатин, розувастатин, правастатин).

- Антипсихотики и антидепрессанты: ингибируют DHCR7 и другие пост-ланостероловые ферменты, повышая уровень 7-DHC и окистеролов; риск потенцируется при наличии гетерозиготных вариантов DHCR7 у матери или плода [2, 3, 7].
- Бета-адреноблокаторы: по данным доклинических исследований способны модулировать постланостероловые ферменты; клинические данные ограничены [1].
- Статины: снижают синтез холестерина на ранних этапах развития плода, ингибируя ГМГ-КоА-редуктазу, первый фермент в пути биосинтеза холестерина; но данные о влиянии статинов на развитие нервной системы противоречивы [8, 9].

Применение хотя бы одного из изученных 15 препаратов во время беременности повышало скорректированное отношение рисков РАС в 1,47 раза (95% ДИ 1,45–1,49), каждого дополнительного – в 1,33 раза. В сл учае назначения 4 и более ингибиторов синтеза стеролов риск возрастал в 2,33 раза [1].

Дефицит холестерина и избыток 7-DHC нарушают миелинизацию, синаптогенез, усиливают нейровоспаление и окислительный стресс – процессы, ассоциированные с патогенезом аутизма [4, 5, 10]. Дислипидемия и гипохолестеринемия описаны у значительной части детей с РАС, а также при синдромах Ретта и ломкой X-хромосомы [4, 6, 10]. Низкоуровневое хроническое нарушение стерольного пути может приводить к «мягким» поведенческим фенотипам, плохо улавливаемым рутинной кодировкой диагнозов [1, 3].

В то же время важно подчеркнуть, что риск зависит от дозы лекарственного препарата, срока гестации, липофильности молекулы, полипрагмазии и генетического фона пациента [1, 3].

Гипотезы для проверки на страницах журнала

Важный показатель, на который должны обратить внимание как клиницисты, так и специалисты в области фармаконадзора: за 10 лет частота назначения беременным психотропных средств, статинов и бета-блокаторов суммарно возросла с 4,6 до 16,8% [1].

После прочтения работы E.S. Peeples и соавт. [1] возникает вопрос: не связано ли возникновение РАС у детей с психическими рас-

стройствами матерей (что и явилось причиной назначения психотропных средств в период беременности)? Авторы исследования провели блестящую аналитическую работу, убедительно показав, что «шум» психиатрической патологии не объясняет полученных результатов. По их мнению, если бы повышение риска РАС целиком объяснялось тяжестью психического состояния, то применение психотропных препаратов (антипсихотиков, антидепрессантов) имело бы максимальный и сходный риск, а применение статинов и бета-блокаторов, которые назначают пациентам с соматическими проблемами, таким риском бы не сопровождалось. Однако на самом деле как для статинов, так и для бета-блокаторов повышение риска РАС оказалось статистически значимым, сопоставимым с некоторыми антидепрессантами.

Другой полученный авторами результат также не менее важен: постепенное и закономерное нарастание риска и возникновения РАС с каждым дополнительным ингибитором синтеза стеролов (1→4 препарата) практически исключило объяснение «все дело в тяжести болезни матери».

Авторы отдельно указали, что около 3% населения являются носителями моноаллельных патогенных вариантов в генах синтеза стеролов (DHCR7, DHCR24 и др.). Именно у таких женщин применение исследуемых препаратов в стандартных терапевтических дозах в период гестации способно индуцировать фармакогенетически опосредованную клиническую манифестацию метаболического нарушения, трансформируя латентное гетерозиготное носительство в клинически выраженный фенотип. Это прямое указание на роль генетических полиморфизмов как модуляторов риска.

Исследование E.S. Peeples и соавт. [1] не призывает к автоматической отмене жизненно важных препаратов у беременных, но настоятельно рекомендует переход от эмпирического назначения к обоснованному персонализированному подходу.

Для научно-практического журнала «Безопасность и риск фармакотерапии» данная публикация задает вектор для более детального освещения темы в нескольких форматах:

- методологические работы по интеграции данных о механизмах действия лекарственных средств и данных реальной клинической практики при оценке рисков фармакотерапии;

- фармакоэпидемиологические исследования с генетической стратификацией и детальным учетом сроков гестации;
- обзоры по фармакокинетике и плацентарному транспорту препаратов, влияющих на липидный метаболизм;
- дискуссии о регуляторных подходах к оценке «мягких» проявлений нежелательного вли-

яния ингибиторов синтеза стеролов в пост-регистрационных исследованиях.

Статья E.S. Peeples и соавт. [1] не дает однозначного ответа на возникшие в исследовании вопросы о безопасности применения лекарственных препаратов при беременности, а предлагает клиницистам и специалистам по фармаконадзору внимательно отнестись к затронутым проблемам.

Литература / References

1. Peeples ES, Mirnics K, Korade Ž. Sterol pathway disruption in pregnancy: A link to autism. *Mol Psychiatry*. 2026. <https://doi.org/10.1038/s41380-026-03610-7>
2. Korade Ž, Heffer M, Mirnics K. Medication effects on developmental sterol biosynthesis. *Mol Psychiatry*. 2022;27(1):490–501. <https://doi.org/10.1038/s41380-021-01074-5>
3. Korade Ž, Mirnics K. Sterol biosynthesis disruption by common prescription medications: critical implications for neural development and brain health. *Brain Med*. 2025. <https://doi.org/10.61373/bm025p.0011>
4. Lin J, De Rezende V, De Aguiar Da Costa M, et al. Cholesterol metabolism pathway in autism spectrum disorder: From animal models to clinical observations. *Pharmacol Biochem Behav*. 2023;223:173522. <https://doi.org/10.1016/j.pbb.2023.173522>
5. Aneja A, Tierney E. Autism: The role of cholesterol in treatment. *Int Rev Psychiatry*. 2008;20(2):165–70. <https://doi.org/10.1080/09540260801889062>
6. Schüle M, Butto T, Dewi S, et al. mTOR driven gene transcription is required for cholesterol production in neurons of the developing cerebral cortex. *Int J Mol Sci*. 2021;22(11):6034. <https://doi.org/10.3390/ijms22116034>
7. Peeples E, Mirnics K, Korade Ž. Chemical inhibition of sterol biosynthesis. *Biomolecules*. 2024;14(4):410. <https://doi.org/10.3390/biom14040410>
8. Kay H, Jang H, Kim I, Oh J. Pregnancy and neonatal outcomes after fetal exposure to statins among women with dyslipidemia: A nationwide cohort. *Eur J Pediatr*. 2025;184(6):340. <https://doi.org/10.1007/s00431-025-06119-3>
9. Edison R, Muenke M. Mechanistic and epidemiologic considerations in the evaluation of adverse birth outcomes following gestational exposure to statins. *Am J Med Genet A*. 2004;131(3):287–98. <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.30386>
10. Esposito C, Buoli M, Ciappolino V, et al. The role of cholesterol and fatty acids in the etiology and diagnosis of autism spectrum disorders. *Int J Mol Sci*. 2021;22(7):3550. <https://doi.org/10.3390/ijms22073550>

ОБ АВТОРАХ / AUTHORS

Аляутдин Ренад Николаевич, д-р мед. наук, профессор / Renad N. Alyautdin, Dr. Sci. (Med.), Professor
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4647-977X>

Поступила 14.05.2026

После доработки 27.05.2026

Принята к публикации 09.06.2026

Received May 14, 2026

Revised May 27, 2026

Accepted June 9, 2026

УДК 615.065:615.214

<https://doi.org/10.30895/2312-7821-2026-540>

Оригинальная статья | Original article



Безопасность анксиолитиков: анализ данных российской базы спонтанных сообщений

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

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

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

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

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

✉ Гомон Юлия Михайловна gomonmd@yandex.ru

РЕЗЮМЕ

ВВЕДЕНИЕ. Расширение практики применения анксиолитиков в связи с увеличением заболеваемости тревожными расстройствами в мире требует оценки безопасности их применения в реальной клинической практике.

ЦЕЛЬ. Оценить риски развития нежелательных реакций (НР) при применении анксиолитиков, рекомендованных в Российской Федерации для лечения пациентов с невротическими расстройствами, и выявить лекарственные средства (ЛС) с наиболее благоприятным профилем безопасности.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ. Изучены 1024 спонтанных сообщения, поступивших в базу данных «Фармаконадзор» Автоматизированной информационной системы Росздравнадзора в период 2019–2024 гг. для ЛС с международными непатентованными наименованиями диазепам, тофизопам, бромдигидрохлорфенилбензодиазепин, алпразолам, лоразепам, этифоксин, буспирон, фабомотизол. Для каждого международного непатентованного названия рассчитаны отношения шансов репортирования (reporting odds ratio, ROR), коэффициент пропорциональности репортирования (proportional reporting ratio, PRR) в отношении наиболее часто репортируемых системно-органных классов НР.

РЕЗУЛЬТАТЫ. Статистически значимо чаще случаи летального исхода были связаны с применением диазепама (ROR 10,98, [4,81, 25,05], $p < 0,001$; PRR 48,56, $p < 0,001$). Установлена статистически значимая связь «НР–ЛС»: 1) диазепам и развитие НР системно-органных классов «нарушения со стороны иммунной системы», «общие нарушения и нарушения в месте введения», «нарушения со стороны дыхания, грудной клетки, средостения», «нарушения со стороны сосудов»; 2) бромдигидрохлорфенилбензодиазепин и развитие НР системно-органных классов «нарушения со стороны нервной системы», «психические нарушения»; 3) тофизопам и развитие НР системно-органного класса «нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта». Риски отравления, передозировки, а также суицида и преднамеренного отравления при применении бензодиазепинов были сопоставимы с таковыми для небензодиазепиновых анксиолитиков: OR отравления/передозировки 1,41 [0,46, 4,29], $p = 0,27$; OR суицида / преднамеренного отравления 1,75, [0,79, 3,9], $p = 0,08$.

ВЫВОДЫ. Наиболее благоприятный профиль безопасности был отмечен у небензодиазепинового анксиолитика гидроксизина, наименее – у диазепама. Требуется дальнейшее наблюдение за рисками развития НР ввиду малого количества поступивших спонтанных сообщений.

Ключевые слова: фармаконадзор; нежелательная реакция; анксиолитики; бензодиазепины; спонтанное сообщение; отношение шансов репортирования; безопасность лекарственной терапии; суицид; передозировка; гидроксизин; бромдигидрохлорфенилбензодиазепин; тофизопам; этифоксин; диазепам

Для цитирования: Гомон Ю.М., Лаврова В.А., Колбин А.С., Горелов К.В., Незнанов Н.Г. Безопасность анксиолитиков: анализ данных российской базы спонтанных сообщений. *Безопасность и риск фармакотерапии*. 2026;14(2):131–141. <https://doi.org/10.30895/2312-7821-2026-540>

Финансирование. Работа выполнена без спонсорской поддержки.

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

Safety of Anxiolytics: Analyzing the Russian Database of Spontaneous Reports

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

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

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

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

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

✉ Yulia M. Gomon gomonmd@yandex.ru

ABSTRACT

INTRODUCTION. Expanding prescription of anxiolytics due to high global incidence of anxiety disorders necessitates a safety assessment of these drugs in clinical practice.

AIM. This study aimed to assess the risks of adverse drug reactions (ADR) to the anxiolytics prescribed for neurotic disorders in the Russian Federation and to identify drugs with the most favorable safety profile.

MATERIALS AND METHODS. Spontaneous reports were submitted to Roszdravnadzor Automated Information System database over 2019–2024 ($n=1,024$) for drugs with the following international non-proprietary names: diazepam, tofisopam, bromdihydrochlorphenylbenzodiazepine, alprazolam, lorazepam, etifoxine, buspirone, and fabomotizole. The reporting odds ratio (ROR) and the proportionality ratio of reporting (PRR) were calculated for each international non-proprietary name regarding the most frequently reported ADR system organ classes (SOC).

RESULTS. Fatal ADRs were significantly associated with diazepam administration (ROR 10.98, [4.81, 25.05], $p<0.001$; PRR 48.56, $p<0.001$). A statistically significant ADR-drug association was established for: 1) diazepam and ADRs related to SOC Immune system disorders; General disorders and administration site conditions; Respiratory, thoracic and mediastinal disorders; and Vascular disorders; 2) bromdihydrochlorphenylbenzodiazepine and ADRs related to SOC Nervous system disorders and Psychiatric disorders; 3) tofisopam and ADRs related to SOC Gastrointestinal disorders. The risk of poisoning, overdoses, as well as suicide or intentional poisoning for benzodiazepine anxiolytics was comparable to non-benzodiazepine drugs (OR for poisoning/overdose 1.41 [0.46, 4.29], $p=0.27$; OR for suicide/intentional poisoning 1.75, [0.79, 3.9], $p=0.08$).

CONCLUSIONS. Hydroxyzine has been deemed the safest non-benzodiazepine anxiolytic, with diazepam being the least safe. Due to the low number of reports, further monitoring of ADR risks is warranted.

Keywords: pharmacovigilance; adverse drug reaction; anxiolytics; anti-anxiety agents; benzodiazepines; spontaneous report; reporting odds ratio; drug therapy safety; suicide; overdose; hydroxyzine; bromdihydrochlorophenylbenzodiazepine; tofisolпам; etiofoxine; diazepam

For citation: Gomon Yu.M., Lavrova V.A., Kolbin A.S., Gorelov K.V., Neznanov N.G. Safety of anxiolytics: Analyzing the Russian database of spontaneous reports. *Safety and Risk of Pharmacotherapy*. 2026;14(2):131–141. <https://doi.org/10.30895/2312-7821-2026-540>

Funding. The study was performed without external funding.

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

ВВЕДЕНИЕ

Анксиолитики, в частности бензодиазепины (БЗД), согласно российским и международным рекомендациям по лечению взрослых пациентов с униполярной депрессией, тревожными расстройствами и бессонницей, не используют в качестве лекарственных средств (ЛС) первой линии, однако они остаются одними из наиболее широко используемых психотропных препаратов¹ [1–4].

Управление по контролю за качеством продуктов питания и лекарственных средств США (Food and Drug Administration, FDA) 23.09.2020 объявило о необходимости обновления инструкций по медицинскому применению всех БЗД с целью «снижения серьезных рисков злоупотребления, привыкания, физической зависимости и реакций отмены», связанных с их применением². Такое заключение было сделано на основании анализа Национальной базы данных о случаях отравлений (National Poison Data System, NPDS), результаты которого показали, что в 2016 г. в США количество обращений в отделения неотложной помощи в связи с отравлениями при немедицинском употреблении БЗД было выше, чем в связи с отравлениями, вызванными опиоидами, назначенными врачом (167 845 против 129 863 случаев). В отчете FDA указано, что, по данным Национальной системы статистики естественного движения населения (National Vital Statistics System, NVSS), количество смертей, связанных с передозировкой БЗД, с 2010 по 2017 гг. увеличилось многократно (с 1298 до 11 537). В то же время доля смертей в случаях, где было подтверждено применение только БЗД, была невысокой, а в период с 2010 по 2017 гг. снизилась с 3,7 до 2,7%³.

В отчете FDA также подчеркивается, что риски возникновения зависимости, связанной с употреблением БЗД, не установлены. В то же время в 2017 г. только в 1% ($n=10\ 316$) случаев пациенты, получавшие лечение в рамках финансируемых государством программ лечения расстройств, связанных с употреблением психоактивных веществ, указали, что БЗД были основными препаратами, употребление которых вызвало зависимость [5]. При этом риск злоупотребления в разных возрастных группах распределен неравномерно: наиболее часто БЗД злоупотребляли люди в возрасте от 18 до 25 лет (5,2%), реже всего (0,6%) – старше 65 лет [6].

Еще одной причиной ограничения применения БЗД в клинической практике являются возможная связь их применения с повышенными рисками развития деменции. Так, метаанализ R.C. Lucchetta и соавт. (2018) продемонстрировал, что БЗД могут быть фактором риска развития деменции (отношение шансов (odds ratio, OR) 1,38, 95% доверительный интервал (ДИ): 1,07–1,77; $I^2=98\%$, 95% ДИ: 0,58–3,25; статистическая значимость указана как «очень низкая») [7]. Систематический обзор с метаанализом R. Penninglampi и G.D. Eslick (2018) также выявил статистически значимые риски развития деменции у пациентов, принимавших БЗД (OR 1,39, 95% ДИ: 1,21–1,59, уровень значимости $p<0,01$) [8]. При этом после корректировки данных для исключения протопатического смещения (эффекта обратной причинности) статистическая значимость взаимосвязи деменции с приемом БЗД утрачивалась (OR 1,12, 95% ДИ: 1,03–1,23, $p=0,012$).

Оценке рисков развития деменции в связи с приемом БЗД посвящено популяционное наблюдательное исследование I.V. Hofe и соавт. (2024),

¹ Депрессивный эпизод. Рекуррентное депрессивное расстройство. Клинические рекомендации. Минздрав России; 2024. Тревожно-фобические расстройства. Клинические рекомендации. Минздрав России; 2024.

² FDA requiring Boxed Warning updated to improve safe use of benzodiazepine drug class. <https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/fda-requiring-boxed-warning-updated-improve-safe-use-benzodiazepine-drug-class>

³ Там же.

включавшее 5443 участника [9]. Почти половина из них (49,5%) принимали БЗД в течение какого-либо времени в предшествующие исследованию 15 лет. В 11-летней перспективе прием БЗД не был связан с риском развития деменции в сравнении с отсутствием применения ЛС этой группы (OR 1,06, 95% ДИ: 0,90–1,25), независимо от полученной кумулятивной дозы. В то же время по результатам нейровизуализирующих исследований (серия магнитно-резонансной томографии головного мозга) продемонстрировано наличие ассоциации между приемом БЗД и манифестацией субклинических маркеров нейродегенерации: уменьшения объема гиппокампа, миндалевидного тела и таламуса.

Если риски развития деменции на фоне приема БЗД дискуссионны, то седативный эффект, замедление психических и двигательных реакций, нарушение памяти являются наиболее распространенными и хорошо изученными и нежелательными реакциями (НР) [10].

В последние десятилетия в клинической практике в качестве более безопасной альтернативы БЗД в отношении рисков седации применяют небензодиазепиновые (неБЗД) анксиолитики [4, 11]. В то же время данные о безопасности и эффективности неБЗД анксиолитиков в сравнении с БЗД ограничены и зачастую противоречивы. Так, в метаанализе A. Slee и соавт. (2019) продемонстрирована статистически значимо большая эффективность буспилона в сравнении с плацебо ($n=311$) в лечении генерализованного тревожного расстройства, при этом в непрямом сравнении буспилона с БЗД показано отсутствие статистически значимых различий в эффективности (OR 0,08, 95% ДИ: –1,57, 1,73) при статистически значимо лучшей переносимости БЗД (OR 1,87, 95% ДИ: 1,09, 3,23) (оценивали вероятность преждевременного выбытия из исследования вследствие развития НР) [12]. Этот же метаанализ с непрямым сравнением продемонстрировал, что, как и буспирон, Н1-блокатор гидроксизин ($n=187$) эффективнее плацебо в купировании симптомов тревоги, в то же время при непрямом сравнении он сопоставим с БЗД в эффективности (OR 0,71, 95% ДИ: –1,45, 2,85) и переносимости (OR 1,48, 95% ДИ: 0,83, 2,66). Этифоксин, ГАМК-модулирующий препарат, также применяемый в лечении тревожных расстройств, в рандомизированном клиническом исследовании В. Vicente и соавт. (2020) ($n=179$) продемонстрировал не меньшую эффектив-

ность в сравнении с клоназепамом в снижении симптомов тревоги на 12 нед. (стандартизированная средняя разница (standardized mean difference, SMD) 0,407, 95% ДИ: 0,069, 0,746) и 24 нед. наблюдения (SMD 0,484, 95% ДИ: 0,163, 0,806) при меньшем количестве НР (SMD 0,58, 95% ДИ: 0,287, 0,889) [13].

Еще один неБЗД анксиолитик фабомотизол, стабилизатор ГАМК-рецепторов, показан для лечения тревожных состояний у пациентов старше 18 лет. В рандомизированном клиническом исследовании Т.С. Сюнякова и Г.Г. Незнанова (2016) с участием 150 пациентов продемонстрировано, что фабомотизол в сравнении с диазепамом статистически значимо в большей степени снижал суммарный показатель тревоги, оцененный по шкале тревоги Гамильтона (разница изменений 2,93, 95% ДИ: 0,67, 5,19, $p=0,01$). При этом общее число НР в группе фабомотизола составило 15, в группе диазепама 199. У пациентов, принимавших фабомотизол, не отмечено синдрома отмены, в то время как после отмены диазепама проявления синдрома наблюдали в 68% случаев [14].

Таким образом, малые выборки пациентов в проведенных клинических исследованиях, а также противоречивость данных непрямого сравнения эффективности и безопасности БЗД и неБЗД анксиолитиков свидетельствуют о том, что сбор сведений о безопасности анксиолитиков при применении в реальной клинической практике принципиально важен для оценки потенциальной пользы и рисков применения неБЗД в сравнении с БЗД.

Цель работы – оценить риски развития нежелательных реакций при применении анксиолитиков, рекомендованных в Российской Федерации для лечения пациентов с невротическими расстройствами, и выявить лекарственные средства с наиболее благоприятным профилем безопасности.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

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

расстройствами⁴: 1) производные бензодиазепина: диазепам, тофизопам, бромдигидрохлорфенилбензодиазепин, алпрозолам, лоразепам; 2) небензодиазепиновые анксиолитики: буспирон, гидроксизин, этифоксин, фабомотизол. Сведения о безопасности маритупирдина не выгружены из АИС Росздравнадзора по техническим причинам. Выгруженные данные содержали следующую информацию: уникальный идентификационный номер сообщения, роль ЛС (подозреваемое, сопутствующее), МНН, торговое наименование, производитель, номер серии, пол и возраст пациента, дата сообщения, исход, наименование НР, отправитель, регион отправителя.

Каждой НР был присвоен соответствующий системно-органный класс согласно медицинскому словарю терминологии для регуляторной деятельности (Medical Dictionary for Regulatory Activities terminology, MedDRA), версия 25.0⁵. Отдельно для каждого ЛС учитывали случаи отравления, передозировки, в том числе преднамеренной, а также суицидов с расчетом OR для БЗД в сравнении с небензодиазепиновыми анксиолитиками.

Для каждого МНН рассчитаны отношения шансов репортирования (reporting odds ratio, ROR), коэффициент пропорциональности репортирования (proportional reporting ratio, PRR) в отношении наиболее часто репортируемых системно-органных классов НР [15–17].

Формулы, использованные для проведения расчетов:

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

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

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

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

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

где: ROR – отношение шансов репортирования; a – количество сообщений о рассматриваемой НР при применении оцениваемого ЛП; b – количество сообщений о рассматриваемых НР для других ЛП (за исключением рассматриваемого); c – количество сообщений о других НР для оцениваемого ЛП; d – количество сообщений о других НР для других ЛП; SE – стандартная ошибка (standard error); χ^2 – критерий хи-квадрат Пирсона; PRR – коэффициент пропорциональности репортирования. Критерии применимости: $a>5$, нижний предел 95% ДИ >1 , $PRR>2\chi^2>4$.

С помощью коэффициента ранговой корреляции Спирмена произведена оценка связи объемов потребления рассматриваемых ЛС, измеренных в установленных дневных дозах (defined daily doses, DDDs), с частотой репортирования НР. Сведения об объемах потребления получены из базы данных компании IQVIA⁶. Расчеты произведены в программе Statistica, версия 6.0. Показатель статистической значимости p принимали равным 0,01. Ввиду того что не для всех ЛС имеются данные о DDDs, показатели рассчитаны только в тех случаях, где это было возможно.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Получены сведения о 1024 спонтанных сообщениях, 932 из которых были первичными.

Практически для всех ЛС в период 2019–2024 гг. имела место тенденция к росту количества сообщений (рис. 1). Исключением стал бромдигидрохлорфенилбензодиазепин, для которого количество спонтанных сообщений о НР сократилось более чем в 2 раза. Для лоразепама за весь период наблюдения поступило 1 спонтанное сообщение, для буспирона – 4, для этифоксина – 7.

Статистически значимой связи между объемом потребления анксиолитиков и частотой репортирования НР выявлено не было (табл. 1).

За 5 лет наблюдения в АИС Росздравнадзора поступило 25 спонтанных сообщений о летальном исходе на фоне применения анксиолитиков (табл. 2). Статистически значимо чаще летальный исход был связан с приемом диазепама:

⁴ Тревожно-фобические расстройства. Клинические рекомендации. Минздрав России; 2024.

Паническое расстройство. Клинические рекомендации. Минздрав России; 2024.

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

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

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

⁵ <https://www.meddra.org/>

⁶ IQVIA. Pricing and market access. <https://www.iqvia.com/solutions/commercialization/commercial-analytics-and-consulting/pricing-and-market-access>

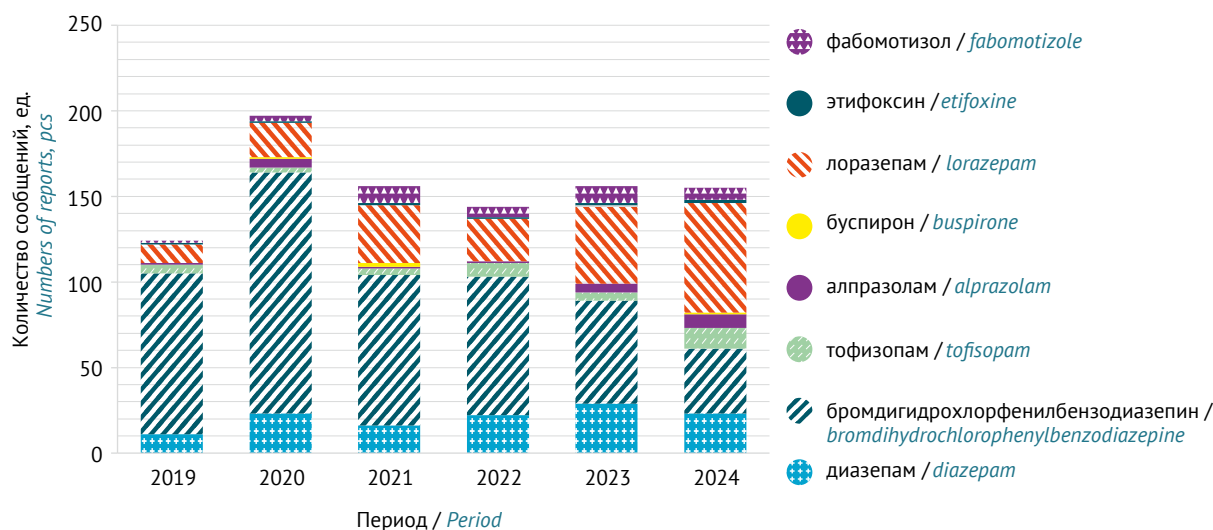


Рисунок подготовлен авторами по собственным данным / The figure was prepared by the authors using their own data

Рисунок 1. Распределение спонтанных сообщений о нежелательных реакциях при применении анксиолитиков в период 2019–2024 гг. (по данным российской базы спонтанных сообщений)

Figure 1. Reporting dynamics on adverse drug reactions when using anxiolytics over 2019–2024 (according to the Russian database of spontaneous reports)

15 случаев, из них 4 отнесены к системно-органному классу «нарушения со стороны иммунной системы», 3 – «нарушения со стороны дыхательной системы», 3 – «нарушения со стороны нервной системы», 4 – «общие нарушения и нарушения в месте введения», 1 – «травмы, интоксикация и осложнения процедур».

Применение анксиолитиков было ассоциировано с развитием НР, относящихся к 9 системно-органному классам MedDRA (табл. S1, опубликована на сайте журнала⁷): нарушения со стороны нервной системы (преобладали угнетение сознания, астенизация, нейротоксичность, токсическая энцефалопатия), нарушения

Таблица 1. Потребление анксиолитиков и количество спонтанных сообщений о нежелательных реакциях при их применении в период 2019–2024 гг. (по данным российской базы спонтанных сообщений)

Table 1. Utilization of anxiolytics and the number of spontaneous reports on adverse drug reactions over 2019–2024 (according to the Russian database of spontaneous reports)

Группа / Group	Международное непатентованное наименование / International nonproprietary name	Количество сообщений, ед. / Number of reports, pcs	Количество DDDs, ед. / Number of DDDs, pcs
Бензодиазепиновые анксиолитики / Benzodiazepine anxiolytics	Диазепам / Diazepam	124	473 239 857
	Тофизопам / Tofisopam	37	–
	Бромдигидрохлорфенилбензодиазепин / Bromdihydrochlorophenylbenzodiazepine	502	–
	Лоразепам / Lorazepam	21	43 773
	Алпразолам / Alprazolam	4	28 390 620
Небензодиазепиновые анксиолитики / Non-benzodiazepine anxiolytics	Буспирон / Buspirone	199	7 620 545
	Гидроксизин / Hydroxyzine	1	186 395 732
	Этифоксин / Etifoxine	7	–
	Фабомотизол / Fabomotizole	37	–

$r_s = 0,77, p = 0,07$

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

Примечание. DDDs – установленные дневные дозы; «–» – нет данных; r_s – коэффициент ранговой корреляции Спирмена.
 Note. DDDs, Defined Daily Doses; –, data not available; r_s , Spearman's rank correlation coefficient.

⁷ <https://doi.org/10.30895/2312-7821-2026-540-tabl>

со стороны иммунной системы (крапивница, ангиоотек, анафилактический шок), психические нарушения (суицидальные попытки), травмы, отравления и осложнения процедур (передозировка, отравление), общие нарушения и нарушения в месте введения (неэффективность ЛС, вялость, усталость), нарушения со стороны дыхательной системы, грудной клетки, средостения (ларингоспазм, бронхоспазм), нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта (тошнота, рвота), нарушения со стороны сосудов (гипотензия, коллапс), нарушения со стороны кожи и подкожной клетчатки (сыпь, дерматит).

Статистически значимая связь «ЛП–НР» выявлена в следующих случаях: 1) диазепам и развитие НР системно-органных классов «нарушения со стороны иммунной системы», «общие нарушения и нарушения в месте введения», «нарушения со стороны дыхания, грудной клетки, средостения», «нарушения со стороны сосудов»; 2) бромдигидрохлорфенилбензодиазепин и развитие НР системно-органных классов «нарушения со стороны нервной системы», «психические нарушения»; 3) тофизопам и развитие НР системно-органного класса «нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта».

Для этифоксина, буспилона и лоразепама количество спонтанных сообщений за весь период наблюдения составило 7, 4 и 1 соответственно, что не позволяет выявить риски развития НР у принимавших их пациентов.

Гидроксизин продемонстрировал наилучший профиль безопасности: не отмечено случаев репортирования НР, закончившихся летальным исходом, а также не отмечено статистически значимых связей «ЛП–НР» ни для одного из рассмотренных системно-органных классов.

Риски развития отравлений, передозировок, а также суицидов или преднамеренного отравления при приеме БЗД анксиолитиков не имели статистически значимых различий в сравнении с небЗД анксиолитиками (табл. 3).

ОБСУЖДЕНИЕ

Проведенный анализ спонтанных сообщений АИС Росздравнадзора показал, что в целом в период 2019–2024 гг. отмечен рост репортирования о случаях серьезных НР и неэффективности на фоне терапии практически всеми рассмотренными анксиолитиками. Диазепам и лоразепам подлежат предметно-количественному учету⁸, а бромдигидрохлорфенилбензодиазепин

Таблица 2. Количество нежелательных реакций, приведших к летальному исходу, при применении анксиолитиков в период 2019–2024 гг. (по данным российской базы спонтанных сообщений)

Table 2. The number of fatal adverse drug reactions caused by anxiolytics over 2019–2024 (according to the Russian database of spontaneous reports)

Международное непатентованное наименование <i>International nonproprietary name</i>	Суммарное количество НР <i>Total ADRs</i>	Количество летальных НР <i>Total fatal ADRs</i>	ROR, [95% ДИ], <i>p</i> <i>ROR, [95% CI], <i>p</i></i>	PRR, χ^2 , <i>p</i>
Диазепам / <i>Diazepam</i>	124	15	10,98, [4,81, 25,05], <i>p</i> <0,001*	48,56, <i>p</i> <0,001*
Тофизопам / <i>Tofisopam</i>	37	0	–	–
Бромдигидрохлорфенилбензодиазепин / <i>Bromdihydrochlorophenylbenzodiazepine</i>	502	9	0,47, [0,2, 1,08], <i>p</i> =0,18	3,29, <i>p</i> =0,07
Алпразолам / <i>Alprazolam</i>	21	0	–	–
Буспирон / <i>Bupirone</i>	4	0	–	–
Гидроксизин / <i>Hydroxyzine</i>	199	1	–	–
Лоразепам / <i>Lorazepam</i>	1	0	–	–
Этифоксин / <i>Etifoxine</i>	7	0	–	–
Фабомотизол / <i>Fabomotizole</i>	37	0	–	–

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

Примечание. НР – нежелательные реакции; ROR – отношение шансов репортирования; PRR – коэффициент пропорциональности репортирования; «–» – неприменимо.

* Показатели статистически значимы.

Note. ADRs, adverse drug reactions; ROR, reporting odds ratio; PRR, proportional reporting ratio; –, not applicable.

* Statistically significant indicators.

⁸ Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 01.09.2023 № 459н «Об утверждении перечня лекарственных средств для медицинского применения, подлежащих предметно-количественному учету».

Таблица 3. Случаи развития зависимости, отравлений, передозировок, суицидов или преднамеренного отравления при приеме анксиолитиков в период 2019–2024 гг. (по данным российской базы спонтанных сообщений)

Table 3. Cases of reporting addiction, poisoning, overdose, suicide, or intentional poisoning caused by anxiolytics over 2019–2024 (according to the Russian database of spontaneous reports)

Международное непатентованное наименование <i>International nonproprietary name</i>	Количество нежелательных реакций, ед. <i>Adverse drug reactions, pcs</i>		
	Зависимость <i>Addiction</i>	Отравление / ненамеренная передозировка <i>Poisoning / Overdose</i>	Суицид / преднамеренное отравление <i>Suicide / Intentional poisoning</i>
Диазепам / <i>Diazepam</i>	0	1	1
Тофизопам / <i>Tofisopam</i>	0	2	0
Бромдигидрохлорфенилбензодиазепин / <i>Bromdihydrochlorophenylbenzodiazepine</i>	2	11	26
Алпразолам / <i>Alprazolam</i>	0	1	0
Буспирон / <i>Buspirone</i>	0	0	0
Гидроксизин / <i>Hydroxyzine</i>	0	3	4
Лоразепам / <i>Lorazepam</i>	0	0	0
Этифоксин / <i>Etifoxine</i>	0	0	0
Фабомотизол / <i>Fabomotizole</i>	0	1	2
БЗД/неБЗД, OR [95% ДИ] <i>BZDs/non-BZDs, OR [95% CI]</i>	Неприменимо <i>Not applicable</i>	1,41 [0,46, 4,29], <i>p=0,27</i>	1,75 [0,79, 3,9], <i>p=0,08</i>

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

Примечание. ДИ – доверительный интервал; OR – отношение шансов; БЗД – бензодиазепины; неБЗД – небензодиазепиновые анксиолитики.

Note. CI, confidence interval; OR, odds ratio; BZDs, benzodiazepine anxiolytics; non-BZDs, non-benzodiazepine anxiolytics.

включен в перечень сильнодействующих и ядовитых веществ⁹, что привело к резкому снижению их назначения [5]. Количество назначений бромдигидрохлорфенилбензодиазепина уменьшилось в 2,75 раза, в то время как количество сообщений о НР на фоне его приема сократилось в 2,4 раза (с 94 в 2020 г. до 38 в 2024 г.). В то же время рост потребления гидроксизина в 2,5 раза в период с 2019 по 2024 гг. закономерно привел к 5-кратному увеличению количества спонтанных сообщений (с 11 в 2019 г. до 64 в 2024 г.). Несмотря на формальный рост репортирования, количество сообщений относительно объемов потребления все равно оставалось небольшим на всем протяжении периода наблюдения, что свидетельствует о крайне низкой настороженности направителей в отношении идентификации случаев развития НР.

Результаты проведенного исследования показали, что при приеме бензодиазепинового анксиолитика диазепам статистически значимо выше по сравнению с другими анксиолитиками риски развития нарушений со стороны иммунной системы, общих нарушений и нарушений

в месте введения, нарушений со стороны дыхания, грудной клетки, средостения, а также со стороны сосудов. При этом риск летального исхода при развитии НР на фоне приема диазепамы был статистически значимо выше, чем при приеме других анксиолитиков (PRR 48,56, $p < 0,001$). Для бромдигидрохлорфенилбензодиазепина были продемонстрированы статистически значимо большие, чем для других анксиолитиков, риски развития нарушений со стороны нервной системы, а также психических нарушений, для тофизопамы – нарушений со стороны нервной системы и со стороны желудочно-кишечного тракта. Все выявленные НР описаны в инструкциях по медицинскому применению препаратов. В то же время проведенный в 2025 г. метаанализ с непрямым сравнением эффективности и безопасности БЗД в лечении генерализованного тревожного расстройства продемонстрировал, что ни один из БЗД, за исключением диазепамы (отношение рисков (ОР) 1,61, 95% ДИ: 1,32, 1,96), не показал существенных различий по сравнению с плацебо в отношении частоты развития НР [18].

⁹ Постановление Правительства Российской Федерации от 18.09.2020 № 1495 «О внесении изменений в некоторые акты Правительства Российской Федерации».

Результаты проведенного нами исследования, несмотря на крайне малое количество сообщений, подтвердили относительную безопасность БЗД в отношении риска передозировки с летальным исходом. Так, из 42 случаев отравления/передозировки, в том числе намеренных, а также суицидов при использовании БЗД только 4 (9,5%) закончились летальным исходом. Также не найдено статистически значимых различий между БЗД и небЗД анксиолитиками в отношении случаев отравления/передозировки, суицида / преднамеренного отравления.

Необходимо подчеркнуть, что ввиду крайне малого количества сообщений о НР большинства небЗД анксиолитиков (за исключением гидроксизина) оценить риски диспропорциональности репортирования не представляется возможным. Анализ публикаций продемонстрировал необходимость настороженности в отношении потенциальных рисков развития антихолинергической интоксикации и делирия у пожилых людей и пациентов с нейрокогнитивными расстройствами, а также возможности развития толерантности как класс-специфической НР, характерной для всех антигистаминных препаратов на фоне применения гидроксизина [11].

Для буспирона наряду с хорошо известными НР (головное головокружение, тошнота, головная боль, нервозность, нарушение зрения, спутанность сознания, диарея, бессонница, миалгия, онемение, парестезии, сыпь, слабость, неспецифическая боль в груди) имеется настороженность в плане развития двигательных расстройств, таких как расстройства координации, тремор, дискинезия, акатизия, миоклонус и паркинсонизм, персистирующих даже после отмены препарата [19]. В АИС Росздравнадзора за 5 лет было направлено только 4 сообщения в связи с приемом буспирона и 7 сообщений в связи с приемом этифоксина, поэтому оценить вероятность развития указанных событий при применении этих ЛС в реальной клинической практике не представляется возможным.

Несмотря на отношение к БЗД как ЛС с высоким риском НР [5], в последние годы опубликовано несколько работ, подчеркивающих их преимущества в лечении тревожных расстройств, а также лечения острой ситуативной тревоги, бессонницы, агитации, кататонии и алкогольной абстиненции [10, 20, 21]. Авторы статей акцентируют внимание на том, что БЗД, по сравнению в том числе с небЗД анксиолитиками, по настоящее время относятся к одному из немногих

классов психотропных препаратов, механизм действия и профиль безопасности которых детально изучен. Поэтому их применение в клинической практике целенаправленно и предсказуемо, а НР, которые возникают на фоне любого клинически эффективного режима терапии, являются поводом для тщательного наблюдения за пациентом, а не для отказа от продолжения лечения [20]. Более того, авторы подчеркивают, что при длительном лечении БЗД их анксиолитическое действие сохраняется, в то время как к седативному и психомоторному эффектам развивается толерантность.

При этом E. Silberman и соавт. [20] указывают на то, что БЗД являются одними из самых безопасных психотропных препаратов в плане риска передозировки: полумлетальная доза (LD_{50}) для большинства из них составляет тысячи мг/кг. Случаи летального исхода при передозировке БЗД, как сообщалось в отчете FDA, прежде всего связаны с одновременным употреблением алкоголя или опиоидов, прием которых сам по себе связан с риском летального исхода [5, 21].

B. Sigler и соавт. (2024) [22], суммировав преимущества и недостатки БЗД, подчеркнули, что для снижения рисков НР в связи с их применением требуется создание алгоритмов стратификации пациентов по степени предполагаемого риска.

Примененный для анализа метод спонтанных сообщений не позволяет оценить реальную распространенность НР, а также оценить частоту их развития при сопоставлении с количеством пациентов, получавших рассматриваемые в анализе ЛП в реальной клинической практике.

ВЫВОДЫ

1. Результаты анализа российской базы спонтанных сообщений показали, что для лоразепама, этифоксина, фабомотизола и буспирона полученные данные не позволяют сделать вывод о рисках развития отдельных классов НР, связанных с их приемом, ввиду малого количества сообщений.

2. Наибольшее количество статистически значимых связей «НР–ЛП», в том числе случаев с летальным исходом, было установлено для диазепама; гидроксизин продемонстрировал благоприятный профиль безопасности, статистически значимые связи «НР–ЛП» для него отсутствовали.

3. Не было получено статистически значимых различий между БЗД и небЗД анксиолитиками,

рассмотренными в исследовании, в отношении случаев отравлений/передозировок, а также суицидов / преднамеренных отравлений.

4. Для оценки реальных рисков в связи с применением анксиолитиков необходимо проведение активного мониторинга НР.

Литература / References

- Brandt J, Bressi J, Lê ML, et al. Prescribing and deprescribing guidance for benzodiazepine and benzodiazepine receptor agonist use in adults with depression, anxiety, and insomnia: an international scoping review. *EClinicalMedicine*. 2024;70:102507. <https://doi.org/10.1016/j.eclinm.2024.102507>
- Huerta C, Abbing-Karahagopian V, Requena G, et al. Exposure to benzodiazepines (anxiolytics, hypnotics and related drugs) in seven European electronic healthcare databases: a cross-national descriptive study from the PROTECT-EU Project. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2016;25(Suppl 1):56–65. <https://doi.org/10.1002/pds.3825>
- Hirschtritt ME, Olfson M, Kroenke K. Balancing the risks and benefits of benzodiazepines. *JAMA*. 2021;325(4):347–8. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.22106>
- Полуэктов МГ, Акарачкова ЕС, Довгань ЕВ и др. Ведение пациентов с инсомнией при полиморбидной патологии. Проект клинических рекомендаций. Общероссийская общественная организация «Российское общество сомнологов». *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2024;124(5–2):39–52. Poluektov MG, Akarachkova ES, Dovgan EV, et al. Management of patients with insomnia and polymorbidity. A draft of the clinical guidelines. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2024;124(5–2):39–52 (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/jnevro202412405239>
- Гомон ЮМ, Колбин АС, Лаврова ВА и др. Фармакоэпидемиология анксиолитиков в Российской Федерации. *ФАРМАКОЭКОНОМИКА. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология*. 2025;18(3):321–9. Gomon YuM, Kolbin AS, Lavrova VA, et al. Pharmacoepidemiology of anxiolytics in the Russian Federation. *FARMAKOEKONOMIKA. Modern Pharmacoeconomics and Pharmacoepidemiology*. 2025;18(3):321–9 (In Russ.). <https://doi.org/10.17749/2070-4909/farmakoeconomika.2025.305>
- Maust DT, Lin LA, Blow FC. Benzodiazepine use and misuse among adults in the United States. *Psychiatr Serv*. 2019;70(2):97–106. <https://doi.org/10.1176/appi.ps.201800321>
- Lucchetta RC, da Mata BPM, de Carvalho Mastroianni P. Association between development of dementia and use of benzodiazepines: A systematic review and meta-analysis. *Pharmacotherapy*. 2018;38(10):1010–20. <https://doi.org/10.1002/phar.2170>
- Penninkilampi R, Eslick GD. A systematic review and meta-analysis of the risk of dementia associated with benzodiazepine use, after controlling for protopathic bias. *CNS Drugs*. 2018;32(6):485–97. <https://doi.org/10.1007/s40263-018-0535-3>
- Hofe IV, Stricker BH, Vernooij MW, et al. Benzodiazepine use in relation to long-term dementia risk and imaging markers of neurodegeneration: A population-based study. *BMC Med*. 2024;22(1):266. <https://doi.org/10.1186/s12916-024-03437-5>
- Dubovsky SL, Marshall D. Benzodiazepines remain important therapeutic options in psychiatric practice. *Psychother Psychosom*. 2022;91(5):307–34. <https://doi.org/10.1159/000524400>
- Garakani A, Murrrough JW, Freire RC, et al. Pharmacotherapy of anxiety disorders: Current and emerging treatment options. *Front Psychiatry*. 2020;11:595584. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2020.595584>
- Slee A, Nazareth I, Bondaronek P, et al. Pharmacological treatments for generalised anxiety disorder: A systematic review and network meta-analysis. *Lancet*. 2019;393(10173):768–77. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(18\)31793-8](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(18)31793-8)
- Vicente B, Saldivia S, Hormazabal N, et al. Etiofoxine is non-inferior than clonazepam for reduction of anxiety symptoms in the treatment of anxiety disorders: A randomized, double blind, non-inferiority trial. *Psychopharmacology (Berl)*. 2020;237(11):3357–67. <https://doi.org/10.1007/s00213-020-05617-6>
- Сюняков ТС, Незнамов ГГ. Оценка терапевтической эффективности и безопасности селективного анксиолитика афобазола при генерализованном тревожном расстройстве и расстройствах адаптации: результаты многоцентрового рандомизированного сравнительного с диазепамом исследования. *Терапевтический архив*. 2016;88(8):73–86. Syunyakov TS, Neznamov GG. Evaluation of the therapeutic efficacy and safety of the selective anxiolytic afobazole in generalized anxiety disorder and adjustment disorders: Results of a multicenter randomized comparative study of diazepam. *Therapeutic Archive*. 2016;88(8):73–86 (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/terarkh20168873-86>
- Evans SJ, Waller PC, Davis S. Use of proportional reporting ratios (PRRs) for signal generation from spontaneous adverse drug reaction reports. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2001;10(6):483–6. <https://doi.org/10.1002/pds.677>
- van Puijenbroek E, Diemont W, van Grootheest K. Application of quantitative signal detection in the Dutch spontaneous reporting system for adverse drug reactions. *Drug Saf*. 2003;26(5):293–301. <https://doi.org/10.2165/00002018-200326050-00001>
- Колбин АС, Зырянов СК, Белоусов ДЮ, ред. *Фармаконадзор*. 2-е изд. М.: ОКИ: Букки Веди; 2025. Kolbin AS, Zyryanov SK, Belousov DYU, eds. *Pharmacovigilance*. 2nd ed. Moscow: OKI: Buki Vedi; 2025 (In Russ.).
- Fernandes H, Novais C, Sousa-Pinto B, et al. Comparative efficacy and safety of benzodiazepines in the treatment of patients with generalized anxiety disorder: A systematic review and network meta-analysis. *Psychother Psychosom*. 2025;94(5):373–88. <https://doi.org/10.1159/000546269>
- Rissardo JP, Caprara ALF. Buspirone-associated movement disorder: A literature review. *Prague Med Rep*. 2020;121(1):5–24. <https://doi.org/10.14712/23362936.2020.1>
- Silberman E, Balon R, Starcevic V, et al. Benzodiazepines: It's time to return to the evidence. *Br J Psychiatry*. 2021;218(3):125–7. <https://doi.org/10.1192/bjp.2020.164>
- Balon R. Who's afraid of benzodiazepines? *Psychother Psychosom*. 2022;91(5):291–4. <https://doi.org/10.1159/000525207>
- Sigler B, Silvernail B, Ritvo AD, et al. Evidence-based benzodiazepine practice guidelines are needed. *J Clin Psychiatry*. 2024;85(2):241r15306. <https://doi.org/10.4088/jcp.241r15306>

Дополнительная информация. Таблица S1 размещена на сайте журнала «Безопасность и риск фармакотерапии». <https://doi.org/10.30895/2312-7821-2026-540-tabl>

Supplementary information. Table S1 is available on the website of *Safety and Risk of Pharmacotherapy*. <https://doi.org/10.30895/2312-7821-2026-540-tabl>

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

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

Author contributions. All authors confirm that they meet the ICMJE criteria for authorship. The most significant contributions were as follows. *Yulia M. Gomon* conceptualized the idea, planned, calculated, drafted and edited the manuscript text. *Viktoria A. Lavrova* performed statistical data analysis, drafted and edited the manuscript text. *Alexey S. Kolbin* and *Nikolay G. Neznanov* edited the manuscript text, formulated the conclusions, and approved the manuscript text. *Kirill V. Gorelov* planned the study and collected the facts.

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

ОБ АВТОРАХ / AUTHORS

Гомон Юлия Михайловна, д-р мед. наук / **Yulia M. Gomon**, Dr. Sci. (Med.)

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

Лаврова Виктория Анатольевна, канд. мед. наук / **Viktoria A. Lavrova**, Cand. Sci. (Med.)

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

Колбин Алексей Сергеевич, д-р мед. наук, профессор / **Alexey S. Kolbin**, Dr. Sci. (Med.), Professor

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

Горелов Кирилл Витальевич / **Kirill V. Gorelov**

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

Незнанов Николай Григорьевич, д-р мед. наук, профессор / **Nikolay G. Neznanov**, Dr. Sci. (Med.), Professor

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

Поступила 29.10.2025

После доработки 25.12.2025

Принята к публикации 05.03.2026

Online first 16.03.2026

Received October 29, 2025

Revised December 25, 2025

Accepted March 5, 2026

Online first March 16, 2026

УДК 615.065:615.214:616.853

<https://doi.org/10.30895/2312-7821-2026-14-2-142-154>

Обзор | Review



Антипсихотик-индуцированные неврологические нежелательные реакции: частота, гипотезы, возможности коррекции (обзор)

Н.А. Шнайдер^{1,2,✉} , А.М. Ширукова¹ , Р.Ф. Насырова^{1,3} , Е.К. Кайсинова¹ , А.А. Абраменко¹ ,
Е.И. Глуценко¹ , И.Р. Бойко¹ 

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

✉ Шнайдер Наталья Алексеевна nataliashnayder@bekhterev.ru; naschnaider@yandex.ru

РЕЗЮМЕ

ВВЕДЕНИЕ. Неврологические нежелательные реакции, вызванные антипсихотиками (АП), способны снижать эффективность лечения расстройств шизофренического спектра и ухудшать качество жизни пациентов. Широкое применение АП делает данную проблему крайне актуальной.

ЦЕЛЬ. Обобщение данных о частоте, гипотезах развития, возможностях предотвращения и коррекции антипсихотик-индуцированных неврологических нежелательных реакций для оптимизации терапии расстройств шизофренического спектра.

ОБСУЖДЕНИЕ. Проведен анализ научной литературы с использованием баз данных PubMed, eLIBRARY.RU, Google Scholar, Cochrane Library, Lens.org за период 2020–2025 гг. Установлено, что частота неврологических нежелательных реакций у пациентов, принимающих АП первой (АП1), второй (АП2) и третьей (АП3) генераций, различна. Для АП1 характерна высокая частота острых экстрапирамидных симптомов: акатизии (14–35%), паркинсонизма (18,5–51,3%), острой дистонии (1,4–60%), гиперпролактинемии (40–70%). Ключевым преимуществом АП2 и АП3 является значительное снижение риска развития экстрапирамидного синдрома, хотя частота tardive dyskinesia и острой акатизии сохраняется на прежнем уровне. За счет аффинности к холинергическим рецепторам АП2 и АП3 могут оказывать большее негативное влияние на высшие корковые функции, чем АП1, способствуя ухудшению когнитивного функционирования.

ВЫВОДЫ. Исследования последнего десятилетия демонстрируют тенденцию к изменению структуры АП-индуцированных неврологических нежелательных реакций на фоне все более широкого применения АП2 и АП3 в клинической психиатрии. Персонализированный подход к выбору АП и его дозы, включая

оценку холинергической нагрузки, терапевтический лекарственный мониторинг и фармакогенетическое тестирование, могут помочь в достижении оптимального баланса между эффективностью и безопасностью психофармакотерапии.

Ключевые слова: антипсихотик; неврологическая нежелательная реакция; неврологическая двигательная реакция; дистония; дискинезия; паркинсонизм; акатизия; злокачественный нейролептический синдром; когнитивное расстройство; деменция; безопасность лекарственных средств; терапевтический лекарственный мониторинг; фармакогенетическое тестирование; нарративный обзор

Для цитирования: Шнайдер Н.А., Ширукова А.М., Насырова Р.Ф., Кайсинова Е.К., Абраменко А.А., Глущенко Е.И., Бойко И.Р. Антипсихотик-индуцированные неврологические нежелательные реакции: частота, гипотезы, возможности коррекции (обзор). *Безопасность и риск фармакотерапии*. 2026;14(2):142–154. <https://doi.org/10.30895/2312-7821-2026-14-2-142-154>

Финансирование. Работа выполнена без спонсорской поддержки.

Потенциальный конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Antipsychotic-Induced Neurological Adverse Drug Reactions: Frequency, Hypotheses, and Management (Review)

Natalia A. Shnyder^{1,2,✉} , Asiyat M. Shirukova¹ , Regina F. Nasyrova^{1,3} , Eugenia K. Kaisinova¹ , Anastasiia A. Abramenko¹ , Ekaterina I. Glushchenko¹ , Irina R. Boyko¹ 

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

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

³ Altay State Medical University, 40 Lenin Ave., Barnaul 656038, Russian Federation

✉ Natalia A. Shnyder nataliashnyder@bekhterev.ru; naschnaider@yandex.ru

ABSTRACT

INTRODUCTION. The widespread use of antipsychotics (APs) makes the issue of antipsychotic-induced neurological adverse drug reactions clinically significant, as these reactions can limit the effectiveness of therapy for schizophrenia spectrum disorders and impair patients' quality of life.

AIM. To critically evaluate current evidence on the frequency, underlying hypotheses, and strategies for the prevention and management of antipsychotic-induced neurological adverse drug reactions to optimize the treatment of schizophrenia spectrum disorders.

DISCUSSION. A review of the scientific literature was conducted using the PubMed, eLIBRARY.RU, Google Scholar, Cochrane Library, and Lens.org databases for the period 2020–2025. The frequency of neurological adverse drug reactions was found to vary among patients taking first-generation (AP1s), second-generation (AP2s), and third-generation (AP3s) antipsychotics. AP1s are characterized by a high incidence of acute extrapyramidal symptoms, including akathisia (14–35%), parkinsonism (18.5–51.3%), acute dystonia (1.4–60%), and hyperprolactinemia (40–70%). A key advantage of AP2s and AP3s is a significantly reduced risk of extrapyramidal syndrome, although the frequency of tardive dyskinesia and acute akathisia remains comparable to that observed with AP1s. Due to their affinity for cholinergic receptors, AP2s and AP3s may exert a greater negative impact on higher cortical functions compared to AP1s, potentially contributing to cognitive impairment.

CONCLUSIONS. Research from the last decade indicates a trend toward a changing profile of antipsychotic-induced neurological adverse reactions, coinciding with the increasingly widespread use of AP2s and AP3s in clinical practice.

cal psychiatry. A personalized approach to the choice of AP and its dose, including assessment of anticholinergic burden, therapeutic drug monitoring, and pharmacogenetic testing, can help achieve an optimal balance between the effectiveness and safety of psychopharmacotherapy.

Keywords: antipsychotic; neurological adverse drug reaction; neurological motor reaction; dystonia; dyskinesia; parkinsonism; akathisia; neuroleptic malignant syndrome; cognitive disorder; dementia; drug safety; therapeutic drug monitoring; pharmacogenetic testing; narrative review

For citation: Shnayder N.A., Shirukova A.M., Nasyrova R.F., Kaisinova E.K., Abramenko A.A., Glushchenko E.I., Boyko I.R. Antipsychotic-induced neurological adverse drug reactions: Frequency, hypotheses, and management (review). *Safety and Risk of Pharmacotherapy*. 2026;14(2):142–154. <https://doi.org/10.30895/2312-7821-2026-14-2-142-154>

Funding. The study was conducted without external funding.

Disclosure. The authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Антипсихотики (АП) являются базовыми лекарственными средствами для терапии расстройств шизофренического спектра (РШС, МКБ-10¹ F20–F29) [1]. Во многих странах, включая государства – члены Европейского союза, США и Россию, отмечается тенденция к увеличению частоты назначения АП как при РШС, так и при непсихотических расстройствах – поведенческих нарушениях, депрессии, тревоге, личностных расстройствах, нарушениях сна и др. За период с 2021 по 2023 г. число назначений АП в мире увеличилось на 1,3%, что обусловлено увеличением количества назначений пероральных АП с течением времени (коэффициент корреляции Спирмена 0,995, $p < 0,001$) [2]. Однако высокая частота развития неврологических нежелательных реакций (НР) при использовании АП является серьезной медицинской проблемой [3].

АП условно подразделяются на препараты первой генерации (АП1), или типичные (галоперидол, хлорпромазин, алимемазин, хлорпротиксен и др.); второй генерации (АП2), или атипичные (клозапин, оланзапин, кветиапин, рисперидон, палиперидон, луразидон и др.); третьей генерации (АП3), или АП нового поколения (арипипразол, брекспипразол, карипразин и др.) [4]. Основные анатомо-химические (АТХ код N05) классы АП включают: производные фенотиазина, ди- и моноциклические производные пиперидина и пиперазина, производные тиоксантена, производные бензамида, дибензазепины, производные индола [5]. Первый АП (хлорпромазин) был синтезирован в 1950 г., а с 1953 г. начал широко применяться при РШС. В 1958 г. начат синтез других АП1 [6], и до появления АП2 считалось, что невозможно достичь антипсихотического эффекта без развития у па-

циента экстрапирамидного синдрома (ЭПС), известного как «нейролепсия». Выраженность неврологических НР была неким «эквивалентом» терапевтического эффекта АП, поэтому длительное время АП1 называли «нейролептиками». Появление АП2, которые реже вызывали ЭПС, поставило под сомнение корректность термина «нейролептик»; термин «антипсихотик» считается более обоснованным [5, 6].

Однако в эру АП2 и АП3 проблема неврологических НР не утрачивает актуальности, при этом их спектр меняется: увеличивается частота выявления АП-индуцированных когнитивных расстройств, в частности благодаря повышенному интересу исследователей к данным НР. Это отражено в клинико-нейрохимической классификации АП, основанной на различиях отношения их аффинности к основным рецепторам в центральной нервной системе [5]: 1) избирательные блокаторы дофаминергических рецепторов; 2) активные блокаторы дофаминергических рецепторов и одновременно слабые или умеренные блокаторы серотонинергических и α_1 -норадренергических рецепторов; 3) неизбирательные блокаторы основных рецепторов головного мозга и вегетативной нервной системы; сбалансированные блокаторы дофаминергических и серотонинергических рецепторов с умеренным влиянием на α_1 -норадренергические рецепторы; блокаторы преимущественно серотонинергических, а не дофаминергических рецепторов с недифференцированным влиянием на рецепторы других нейромедиаторных систем.

Цель работы – обобщение данных о частоте, гипотезах развития, возможностях предотвращения и коррекции АП-индуцированных неврологических нежелательных реакций для оптими-

¹ Международная классификация болезней 10 пересмотра. <https://mkb-10.com/>

зации терапии расстройств шизофренического спектра.

Методология исследования включала анализ научной литературы в базах данных PubMed, eLIBRARY.RU, Cochrane Library, поисковых системах Google Scholar и Lens.org. Критерии включения: язык публикации — русский и английский; доступ — открытый. Глубина поиска: 2020–2025 гг. Поисковые термины: антипсихотик / antipsychotic; неврологическая нежелательная реакция / neurological adverse drug reaction; дистония / dystonia; дискинезия / dyskinesia; паркинсонизм / parkinsonism; акатизия / akathisia; злокачественный нейролептический синдром / neuroleptic malignant syndrome; когнитивное расстройство / cognitive disorder; деменция / dementia; безопасность лекарственных средств / drug safety. Критерии исключения: тезисы; дублирующие публикации; незавершенные исследования; закрытый доступ к полной версии. Всего отобрано 345 публикаций, после удаления дублирующих источников и источников с закрытым доступом в обзор было включено 57 источников.

ОСНОВНАЯ ЧАСТЬ

Неврологические нежелательные реакции и гипотезы их развития

К распространенным АП1-индуцированным неврологическим НР относятся ранние и поздние формы ЭПС, частота которых может достигать до 80% [6]. Клинические формы ЭПС (паркинсонизм, дистония, акатизия, дискинезия) продолжают регистрироваться в практике психиатра и при применении АП2, что объясняется дозозависимым эффектом некоторых представителей данной группы АП (рисперидон, палиперидон, амисульприд и др.) [6, 7]. Основой современного подхода к профилактике и коррекции ЭПС является оптимизация дозировки и выбора АП и ранняя диагностика неврологических НР. В случае если коррекция дозы АП, смена схемы приема, замена АП не сопровождаются положительной динамикой, рассматривается вопрос о назначении лекарственного средства — корректора [6, 8]. Для прогнозирования риска развития ЭПС важно учитывать особенности пути метаболизма, периода полувыведения и транспорта АП [8].

Наряду с ЭПС важно учитывать возможное негативное влияние АП на когнитивные функции. Частота и механизмы развития когнитивных расстройств продолжают оставаться темой для на-

учного обсуждения [10–13]. С одной стороны, после 8 нед. лечения АП у пациентов с РШС описано улучшение в различных когнитивных областях (скорость обработки данных, внимание, рабочая память, рассуждение и решение проблем) [10]. С другой стороны, небольшое превосходство АП по сравнению с плацебо связано не с прямым улучшением когнитивных функций, а с уменьшением позитивных симптомов психического расстройства, что косвенно улучшает мышление [11]. Прием АП1 ассоциировался с более высокой частотой когнитивных расстройств по сравнению с применением других АП (отношение шансов 9,25; 95% ДИ: 1,24–69,12) [12]. Это объясняется сильным антагонистическим эффектом АП1 на дофаминергические рецепторы 2 типа (DRD2), так как дофамин играет важную роль в процессах внимания, мотивации, рабочей памяти, скорости обработки информации и контроля импульсов. Однако небольшой объем подгруппы АП1 ($n=37$) и широкий доверительный интервал снижают надежность оценки степени их влияния на когнитивное функционирование у пациентов с РШС [12]. Некоторые АП1 (хлорпромазин, тиорадазин) и АП2 (кветиапин, клозапин, оланзапин) обладают большей аффинностью к холинергическим и гистаминовым рецепторам, что повышает риск АП-индуцированных когнитивных расстройств [13].

Для идентификации пациентов групп риска неврологических НР используются клинический мониторинг, лабораторный мониторинг, терапевтический лекарственный мониторинг, фармакогенетическое тестирование [6, 9].

Когнитивные расстройства

Когнитивные расстройства — глобальная медико-социальная проблема: ежегодно регистрируется ~10 млн новых случаев [14], включая лекарственно-индуцированные (2,7–10% от всех случаев с деменцией) [13]. В 2024 г. предложено две временные дефиниции АП-индуцированных когнитивных расстройств: острое когнитивное расстройство (острый нейрокогнитивный дефицит) и хроническое когнитивное расстройство [13] (рис. 1).

К острому АП-индуцированному когнитивному расстройству отнесен делирий [13, 15], который чаще наблюдается у лиц пожилого возраста [16]. Его частота у стационарных пациентов с РШС при монотерапии клозапином достигает 0,11% от всех пациентов, или 65,1% всех случаев когнитивных расстройств, когда причиной был только один АП [17]. К хроническому АП-ин-

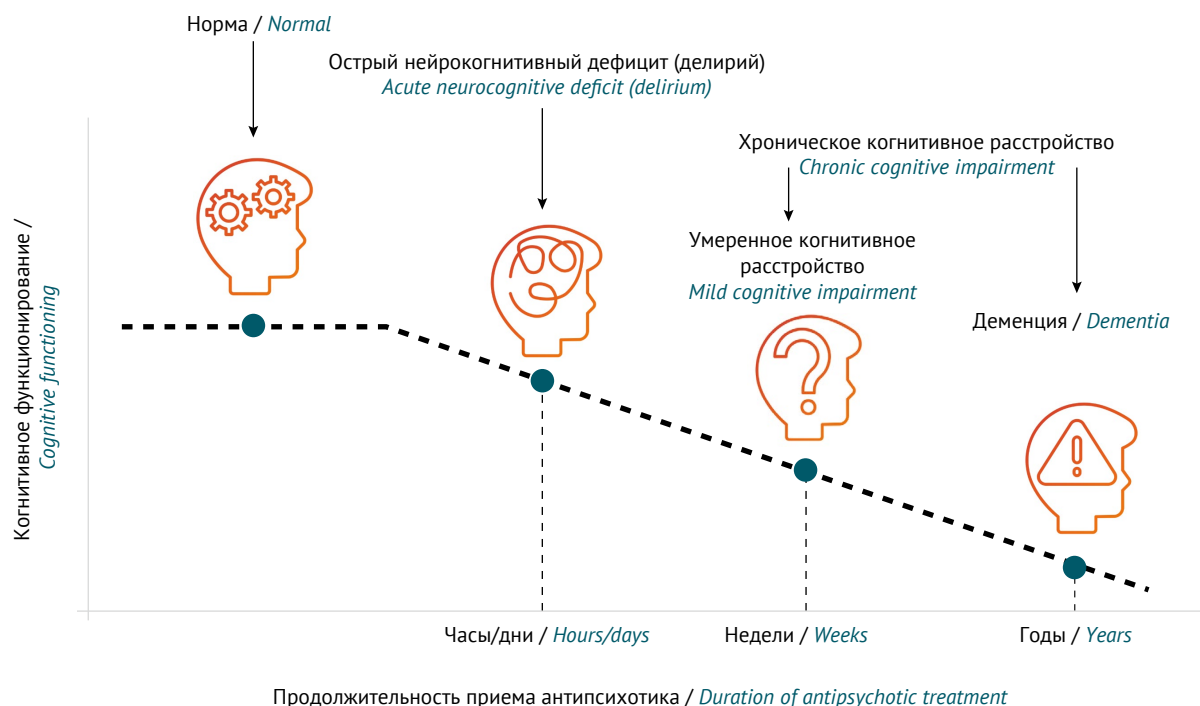


Рисунок подготовлен авторами по данным источника [13] / The figure was prepared by the authors based on data from [13]

Рисунок 1. Динамика развития антипсихотик-индуцированных когнитивных расстройств

Figure 1. Dynamics of the development of antipsychotic-induced cognitive disorders

дуцированному когнитивному расстройству отнесены умеренные и выраженные (деменция) когнитивные расстройства [12, 17]. По данным 8-летнего исследования L.-Y. Ma и соавт. (2024), у 1,3% пациентов, получавших АП, развилась деменция (из них 0,6% – болезнь Альцгеймера, 0,3% – сосудистая деменция, 0,4% – АП-индуцированная деменция) [18].

АП-индуцированные когнитивные расстройства характеризуются снижением памяти, внимания, концентрации, темпа мышления, скорости обработки информации, исполнительных функций, мотивации и контроля импульсов [13]. На их частоту влияют модифицируемые (новые генерации АП, высокая доза АП, политерапия АП, полипрагмазия, печеночная и почечная недостаточность, антихолинергическая нагрузка) и немодифицируемые (возраст и пол пациента, генетическая предрасположенность к нейродегенеративным заболеваниям, генетическая предрасположенность к замедлению метаболизма и эффлюкса АП) факторы риска. Результаты нейропсихологического тестирования пациентов с РШС в процессе терапии АП противоречивы: АП улучшают когнитивное функционирование параллельно с редукцией психотической

симптоматики [19]; АП ухудшают когнитивное функционирование [17]; АП не вызывают значимых изменений в выполнении различных нейропсихологических тестов [18]. Возможны следующие причины противоречивых результатов: вариабельность дизайна исследования; малая выборка; вариабельный период наблюдения; выраженная клиническая и психопатологическая гетерогенность исследуемых пациентов; отказ от использования шкал холинергической нагрузки [19, 21].

Сформулировано несколько гипотез развития АП-индуцированных когнитивных расстройств:

1) дофаминергическая (блокада дофаминергической передачи в мезокортикальном тракте, которая более выражена при приеме АП1 и менее выражена при приеме АП2 и АП3 за счет более избирательного воздействия на DRD2 и DRD3 и дополнительного антагонизма с 5HT2A-рецепторами, а также агонизма с 5HT1A-рецепторами) [22];

2) антихолинергическая (снижение уровня холинацетилтрансферазы и увеличение антихолинергической нагрузки, блокада ионных никотиновых рецепторов и метаболитных мускариновых рецепторов; АП с высокой

антихолинергической нагрузкой имеют высокий риск развития когнитивных расстройств) [17, 19];

3) глутаматергическая (провоспалительное действие АП2 с последующим изменением глутаматергической передачи и развитием гипofункции NMDA-рецепторов) [23];

4) нейротрофическая (снижение экспрессии факторов роста NGF и BDNF и индукция кортикальной атрофии при длительном приеме АП) [24];

5) нейровоспалительная (АП2, например рисперидон, кветиапин и клозапин, повышают уровень провоспалительных цитокинов, которые, в свою очередь, способны вызывать гипofункцию NMDA-рецепторов) [23, 25];

6) метаболическая (АП-индуцированный метаболический синдром, приводящий к эндотелиальной дисфункции церебральных сосудов, способствует снижению когнитивного функционирования) [26];

7) транспортная (первичное и вторичное нарушение экспрессии и/или активности белков – переносчиков АП через гематоэнцефалический барьер из головного мозга в системный кровоток и кумуляция их до токсического уровня) [27];

8) нейроэндокринная (вторичный гипогонадизм у мужчин вследствие АП-индуцированной гиперпролактинемии ассоциирован с расстройствами рабочей памяти, переключения внимания и зрительно-пространственной обработки, особенно у пожилых пациентов) [28–32];

9) генетическая (генетически детерминированное изменение аффинности мишеней АП и генетически детерминированное замедление эффлюкса АП) [26, 27].

Экстрапирамидные расстройства

ЭПС является наиболее изученной и наиболее частой неврологической НР у пациентов с РШС [33, 34]. В исследовании с участием госпитализированных пациентов его частота достигала 61,6% на фоне приема АП, но частота при приеме АП2 была ниже по сравнению с АП1 [35]. АП-индуцированный ЭПС включает дистонию, дискинезию, акатизию, паркинсонизм, злокачественный нейролептический синдром [33, 34].

Острая дистония возникает в течение первых часов или дней от начала приема АП [35, 37] с частотой от 1,4 до 60% [34–36] (средняя частота при приеме АП1 – 51,2%) [38]. Высокая вариабельность частоты встречаемости острой дистонии может быть обусловлена дизайном и объемом выборок в ранее проведенных исследованиях, а также исследуемыми АП. Например, на фоне приема рисперидона и галоперидола

острая дистония регистрировалась в 26,4 и 34,5% случаев соответственно [35]. Варианты острой дистонии: фокальная, сегментарная, мультифокальная, генерализованная и гемидистония [34]; чаще – орофациальная, туловищная и цервикальная. Классическим проявлением являются окулогирные кризы, опистотонус, экстензорная аксиальная дистония, оромандибулярная дистония. Характерны блефароспазм, тризм, протрузия языка [35]. Редкой и потенциально опасной является острая ларингеальная дистония со спастическим сокращением внутренних мышц гортани, одышкой, дисфонией, стридором [36].

Тардивная дистония встречается реже (1–5%), чем другие проявления ЭПС [37, 38], и развивается через несколько месяцев или лет от начала приема АП либо через 3 мес. после их отмены. Симптомы (в отличие от острой дистонии) могут не сопровождаться болевыми ощущениями и долго носить латентный характер. Для тардивной цервикальной дистонии (по сравнению с идиопатической) типичен ретроколлис, а не тортиколлис. При тардивной оромандибулярной дистонии возникают трудности с открыванием и закрыванием рта, нарушения жевания, речи и глотания [35]. Дистонические гиперкинезы рук, ног, туловища встречаются реже [37, 38]. Атипичный вариант аксиальной дистонии – синдром Пизанской башни (латерофлексия), развивается чаще у пациентов пожилого возраста, женщин, при политерапии АП и коморбидных органических заболеваниях головного мозга. Реже тардивная дистония приводит к жизнеугрожающим состояниям (рабдомиолизу, миоглобинурии и острой почечной недостаточности) [25].

Паркинсонизм является распространенной неврологической НР. Частота вариабельна и зависит от механизма действия АП, генетической предрасположенности и возраста пациента, длительности приема АП, дозы и др. [5, 39, 40]. Паркинсонизм ассоциирован в основном с приемом АП1 (галоперидол, хлорпромазин и др.) и некоторых АП2 (рисперидон и оланзапин) [39]. Частота паркинсонизма при приеме АП2 и АП3 у пациентов молодого и среднего возраста составляет 21,8 и 15,85% соответственно, но возрастает в 50–59 лет до 18,5%, а в 80–89 лет – до 51,3% [5]. Средняя частота АП-индуцированного паркинсонизма у пациентов с РШС составляет 36% [41]. Симптомы появляются как в первые часы после старта АП-терапии, так и в течение первых 6 мес. (характеризуются острым или подострым началом с быстро прогрессирующим течением) [42]. Преобладает акинетико-ригидный синдром

(мышечная ригидность, гипомимия, хриплость и монотонность голоса, дисфагия, гиперсаливация, запор, брадикинезия, постуральный или постурально-кинетический тремор). Тремор обычно двусторонний, возможна локальная форма — периоральный тремор. Тремор покоя встречается редко. Нередко АП-индуцированный паркинсонизм сочетается с другими формами ЭПС (акатизия, дистония) и нейроэндокринными НР [5].

Акатизия является наиболее изнуряющей неврологической НР [43], включает объективный (повышенная двигательная активность) и субъективный (внутреннее беспокойство) компоненты [44]. Частота при приеме АП1 достигает 14–35%, при приеме АП2 и АП3 варьирует в широком диапазоне (от 1 до 27%), что обусловлено дизайном и длительностью ранее проведенных исследований, а также конкретным АП [7, 43]. Чаще акатизия развивается в течение нескольких дней или недель после начала приема АП или наращивания дозы. Острая акатизия менее вероятна при применении АП2 и АП3, чем АП1. Характеризуется непроизвольными или полупроизвольными движениями для облегчения субъективного беспокойства: суелливостью, раскачиванием, перетоптыванием с ноги на ногу, постоянным хождением, невозможностью сидеть или стоять спокойно в течение нескольких минут [7]. Акатизия ухудшает качество жизни пациентов с РШС, снижая их приверженность к приему АП [44], так как вызывает физический и выраженный психологический дискомфорт, может привести к суицидальному поведению, агрессии и ажитации [43–45].

Острая дискинезия часто встречается в первые дни или недели от начала приема АП1, реже возникает при приеме АП новых генераций (кветиапин, оланзапин, зипрасидон, арипипразол). Механизм развития связан с блокадой DRD2 и нарушением синаптической регуляции дофамина, что сопровождается повышением чувствительности этих рецепторов и их чрезмерным ответом на дофамин. Клинически она проявляется окулогирным кризом, гримасничанием, стридором, ретроколлизом, тортиколлизом, скручиванием туловища, опистотонусом [46].

Тардивная дискинезия относится к гиперкинетическим двигательным расстройствам при длительном приеме АП [47]. Определяется как непроизвольные атетоидные или хореоформные движения длительностью не менее нескольких

недель, развивающиеся в связи с приемом АП в течение как минимум нескольких месяцев и сохраняющиеся более 4–8 нед.² Частота варьирует от 20–30% [47] до 50% [48] случаев, несколько ниже при приеме АП2 и АП3 по сравнению с АП1. Средняя частота тардивной дискинезии при приеме АП1 и АП2 составляет 30 и 21% случаев соответственно [49]. Клиническая картина характерная: непроизвольные движения языка, челюсти, туловища: хореоформные, атетоидные, ритмические движения (стереотипии) [7]. Непроизвольные движения в орально-щечно-языковой области, приводящие к затруднению речи, глотания, приема пищи, прикусыванию губ и скрежетанию зубами, возникают у 60–80% пациентов. Возможны нерегулярные движения мышц лица в виде учащенного моргания и блефароспазма, но баллизм встречается реже [48]. Около 60% пациентов испытывают эмоциональный дискомфорт и беспокойство, обусловленные непроизвольными движениями [47, 50]. Тяжесть тардивной дискинезии опосредована не только нарушениями в повседневной жизни и социальной стигматизацией, связанной с насильственными, неконтролируемыми движениями, но и жизнеугрожающими состояниями, когда задействованы мышцы глотки, диафрагмы и туловища [47, 48].

Злокачественный нейролептический синдром — редкая жизнеугрожающая неврологическая НР, развивается в течение 4 нед. от старта терапии АП, но чаще в течение 1 нед. [51]. Смертность при этой НР при своевременном лечении составляет около 5–10%, но без адекватной терапии может достигать 20–30% [52]. Частота у пациентов с РШС варьирует от 0,01 до 3,23% [52, 53]. Злокачественный нейролептический синдром обычно инициируется приемом высоких доз АП1, имеющих высокое сродство к DRD2 (галоперидол, флуфеназин, хлорпромазин), но может быть вызван низкоаффинными АП2 и АП3 (оланзапин, рисперидон, арипипразол) [54]. Клинические проявления включают мышечную ригидность, гипертермию, изменение сознания, вегетативную дисфункцию [54]. Мышечная ригидность может быть как очаговой с умеренным повышением тонуса, так и выраженной, генерализованной (опистотонус). Очаговая мышечная ригидность характеризуется окулогирным кризом, блефароспазмом, тризмом. Гипертермия обычно без суточных пиков и ознобов, плохо

² Diagnostic and statistical manual of mental disorders. American psychiatric association. 5th ed. Washington D.C.; 2013.

купируется антипиретиками. Характерно изменение сознания — от дезориентации, психомоторного возбуждения и мутизма до комы. Вегетативные расстройства включают нарушения сердечного ритма, лабильность артериального давления, гипергидроз, недержание мочи и гиперсаливацию, которая может привести к аспирационной пневмонии [51].

Сформулировано несколько гипотез развития АП-индуцированного ЭПС [5, 6, 40], среди которых наибольший интерес исследователей вызывают следующие: дофаминергическая (нарушение функции DRD2, включая их блокаду или перенасыщение, "fast-off D2" теория, нарушение функции базальных ганглиев таламокортикальной моторной петли); серотонинергическая (блокада серотонинергических рецепторов); метаболическая (окислительный стресс, нарушение обмена мелатонина, нарушение обмена витамина D3); генетическая (отягощенный семейный анамнез по нейродегенеративным заболеваниям, включая болезнь Паркинсона и паркинсонизм-плюс; носительство нефункциональных аллельных вариантов генов, кодирующих ключевые ферменты АП; носительство вариативных аллелей генов, кодирующих синтез дофамина, ферменты его деградации и DRD), гипотеза нарушения функции аденозиновых рецепторов и холинергическая гипотеза.

Данные о частоте, симптомах и гипотезах развития антипсихотик-индуцированных неврологических НР обобщены в *таблице S1* (размещена на сайте журнала³).

Выбор лекарственного препарата с учетом типа нежелательной реакции

Эра АП1: преобладание ЭПС

Появление АП1 изменило принципы лечения РШС, но механизм их действия, основанный на мощной и неселективной блокаде DRD2 в мезолимбическом и нигростриарном путях головного мозга, явился причиной ЭПС [5, 7]. Коррекция ЭПС стала рутинной практикой [7], но у некоторых пациентов с фармакогенетическим профилем «медленный метаболизатор» лекарственные средства, применяемые для коррекции, могут снижать скорость метаболизма АП за счет межлекарственного взаимодействия и, в свою очередь, повышать уровень АП в крови и тяжесть ЭПС [6, 27, 55].

Метаболизм и транспорт АП, определяемые фенотипами, влияют на то, как организм пациента с РШС перерабатывает и выводит лекарственные средства, причем эти процессы во многом зависят от генетической предрасположенности. У людей с нормальным метаболизмом (43–67% населения) АП перерабатываются с ожидаемой скоростью, но у пациентов с фенотипом «медленный метаболизатор» (гомозиготных носителей нефункциональных однонуклеотидных вариантов генов, кодирующих изоферменты цитохрома P450 печени) скорость метаболизма АП может быть значительно снижена, что приводит к высокой концентрации АП и усилению неврологической НР [56]. Кроме того, у пациентов с генетически детерминированным замедлением эффлюкса АП через гематоэнцефалический барьер повышается риск АП-индуцированной нейротоксичности [55, 57].

Эра АП новых поколений: снижение ЭПС и новая терапевтическая парадигма

Появление АП2 и АП3 явилось новым этапом в фармакотерапии РШС. Их преимуществом стала значительно меньшая частота возникновения ЭПС за счет быстрой диссоциации из DRD2 ("fast-off D2" теория [6]) и серотонин-дофаминового взаимодействия. Данные АП связываются с рецепторами непрочно, что позволяет эндогенному дофамину периодически осуществлять передачу сигнала в нигростриарном пути [5], блокируют 5HT2AR, косвенно повышая высвобождение дофамина в стриатуме и компенсируя его блокаду [21]. В результате риск острых и хронических форм ЭПС снизился, что позволило проводить лечение пациентов с РШС без развития тяжелых двигательных нарушений, хотя частота tardive dyskinesia и akathisia не претерпела существенных изменений [45, 49].

АП-индуцированные когнитивные расстройства на фоне антихолинергической нагрузки

Частота развития неврологических НР при применении АП2 и АП3 снизилась по сравнению с АП1, однако эти препараты способствуют развитию АП-индуцированных когнитивных расстройств (*рис. 2*), напрямую связанных с их мишенями действия. Например, оланзапин, клозапин и кветиапин обладают выраженной антихолинергической активностью, блокируют M1-холинорецепторы, что сопровождается

³ <https://doi.org/10.30895/2312-7821-2026-544-tabl>

снижением памяти, внимания, вербального обучения [13, 23, 57, 58]. Особенно значима эта проблема в долгосрочной перспективе. АП-индуцированные когнитивные расстройства могут иметь длительный латентный характер [18], что создает порочный круг: АП, призванный улучшить функционирование пациента с РШС, оказывает негативное влияние на когнитивное функционирование, препятствуя его социальной и профессиональной реабилитации.

Персонализация терапии: снижение выраженности нежелательных реакций

Переход от АП1 к АП2/АП3 сопровождается снижением тяжести и частоты встречаемости экстрапирамидных НР и повышением частоты менее тяжелых когнитивных НР. Ниже приведены мероприятия по снижению риска развития АП-индуцированных когнитивных расстройств.

1. Оценка семейного анамнеза по нейродегенеративным заболеваниям: болезнь Альцгеймера, фронто-темпоральная деменция, деменция с тельцами Леви и др.

2. Оценка когнитивной сферы на старте назначения АП и в динамике должна стать такой же рутинной процедурой, как и оценка состо-

яния экстрапирамидной системы, особенно при длительном приеме АП2 и АП3, например, тесты на внимание и вербальную память (вторая часть теста Струпа и тест Лурия на запоминание 10 не связанных по смыслу слов и др.), тесты для оценки моторных функций, вербальной продуктивности и исполнительских функций (Висконсинский тест по сортировке карточек, вторая часть теста последовательных соединений и др.), тест на уровень бодрствования, способность к чтению, зрительную память и формально-логическое мышление (первая часть теста Струпа и др.), тест на скорость психических процессов, зрительно-моторную координацию, концентрацию и устойчивость внимания, переключение и распределение внимания (первая часть теста последовательных соединений) [59].

3. Оценка антихолинергической нагрузки с использованием валидизированных кратких 4–5-балльных шкал, например, антихолинергическая лекарственная шкала (Anticholinergic Drug Scale, ADS), классификация антихолинергической нагрузки (Anticholinergic Burden Classification, ABC), клиническая антихолинергическая оценка (Clinician-rated Anticholinergic Score, CrAS), шкала антихолинергических рисков (Anti-

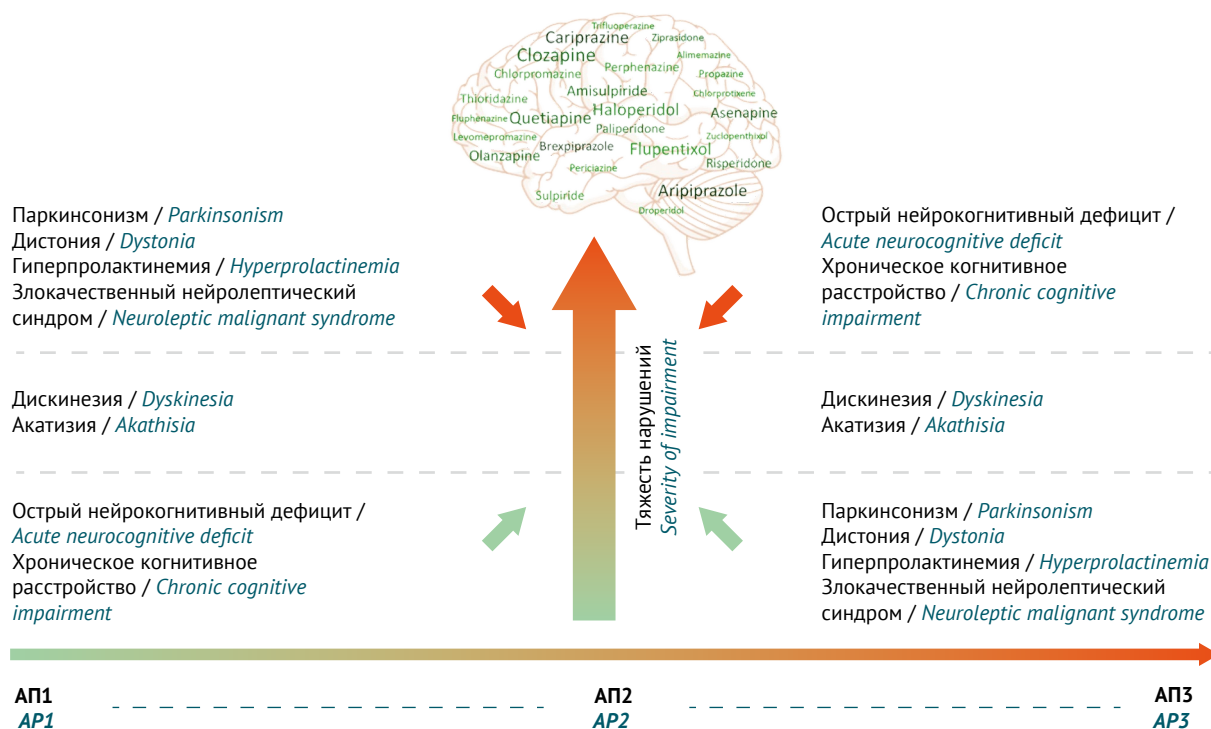


Рисунок подготовлен авторами / The figure was prepared by the authors

Рисунок 2. Профиль неврологических нежелательных реакций в зависимости от поколения антипсихотика (АП)

Figure 2. Profile of neurological adverse reactions by antipsychotic (AP) generation

cholinergic Risk Scale, ARS), шкала когнитивной антихолинергической нагрузки (Anticholinergic Cognitive Burden Scale, ACB), шкала антихолинергической активности (Anticholinergic Activity Scale, AAS), шкала антихолинергической нагрузки (Anticholinergic Loading Scale, ACL) [58, 60], среди которых шкалой первой очереди выбора может быть шкала ABC [61].

4. Выбор АП, основанный на взвешивании рисков и преимуществ для конкретного пациента: в случае высокого риска ЭПС АП2 и АП3 остаются бесспорным выбором, но у пациентов пожилого возраста или с уже имеющимися когнитивными расстройствами их антихолинергическая нагрузка может перевесить пользу и усугубить имеющийся когнитивный дефицит. Всемирная организация здравоохранения не рекомендует профилактическое и долгосрочное применение АП с высокой антихолинергической нагрузкой у пациентов с психическими расстройствами [32, 58], включая хлорпромазин, левопромазин, тиоридазин, хлорпротиксен, клозапин [60]. Необходимо осторожность и клинико-лабораторный мониторинг при долгосрочном применении АП со средним риском АП-индуцированных когнитивных расстройств (промазин, флуфеназин, перфеназин, перициазин, пипотиазин, молиндон, зуклопентиксол, оланзапин, кветиапин, азенапин) [61], что объясняется обратной пропорциональной связью между дозой лекарственного средства, его антихолинергическим потенциалом и когнитивными показателями [17]. К АП с низкой антихолинергической нагрузкой отнесены дисксиразин, прохлорперазин, тиопроперазин, галоперидол, мелперон, сертиндол, зипрасидон, луразидон, флупентиксол, тиотиксен, пимозид, пенфлуридол, сульприд, ремоксиприд, рисперидон, арипипразол, палиперидон [61].

5. Терапевтический лекарственный мониторинг остаточной и пиковой концентрации АП в крови: при достижении субтоксического или токсического уровня АП в плазме крови доза препарата должна быть своевременно снижена [62].

6. Определение уровней пролактина и тестостерона в крови: при повышении сывороточных уровней пролактина и снижении уровня тестостерона доза АП должна быть своевременно снижена или произведена замена АП с более благоприятным профилем риска нежелательных нейроэндокринных эффектов, ассоциированных с АП-индуцированными когнитивными расстройствами [28–32].

7. Фармакогенетическое тестирование: при идентификации носительства нефункциональных аллелей однонуклеотидных вариантов генов, кодирующих ключевые ферменты метаболизма и эффлюксные белки для назначенного АП, рекомендуется снижение дозы в среднем на 50 и 25% для гомозиготных и гетерозиготных носителей соответственно [27, 56].

Персонализация терапии РШС с учетом модифицируемых и немодифицируемых факторов риска АП-индуцированных неврологических НР, а также результатов терапевтического лекарственного мониторинга и фармакогенетического тестирования может помочь в достижении оптимального баланса между эффективностью и безопасностью АП в долгосрочной терапии РШС.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Частота и характер неврологических НР зависят от мишенной действия АП. Для АП1 характерна высокая частота ЭПС как следствие их мощного антагонизма в отношении DRD2 в нигростриарном и тубероинфундибулярном путях головного мозга. Для большинства АП2 и АП3 частота и тяжесть ЭПС ниже, чем у АП1, но выше риск дозозависимых когнитивных расстройств, в том числе на фоне вторичного гипогонадизма при АП-индуцированной гиперпролактинемии. Осторожный выбор АП и его дозы, клинико-лабораторный мониторинг неврологических НР на всех этапах лечения РШС наряду с терапевтическим лекарственным мониторингом и фармакогенетическим тестированием позволит достичь оптимального баланса между эффективностью и безопасностью АП, обеспечивая конкретному пациенту не только редукцию психотической симптоматики, но и сохранение качества его жизни.

Литература / References

1. Балашова АВ, Мамлеева ДВ, Мачехина ЛВ и др. Метаболические последствия антипсихотической терапии: состояние проблемы и возможные пути ее решения. *Ожирение и метаболизм*. 2022;19(4):431–41. Balashova AV, Mamleeva DV, Machekhina LV, et al. Metabolic adverse effects of antipsychotics: The state of the problem and management options. *Obesity and Metabolism*. 2022;19(4):431–41 (In Russ.). <https://doi.org/10.14341/omet12935>
2. Newman H, Branford D, Laugharne R, et al. Twenty-five year trend in antipsychotic medication prescribing in England: Challenges and opportunities. *BJPsych Open*. 2025;11(4):e151. <https://doi.org/10.1192/bjo.2025.10073>

3. Conn KA, Burne THJ, Kesby JP. Subcortical dopamine and cognition in schizophrenia: looking beyond psychosis in preclinical models. *Front Neurosci.* 2020;14:542. <https://doi.org/10.3389/fnins.2020.00542>
4. Сорокина ЮА, Мосина АА, Пономарев НА и др. Сравнение ответа на фармакотерапию нейролептиками разных поколений у пациентов с шизофренией. *Международный научно-исследовательский журнал.* 2022;2(116):149–55. Sorokina YuA, Mosina AA, Ponomarev NA, et al. Comparison of the response to pharmacotherapy with neuroleptics of different generations in patients with schizophrenia. *International Scientific Research Journal.* 2022;2(116):149–55 (In Russ.). <https://doi.org/10.23670/IRJ.2022.116.2.059>
5. Данилов ДС. Классификация антипсихотических средств и их значение для выбора терапии шизофрении (к 60-летию появления нейролептиков). *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* 2011;111(10):91–100. Danilov DS. Classification of antipsychotics and its importance for the choice of treatment of schizophrenia (to the 60th anniversary of the introduction of neuroleptics). *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry.* 2011;111(10):91–100 (In Russ.). EDN: [PGEUCYN](https://doi.org/10.23670/IRJ.2022.116.2.059)
6. Шнайдер НА, Вайман ЕЭ, Незнанов НГ, Насырова Р.Ф. *Фармакогенетика антипсихотик-индуцированных экстрапирамидных расстройств.* СПб.: Издательство ДЕАН; 2021. Shnayder NA, Vaiman EE, Neznanov NG, Nasyrova RF. *Pharmacogenetics of antipsychotic-induced extrapyramidal disorders.* St Petersburg: DEAN Publishing House; 2021 (In Russ.). EDN: [HJCMCX](https://doi.org/10.23670/IRJ.2022.116.2.059)
7. Sifaes S, Wu H, Wang D, et al. Antipsychotic dose, dopamine D2 receptor occupancy and extrapyramidal side-effects: A systematic review and dose-response meta-analysis. *Mol Psychiatry.* 2023;28(8):3267–77. <https://doi.org/10.1038/s41380-023-02203-y>
8. Маслов КА. Корректоры лекарственно-индуцированных экстрапирамидных расстройств в России, в современной клинической практике врача-психиатра. Вопросы прикладного практического применения. *Психиатрия и психофармакотерапия.* 2022;24(1):26–32. Maslov KA. Correctors of drug-induced extrapyramidal disorders in Russia in modern clinical practice of a psychiatrist: Issues of applied practical application. *Psychiatry and Psychopharmacotherapy.* 2022;24(1):26–32 (In Russ.). EDN: [PMHIHO](https://doi.org/10.23670/IRJ.2022.116.2.059)
9. Shnayder NA, Abdyrakhmanova AK, Nasyrova RF. Oxidation of antipsychotics. *Encyclopedia.* 2022;2(2):974–89. <https://doi.org/10.3390/encyclopedia2020064>
10. Gao S, Xu Q, Han Y, et al. Relationship between cognitive impairments and psychopathological symptoms in female schizophrenia subsequent to 8 weeks treatment with antipsychotic drugs. *BMC Psychiatry.* 2025;25(1):211. <https://doi.org/10.1186/s12888-025-06605-w>
11. Feber L, Peter NL, Chiochia V, et al. Antipsychotic drugs and cognitive function: A systematic review and network meta-analysis. *JAMA Psychiatry.* 2024;82(1):47–56. <https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2024.2890>
12. Ji Z, Yao F, Liu H, et al. Cognitive impairment and its influencing factors in patients with stable schizophrenia on regular medication: A real-world clinical study. *BMC Psychiatry.* 2025;25(1):819 <https://doi.org/10.1186/s12888-025-07297-y>
13. Reimers A, Odin P, Ljung H. Drug-induced cognitive impairment. *Drug Saf.* 2025;48(4):339–61. <https://doi.org/10.1007/s40264-024-01506-5>
14. Pais R, Ruano L, Carvalho OP, Barros H. Global cognitive impairment prevalence and incidence in community dwelling older adults: A systematic review. *Geriatrics (Basel).* 2020;5(4):84. <https://doi.org/10.3390/geriatrics5040084>
15. Friedrich ME, Grohmann R, Rabl U, et al. Incidence of drug-induced delirium during treatment with antidepressants or antipsychotics: A drug surveillance report of German-speaking countries between 1993 and 2016. *Int J Neuropsychopharmacol.* 2022;25(7):556–66. <https://doi.org/10.1093/ijnp/pyac005>
16. Tomlinson EJ, Schnitker LM, Casey PA. Exploring antipsychotic use for delirium management in adults in hospital, sub-acute rehabilitation and aged care settings: A systematic literature review. *Drugs Aging.* 2024;41(6):455–86. <https://doi.org/10.1007/s40266-024-01122-z>
17. Haddad C, Salameh P, Sacre H, et al. Effects of antipsychotic and anticholinergic medications on cognition in chronic patients with schizophrenia. *BMC Psychiatry.* 2023;23(1):61. <https://doi.org/10.1186/s12888-023-04552-y>
18. Ma LY, Ou YN, Gao PY, et al. Associations between antipsychotics exposure and dementia risk: A prospective cohort study of 415,100 participants. *J Affect Disord.* 2024;349:201–09. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2024.01.029>
19. Тумова МА, Степанова АА, Зазулина ЮС и др. Влияние антипсихотической и антихолинергической терапии на когнитивные функции у больных шизофренией. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* 2023;123(7):80–5. Tumova MA, Stepanova AA, Zazulina YuS, et al. Influence of antipsychotic and anticholinergic therapy on cognitive functions in patients with schizophrenia. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry.* 2023;123(7):80–5 (In Russ.). EDN: [TCKMGI](https://doi.org/10.1186/s12888-023-04552-y)
20. Петрова НН, Дорофейкова МВ. Механизмы развития нейрокогнитивного дефицита при шизофрении и современные подходы к терапии. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* 2014;114(11):116–23. Petrova NN, Dorofeykova MV. Mechanisms of neurocognitive deficit development in schizophrenia and modern approaches to therapy. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry.* 2014;114(11):116–23 (In Russ.). EDN: [TGMIEZ](https://doi.org/10.1186/s12888-023-04552-y)
21. Usogo M, Zahid U, Selvaggi P, et al. Effects of antipsychotics on human cognitive function: Causal evidence from healthy volunteers following sustained D2/D3 antagonism, D2/D3 partial agonism and placebo. *Mol Psychiatry.* 2025;30:5315–25. <https://doi.org/10.1038/s41380-025-03116-8>
22. Калигин КЮ, Спасов АА, Муха ОЮ и др. Фармакологические мишени и механизм действия антипсихотических средств в рамках нейробиологической теории патогенеза шизофрении. *Российский физиологический журнал им. И.М. Сеченова.* 2021;107(8):927–54. Kalitin KYu, Spasov AA, Mukha OYu, et al. Pharmacological targets and mechanism of action of antipsychotics within the neurochemical theory of schizophrenia pathogenesis. *Russian Journal of Physiology named after I.M. Sechenov.* 2021;107(8):927–54 (In Russ.). <https://doi.org/10.31857/S0869813921080070>
23. Allott K, Chopra S, Rogers J, et al. Advancing understanding of the mechanisms of antipsychotic-associated cognitive impairment to minimise harm: A call to action. *Mol Psychiatry.* 2024;29:2571–74. <https://doi.org/10.1038/s41380-024-02503-x>
24. Остроумова ОД, Куликова МИ, Остроумова ТМ и др. Лекарственно-индуцированные когнитивные нарушения. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика.* 2022;12(3):11–8. Ostroumova OD, Kulikova MI, Ostroumova TM, et al. Drug-induced cognitive impairment. *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics.* 2022;12(3):11–8 (In Russ.). <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2020-3-11-18>
25. Jalouli M, Rahman MA, Biswas P, et al. Targeting natural antioxidant polyphenols to protect neuroinflammation and neurodegenerative diseases: A comprehensive review. *Front Pharmacol.* 2025;16:1492517. <https://doi.org/10.3389/fphar.2025.1492517>
26. Шнайдер НА, Насырова Р.Ф., Пекарец НА, и др. Циркулирующие микроРНК – перспективные биомаркеры для оценки риска развития антипсихотик-индуцированного метаболического синдрома (обзор): часть 2. *Безопасность и риск фармакотерапии.* 2025;13(4):394–410. Shnayder NA, Nasyrova RF, Pekarets NA, et al. Circulating microRNAs as promising biomarkers for assessing the risk of antipsychotic-induced metabolic syndrome (review): Part 2. *Safety and Risk of Pharmacotherapy.* 2025;13(4):394–410 (In Russ.). <https://doi.org/10.30895/2312-7821-2025-499>
27. 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>
28. Shettima FB, Wakil MA, Sheikh TL, et al. Antipsychotics-related hyperprolactinaemia among patients with schizophrenia in Maiduguri. *S Afr J Psychiatr.* 2024;30:2133. <https://doi.org/10.4102/sajpspsychiatry.v30i0.2133>
29. Евсегнеев РА. Гиперпролактинемия, вызванная антипсихотиками. *Психиатрия, психотерапия и клиническая психология.* 2020;11(2):297–307. Evsegneevev RA. Antipsychotic-induced hyperprolactinemia. *Psychiatry, Psychotherapy and Clinical Psychology.* 2020;11(2):297–307 (In Russ.). <https://doi.org/10.34883/PI.2020.11.2.007>

30. Wang B, Liu X, Chen W, et al. Effects of androgen replacement therapy on cognitive function in patients with hypogonadism: A systematic review and meta-analysis. *Biomed Rep.* 2025;22(6):105. <https://doi.org/10.3892/br.2025.1983>
31. Zhang Z, Kang D, Li H. Testosterone and cognitive impairment or dementia in middle-aged or aging males: Causation and intervention, a systematic review and meta-analysis. *J Geriatr Psychiatry Neurol.* 2021;34(5):405–17. <https://doi.org/10.1177/0891988720933351>
32. Bidarolli M, Das B, Rawat VS, et al. Polypharmacy and anticholinergic burden scales in older adults: A cross-sectional study among psychiatric outpatients in a tertiary care hospital. *BMC Geriatr.* 2025;25(1):43. <https://doi.org/10.1186/s12877-024-05584-z>
33. Gebru WA, Asfaw GK, Berhe KT, et al. Predictors of extrapyramidal side effects among patients taking antipsychotic medication at Mekelle psychiatry units, Northern Ethiopia, 2023: unmatched case-control study. *BMC Psychiatry.* 2025;25(1):837. <https://doi.org/10.1186/s12888-025-07202-7>
34. Rissardo JP, Vora N, Mathew B, et al. Overview of movement disorders secondary to drugs. *Clin Pract.* 2023;13(4):959–76. <https://doi.org/10.3390/clinpract13040087>
35. Остроумова ТМ, Толмачева ВА, Остроумова ОД и др. Лекарственная дистония. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика.* 2020;12(5):4–8. Ostroumova TM, Tolmacheva VA, Ostroumova OD, et al. Drug-induced dystonia. *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics.* 2020;12(5):4–8 (In Russ.). <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2020-5-4-8>
36. Maguire P.A., Brazel M., Looi J.C.L. Antipsychotic-induced acute laryngeal dystonia: A systematic review of case reports. *Schizophr Res.* 2024; 264:248–62. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2023.12.032>
37. Fariba KA, Estevez R. Tardive dystonia. In: *StatPearls.* Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023. PMID: 32644445
38. Munipati D, Tikka SK, Malathesh BC, et al. Antipsychotic-induced tardive lingual dystonia presenting with bradycardia. *Prim Care Companion CNS Disord.* 2024;26(6):24cr03781. <https://doi.org/10.4088/PCC.24cr03781>
39. Balcerzak W, Gorzkowska A, Konieczna M, et al. Drug-induced parkinsonism or Parkinson's disease: A diagnostic challenge in a psychiatric patient. *Cureus.* 2025;17(7):e88177. <https://doi.org/10.7759/cureus.88177>
40. Шнайдер НА, Вайман ЕЭ, Насырова РФ. Антипсихотик-индуцированный паркинсонизм: шкала оценки риска и алгоритм персонализированной диагностики. *Безопасность и риск фармакотерапии.* 2025;13(1):70–85. Shnayder NA, Vaiman EE, Nasyrova RF. Antipsychotic-induced parkinsonism: A risk assessment scale and personalized diagnosis algorithm. *Safety and Risk of Pharmacotherapy.* 2025;13(1):70–85 (In Russ.). <https://doi.org/10.30895/2312-7821-2024-418>
41. Вайман ЕЭ, Шнайдер НА, Незнанов НГ, Насырова РФ. Лекарственно-индуцированный паркинсонизм. *Социальная и клиническая психиатрия.* 2021;31(1):96–103. Vaiman EE, Shnayder NA, Neznanov NG, Nasyrova RF. Drug-induced parkinsonism. *Social and Clinical Psychiatry.* 2021;31(1):96–103 (In Russ.). EDN: [MWEAHI](https://doi.org/10.14412/2074-2711-2021-6-91-97)
42. Остроумова ТМ, Остроумова ОД, Соловьева АС. Лекарственный паркинсонизм. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика.* 2021;13(6):91–7. Ostroumova TM, Ostroumova OD, Soloveva AS. Drug-induced parkinsonism. *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics.* 2021;13(6):91–7 (In Russ.). <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2021-6-91-97>
43. Gerolymos C, Barazer R, Yon DK, et al. Drug efficacy in the treatment of antipsychotic-induced akathisia: A systematic review and network meta-analysis. *JAMA Netw Open.* 2024;7(3):e241527. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2024.1527>
44. Wu H, Sifaes S, Wang D, et al. Antipsychotic-induced akathisia in adults with acute schizophrenia: a systematic review and dose-response meta-analysis. *Eur Neuropsychopharmacol.* 2023;72:40–49. <https://doi.org/10.1016/j.euroneuro.2023.03.015>
45. Bjarke J, Gjerde HN, Jørgensen HA, et al. Akathisia and atypical antipsychotics: Relation to suicidality, agitation and depression in a clinical trial. *Acta Neuropsychiatr.* 2022;34(5):282–8. <https://doi.org/10.1017/neu.2022.9>
46. Никитина АЮ, Левин ОС. Современные подходы к предупреждению и лечению лекарственных дискинезий. *Современная терапия в психиатрии и неврологии.* 2021;(1–2):27–35. Nikitina AYU, Levin OS. Current approaches to prevention and treatment of drug-induced dyskinesias. *Modern Therapy in Psychiatry and Neurology.* 2021;(1–2):27–35 (In Russ.). EDN: [IDEXLO](https://doi.org/10.1177/0891988720933351)
47. Захаров ДВ, Буряк ЮВ, Михайлов ВА. Поздние (тардивные) нейролептик-индуцированные дискинезии. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* 2022;122(1):31–5. Zakharov DV, Buryak YuV, Mikhailov VA. Tardive neuroleptic-induced dyskinesias. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry.* 2022;122(1):31–5 (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/inevro202212201131>
48. Mori Y, Takeuchi H, Tsutsumi Y. Current perspectives on the epidemiology and burden of tardive dyskinesia: A focused review of the clinical situation in Japan. *Ther Adv Psychopharmacol.* 2022;12:20451253221139608. <https://doi.org/10.1177/20451253221139608>
49. Hauser RA, Meyer JM, Factor SA, et al. Differentiating tardive dyskinesia: a video-based review of antipsychotic-induced movement disorders in clinical practice. *CNS Spectr.* 2022;27(2):208–17. <https://doi.org/10.1017/S109285292000200X>
50. Caroff SN, Yeomans K, Lenderking WR, et al. RE-KINECT: A prospective study of the presence and healthcare burden of tardive dyskinesia in clinical practice settings. *J Clin Psychopharmacol.* 2020;40(3):259–68. <https://doi.org/10.1097/JCP.0000000000001201>
51. Вайман ЕЭ, Шнайдер НА, Архипов ВВ и др. Злокачественный нейролептический синдром. *Современная терапия психических расстройств.* 2020;(4):13–21. Vaiman EE, Shnayder NA, Arkhipov VV, et al. Neuroleptic malignant syndrome. *Modern Therapy of Mental Disorders.* 2020;(4):13–21 (In Russ.). <https://doi.org/10.21265/PSYPH.2022.61.002>
52. Бальшев ОО, Ляшенко СВ, Киндигилян ЮЛ, Бельская ВС. Факторы развития летального исхода при злокачественном нейролептическом синдроме. *Анестезиология и реаниматология.* 2023;(3):54–8. Balyshev OO, Lyashenko SV, Kindigilyan YuL, Belskaya VS. Risk factors for fatal outcome in neuroleptic malignant syndrome. *Russian Journal of Anaesthesiology and Reanimatology.* 2023;(3):54–8 (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/anaesthesiology202303154>
53. Mogollon Diaz JP, Lizcano Toloza LY, et al. Neuroleptic malignant syndrome associated with atypical antipsychotics: A case report. *Rev Colomb Psiquiatr.* 2023;52(1):78–81. <https://doi.org/10.1016/j.rcpeng.2023.03.004>
54. Simon LV, Hashmi MF, Callahan AL. Neuroleptic malignant syndrome. In: *StatPearls.* Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023. PMID: 29489248
55. Boyko IR, Shnayder NA, Grechkina VV, et al. Frequency of "poor transporter" phenotype among patients with mental disorders: Pilot study. *Personalized Psychiatry and Neurology.* 2024;4(3):37–44. <https://doi.org/10.52667/2712-9179-2024-4-3-37-44>
56. Shnayder NA, Abdyrakhmanova AK, Nasyrova RF. Phase I of antipsychotics metabolism and its pharmacogenetic testing. *Pers Psych Neurol.* 2022;2(1):4–21. <https://doi.org/10.52667/2712-9179-2022-2-1-4-21>
57. Sissung TM, Troutman SM, Campbell TJ, et al. Transporter pharmacogenetics: transporter polymorphisms affect normal physiology, diseases, and pharmacotherapy. *Discov Med.* 2012;13(68):19–34. PMID: 22284781
58. Mancini V, Latreche C, Fanshawe JB, et al. Anticholinergic burden and cognitive function in psychosis: A systematic review and meta-analysis. *Am J Psychiatry.* 2025;182(4):349–59 <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.20240260>
59. Обьедков ИВ, Скугаревская ММ, Копытов АВ и др. Клиническое значение нейропсихологических и психофизиологических показателей при параноидной шизофрении. *Военная медицина.* 2019;2:53–9. Obvedkov IV, Skugarevskaya MM, Kopytov AV, et al. Clinical significance of neuropsychological and psychophysiological indicators in paranoid schizophrenia. *Military Medicine.* 2019;2:53–9 (In Russ.). EDN: [ZVPXSN](https://doi.org/10.1017/neu.2022.9)
60. Сычев ДА, Орехов РЕ. Шкала антихолинергической нагрузки как метод борьбы с полипрагмацией у пациентов пожилого и старческого возраста. 2016;25(4):81–4.

- Sychev DA, Orekhov RE. Anticholinergic burden scale as a method to combat polypharmacy in elderly and senile patients. *Clinical Pharmacology and Therapy*. 2016;25(4):81–4 (In Russ.). EDN: [UPJEBT](https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2024.1441)
61. Luyck JJ, Correll CU, Manu P, et al. Pneumonia risk, antipsychotic dosing, and anticholinergic burden in schizophrenia. *JAMA Psychiatry*. 2024;81(10):967–75.
<https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2024.1441>
62. Мирошниченко ИИ, Баймеева НВ, Платова АИ, Каледа ВГ. Терапевтический лекарственный мониторинг антипсихоти-

ческих препаратов в повседневной психиатрической практике. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2023;123(5):145–52.

Miroshnichenko II, Baymееva NV, Platova AI, Kaleda VG. Therapeutic drug monitoring of antipsychotic drugs in routine psychiatric practice. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2023;123(5):145–52 (In Russ.).
<https://doi.org/10.17116/jnevro2023123051145>

Дополнительная информация. Таблица S1 размещена на сайте журнала «Безопасность и риск фармакотерапии».
<https://doi.org/10.30895/2312-7821-2026-544-tabl>

Supplementary information. Table S1 is available on the website of *Safety and Risk of Pharmacotherapy*.
<https://doi.org/10.30895/2312-7821-2026-544-tabl>

Вклад авторов. Все авторы подтверждают соответствие своего авторства критериям ICMJE. Наибольший вклад распределен следующим образом: *Шнайдер Н.А.* – идея исследования, формулировка цели и ключевых задач обзора, доработка рукописи по результатам рецензирования; *Ширукова А.М.* – анализ и интерпретация полученных данных, написание текста рукописи; *Насырова Р.Ф.* – общая концепция, руководство проектом, утверждение окончательной версии рукописи для публикации; *Кайсинова Е.К.* – работа с базами данных; *Абраменко А.А.* – подготовка иллюстраций; *Глущенко Е.И.* – участие в разработке дизайна исследования и проверке результатов; *Бойко И.Р.* – подготовка таблиц.

Author contributions. All authors confirm that they meet the ICMJE criteria for authorship. The most significant contributions were as follows. *Natalia A. Shnayder* conceived the idea, formulated the key goals and objectives of the review, and revised the manuscript based on peer-review results. *Asiyat M. Shirukova* analyzed and interpreted the data obtained, and drafted the manuscript. *Regina F. Nasyrova* developed the general concept of the study, supervised the project, and approved the final version of the manuscript for publication. *Eugenia K. Kaisinova* performed the database searches. *Anastasiia A. Abramenko* prepared the illustrations. *Ekaterina I. Glushchenko* participated in developing the study design and verifying the results. *Irina R. Boyko* prepared the tables.

Использование генеративного искусственного интеллекта. Авторы заявляют, что не использовали генеративный ИИ при подготовке рукописи.

Use of generative artificial intelligence. The authors declare that no generative AI was used during the preparation of this 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>

Ширукова Асият Мухтаровна / Asiyat M. Shirukova
ORCID: <https://orcid.org/0009-0004-6045-3906>

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

Кайсинова Евгения Константиновна / Eugenia K. Kaisinova
ORCID: <https://orcid.org/0009-0002-0242-5937>

Абраменко Анастасия Александровна / Anastasiia A. Abramenko
ORCID: <https://orcid.org/0009-0005-8777-1055>

Глущенко Екатерина Ильинична / Ekaterina I. Glushchenko
ORCID: <https://orcid.org/0009-0008-8273-6025>

Бойко Ирина Романовна / Irina R. Boyko
ORCID: <https://orcid.org/0009-0008-0357-6060>

Поступила 26.12.2025

После доработки 03.03.2026

Принята к публикации 05.03.2026

Received December 26, 2025

Revised March 3, 2026

Accepted March 5, 2026

УДК 615.065:615.214:616.89

<https://doi.org/10.30895/2312-7821-2026-14-2-155-167>

Оригинальная статья | Original article



Влияние психофармакотерапии на маркеры системной воспалительной реакции у пациентов психосоматического профиля: ретроспективное исследование

А.А. Андержанова¹ , В.А. Мазус¹ , М.В. Журавлева^{2,3} , С.Ю. Сереброва^{2,3} , С.В. Яковлев^{4,5} , Ю.А. Мелёшкина¹ , М.В. Лукина^{1,6,✉} , М.А. Балалаева^{1,6}

¹ Государственное бюджетное учреждение здравоохранения города Москвы «Городская клиническая больница № 1 им. Н.И. Пирогова Департамента здравоохранения города Москвы», Ленинский пр-т, д. 8, Москва, 119049, Российская Федерация

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

³ Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), Большая Пироговская ул., д. 2, стр. 4, Москва, 119048, Российская Федерация

⁴ Государственное бюджетное учреждение здравоохранения г. Москвы «Городская клиническая больница им. С.С. Юдина Департамента здравоохранения города Москвы», Коломенский пр-д, д. 4, Москва, 115446, Российская Федерация

⁵ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Баррикадная ул., д. 2/1, стр. 1, Москва, 125993, Российская Федерация

⁶ Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Российский научный центр хирургии имени академика Б.В. Петровского», Абрикосовский пер., д. 2, Москва, 119991, Российская Федерация

✉ Лукина Мария Владимировна lukinamv1@zdrav.mos.ru; mari-luk2010@yandex.ru

РЕЗЮМЕ

ВВЕДЕНИЕ. Безопасность фармакотерапии у пациентов с психическими расстройствами имеет особую значимость в контексте оценки системных воспалительных процессов. Психофармакотерапия может модулировать иммунный ответ, потенциально маскируя признаки системной воспалительной реакции (СВР) у пациентов психосоматического профиля, что осложняет дифференциально-диагностический поиск и выбор стратегии лечения.

ЦЕЛЬ. Оценить влияние догоспитального приема психотропных препаратов на ключевые маркеры системной воспалительной реакции (температура тела, лейкоцитоз, уровень С-реактивного белка) для повышения безопасности фармакотерапии психотропными препаратами и оптимизации терапевтической стратегии у госпитализированных пациентов с психическими расстройствами.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ. В одноцентровом ретроспективном исследовании проанализированы данные 850 пациентов, госпитализированных в период с января 2024 по март 2025 г. с подозрением на инфекци-

© Андержанова А.А., Мазус В.А., Журавлева М.В., Сереброва С.Ю., Яковлев С.В., Мелёшкина Ю.А., Лукина М.В., Балалаева М.А., 2026

Издатель ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России

онные осложнения или декомпенсацию соматической патологии. Оценено 5 классов психофармакотерапевтических препаратов: антипсихотики ($n=270$), антидепрессанты ($n=56$), противоэпилептические ($n=94$), анксиолитики ($n=15$) и противопаркинсонические ($n=63$). Связь с температурной реакцией (<37 °C, ≤ 38 °C, >38 °C), лейкоцитозом и повышением уровня С-реактивного белка оценивали с использованием критериев χ^2 Пирсона, точного критерия Фишера и теста на линейно-линейную ассоциацию.

РЕЗУЛЬТАТЫ. Из исследуемых классов препаратов ни один не оказывал влияния на все три маркера СВР одновременно. Прием антидепрессантов был ассоциирован со значимым линейным трендом к снижению выраженности лихорадки ($p=0,024$). Применение противоэпилептических препаратов было связано с меньшей частотой лейкоцитоза ($p=0,039$), чем у пациентов, не принимавших препараты этой группы. Политерапия (≥ 3 препаратов) значимо ассоциировалась со снижением уровня лейкоцитоза ($p=0,008$) и повышением уровня С-реактивного белка ($p=0,006$). Антипсихотики хлорпротиксен и хлорпромазин ассоциировались с более высокими, а рисперидон – с более низкими показателями СВР. Уровень С-реактивного белка при воспалении оставался стабильно повышенным и не зависел от приема психотропных средств.

ВЫВОДЫ. Рутинная психофармакотерапия не является универсальным фактором, искажающим картину системного воспаления. Эффекты являются селективными и наиболее выражены при политерапии. С-реактивный белок как наиболее устойчивый маркер может служить объективным индикатором воспаления, а данные о влиянии отдельных антипсихотиков на маркеры СВР могут быть использованы для оптимизации терапевтической стратегии у пациентов с сочетанной психической и соматической патологией.









Ключевые слова: системная воспалительная реакция; психические заболевания; С-реактивный белок; лейкоцитоз; лихорадка; маркеры воспаления; политерапия; антипсихотические препараты; антидепрессанты; противоэпилептические препараты; противопаркинсонические препараты; анксиолитики; ретроспективное клиническое исследование

Для цитирования: Андержанова А.А., Мазус В.А., Журавлева М.В., Сереброва С.Ю., Яковлев С.В., Мелёшкина Ю.А., Лукина М.В., Балалаева М.А. Влияние психофармакотерапии на маркеры системной воспалительной реакции у пациентов психосоматического профиля: ретроспективное исследование. *Безопасность и риск фармакотерапии*. 2026;14(2):155–167. <https://doi.org/10.30895/2312-7821-2026-14-2-155-167>

Финансирование. Работа выполнена без спонсорской поддержки.

Потенциальный конфликт интересов. Андержанова А.А., Мазус В.А., Мелёшкина Ю.А., Лукина М.В., Балалаева М.А. являются соавторами БД КЛИОПС (База данных «Клинико-лабораторные и фармакотерапевтические особенности дебюта и течения инфекционных осложнений у пациентов психосоматического профиля») (свидетельство о государственной регистрации базы данных RU 2025622888), данные которой использованы в исследовании. Журавлева М.В. является членом редакционной коллегии журнала «Безопасность и риск фармакотерапии» с 2021 г. Сереброва С.Ю. и Яковлев С.В. заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Impact of Psychopharmacotherapy on Systemic Inflammatory Response Markers in Psychosomatic Patients: A Retrospective Study

Anastasia A. Anderzhanova¹ , Veronika A. Mazus¹ , Marina V. Zhuravleva^{2,3} ,
Svetlana Yu. Serebrova^{2,3} , Sergey V. Yakovlev^{4,5} , Yulia A. Meleshkina¹ , Maria V. Lukina^{1,6} ,
Maria A. Balalaeva^{1,6} 

¹ N.I. Pirogov City Clinical Hospital No. 1, Moscow Healthcare Department, 8 Leninsky Ave., Moscow, 119049, Russian Federation

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

³ I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), 2/4 Bolshaya Pirogovskaya St., Moscow, 119048, Russian Federation

⁴ S.S. Yudin City Clinical Hospital, Moscow Healthcare Department, 4 Kolomensky Dr., Moscow, 115446, Russian Federation

⁵ Russian Medical Academy of Continuous Professional Education,
2/1/1 Barrikadnaya St., Moscow, 125993, Russian Federation

⁶ B.V. Petrovsky Russian Scientific Center of Surgery,
2 Abrikosovsky Ln., Moscow 119991, Russian Federation

✉ **Maria V. Lukina** lukinamv1@zdrav.mos.ru; mari-luk2010@yandex.ru

ABSTRACT

INTRODUCTION. The safety of pharmacotherapy in patients with mental disorders is critical for accurate assessment of systemic inflammatory processes. Psychopharmacotherapy may modulate the immune response, potentially masking systemic inflammatory response (SIR) signs in patients with psychosomatic profile. This phenomenon complicates the differential diagnostic process and the selection of an appropriate treatment strategy.

AIM. To evaluate the effect of pre-admission psychotropic medication use on key markers of systemic inflammatory response (body temperature, leukocytosis, and C-reactive protein (CRP) levels) to enhance the safety of psychotropic pharmacotherapy and optimize therapeutic strategies in hospitalized patients with mental disorders.

MATERIALS AND METHODS. This single-center retrospective study analyzed data from 850 patients hospitalized between January 2024 and March 2025 with suspected infectious complications or decompensation of somatic pathology. Five classes of psychopharmacotherapeutic agents were evaluated: antipsychotics ($n=270$), antidepressants ($n=56$), antiepileptics ($n=94$), anxiolytics ($n=15$), and antiparkinsonian agents ($n=63$). Associations with febrile response ($<37\text{ }^{\circ}\text{C}$, $\leq 38\text{ }^{\circ}\text{C}$, $>38\text{ }^{\circ}\text{C}$), leukocytosis, and elevated CRP levels were assessed using the Pearson χ^2 test, Fisher's exact test, and the linear-by-linear association test.

RESULTS. No single drug class affected all three markers of SIR simultaneously. Antidepressant use was associated with a significant linear trend toward reduced fever severity ($p=0.024$). Antiepileptic use was associated with a lower incidence of leukocytosis ($p=0.039$). Polytherapy (use of ≥ 3 medications) was significantly associated with a decrease in leukocyte counts ($p=0.008$) and an increase in CRP levels ($p=0.006$). Among individual agents, chlorprothixene and chlorpromazine were associated with higher, while risperidone was associated with lower, SIR parameter values. CRP levels during inflammation remained consistently elevated and were not influenced by psychotropic medication use.

CONCLUSIONS. Routine psychopharmacotherapy is not a universal confounding factor that distorts the picture of systemic inflammation. The effects are selective and most pronounced in the context of polytherapy. CRP, as the most stable marker, can serve as an objective indicator of inflammation, and data on the effects of individual antipsychotics on SIR markers can be used to optimize therapeutic strategies in patients with comorbid mental and somatic disorders.

Keywords: systemic inflammatory response; mental disorders; C-reactive protein; leukocytosis; fever; inflammatory markers; polypharmacy; antipsychotic agents; antidepressive agents; antiepileptic drugs; antiparkinson agents; anxiolytics; retrospective study

For citation: Anderzhanova A.A., Mazus V.A., Zhuravleva M.V., Serebrova S.Yu., Yakovlev S.V., Meleshkina Yu.A., Lukina M.V., Balalaeva M.A. Impact of psychopharmacotherapy on systemic inflammatory response markers in psychosomatic patients: A retrospective study. *Safety and Risk of Pharmacotherapy*. 2026;14(2):155–167. <https://doi.org/10.30895/2312-7821-2026-14-2-155-167>

Funding. The study was performed without external funding.

Disclosure. Anastasia A. Anderzhanova, Maria V. Lukina, Veronika A. Mazus, Yulia A. Meleshkina, Maria A. Balalaeva are co-authors of the CLIOPS DB (Database "Clinical, Laboratory and Pharmacotherapeutic Features of the Onset and Course of Infectious Complications in Patients with a Psychosomatic Profile") (certificate of state registration of the database RU 2025622888). Marina V. Zhuravleva has been a member of the editorial board of *Safety and Risk of Pharmacotherapy* since 2021. Svetlana Yu. Serebrova and Sergey V. Yakovlev declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Пациенты с психическими расстройствами характеризуются высокой частотой коморбидной соматической патологии и повышенным риском развития инфекционных осложнений. Явления системной воспалительной реакции (СВР) у таких пациентов могут развиваться не только при инфекционных осложнениях, но и при тяжелой

неинфекционной соматической патологии [1, 2]. Такие маркеры СВР, как лихорадка, лейкоцитоз и повышение уровня С-реактивного белка (СРБ), не являются специфическими и зачастую служат универсальными индикаторами активности патологического процесса, играя ключевую роль в определении тактики ведения пациента [3]. Однако в условиях многопрофильного

стационара наибольшие диагностические сложности представляют случаи, когда истинная этиология повышения уровня этих маркеров остается неясной. Особенно трудны для дифференциальной диагностики ситуации, при которых клинические проявления СВП маскируются сопутствующей патологией или лекарственной терапией, имитируя инфекционный процесс при его отсутствии или, наоборот, нивелируя признаки начала инфекции [1–3].

Согласно российским клиническим рекомендациям¹ пациенты с психическими расстройствами получают длительную психофармакотерапию (ПФТ) препаратами различных классов: антипсихотики, антидепрессанты, противоэпилептические препараты, анксиолитики, противопаркинсонические препараты. Результаты отдельных исследований показали, что психофармакотерапевтические препараты оказывают модулирующее (как провоспалительное, так и противовоспалительное) влияние на иммунную систему и воспалительные каскады, которое зависит от класса препарата, его химической структуры, дозы и длительности приема. Например, описаны иммуносупрессивные свойства некоторых атипичных антипсихотиков и противовоспалительный потенциал отдельных антидепрессантов [4–6].

Однако вопрос о реальном клиническом влиянии ПФТ на выраженность СВП у пациентов как с инфекционными заболеваниями, так и с декомпенсацией хронической патологии остается малоизученным. Особую актуальность данная проблема приобретает в условиях стационаров психосоматического профиля, где требуется дифференциальная диагностика между обострением основного заболевания, экстрапирамидными расстройствами, включая злокачественный нейролептический синдром, и истинным инфекционным процессом [7, 8]. Предположение о том, что фоновая терапия психотропными средствами способна маскировать типичные признаки воспаления и может затруднять диагностику соматических заболеваний, требует изучения. Влияние характерной для таких пациентов политерапии на суммарный воспалительный ответ также остается неисследованным. Таким образом, существует очевидный пробел между фундаментальными знаниями

об иммуномодулирующих свойствах психотропных препаратов и их влиянием на клинико-лабораторные показатели, в том числе маркеры СВП, у госпитализированных пациентов психосоматического профиля.

Цель работы – оценить влияние догоспитального приема психотропных препаратов на ключевые маркеры системной воспалительной реакции (температура тела, лейкоцитоз, уровень С-реактивного белка) для повышения безопасности фармакотерапии психотропными препаратами и оптимизации терапевтической стратегии у госпитализированных пациентов с психическими расстройствами.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проведено одноцентровое неинтервенционное ретроспективное исследование на базе психиатрического отделения для пациентов с сочетанной соматической и психической патологией Городской клинической больницы № 1 им. Н.И. Пирогова Департамента здравоохранения города Москвы (ГКБ № 1 им. Н.И. Пирогова ДЗМ). Для анализа в базе данных «Клинико-лабораторные и фармакотерапевтические особенности дебюта и течения инфекционных осложнений у пациентов психосоматического профиля (БД КЛИОПС)»² были отобраны истории болезни пациентов, госпитализированных в стационар с января 2024 по март 2025 г. с подозрением на наличие инфекционного осложнения или с обострением соматической патологии. Исследование проведено в соответствии с Хельсинкской декларацией Всемирной медицинской ассоциации (ред. 2024 г.) и одобрено локальным этическим комитетом ГКБ № 1 им. Н.И. Пирогова ДЗМ (протокол № 1 от 23.01.2025).

Участники. Из данных БД КЛИОПС ($n=921$) в последующий анализ отобрано 850 историй болезни пациентов, соответствующих критериям включения: возраст старше 18 лет, длительность госпитализации более 3 сут, госпитализация в стационар в связи с подозрением на наличие инфекционного осложнения или обострения любой соматической патологии, наличие основных клинико-лабораторных признаков СВП (повышение температуры тела, лейкоцитоз, повышение уровня СРБ). Критерии невключения: наличие активного онкологического процесса, наличие

¹ Шизофрения. Клинические рекомендации. Минздрав России; 2024.

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

Эпилепсия и эпилептический статус у взрослых и детей. Клинические рекомендации. Минздрав России; 2022.

² Андержанова АА, Мазус ВА, Мелешкина ЮА и др. Свидетельство о государственной регистрации базы данных RU 2025622888. БД КЛИОПС (База данных «Клинико-лабораторные и фармакотерапевтические особенности дебюта и течения инфекционных осложнений у пациентов психосоматического профиля»). EDN [GUURDV](https://doi.org/10.26907/2542-0398.2025.01.001)

системного заболевания, ВИЧ-инфекция в стадии СПИД (4 клиническая стадия), состояние после трансплантации органов.

Дизайн исследования. Факт применения психофармакотерапевтических препаратов различных классов рассматривали как бинарный признак («да/нет»). Учитывали данные из сопроводительной документации скорой помощи, выписных эпикризов предыдущих госпитализаций, а также сведения от родственников, осуществляющих уход за пациентом. Анализировали информацию о классе препарата, длительности приема, суточной и разовой дозах. Последующий субанализ включал оценку влияния на показатели СВР отдельных классов препаратов ($n > 10$): антипсихотики, антидепрессанты, противоэпилептические препараты, анксиолитики, противопаркинсонические препараты. Влияние приема миорелаксантов, антихолинэстеразных препаратов, нормотимиков и ноотропов на маркеры СВР не оценивали ввиду малочисленности групп ($n < 10$).

Оценка маркеров системной воспалительной реакции. В каждой подгруппе анализировали проявления СВР в первые 48–72 ч после госпитализации. Температурную реакцию ранжировали на три категории: отсутствие повышения температуры (< 37 °C), субфебрилитет (≤ 38 °C), фебрильная лихорадка (> 38 °C). Лейкоцитоз определяли как превышение уровня лейкоцитов в периферической крови выше референсных значений лаборатории (бинарный признак «да/нет»). Повышение уровня СРБ определяли как превышение верхней границы нормы, установленной лабораторией (бинарный признак «да/нет»).

Ввиду гетерогенности распределения и недостаточной представленности в выборке такие показатели, как гипотермия, лейкопения, уровень прокальцитонина и скорость оседания эритроцитов, были исключены из дальнейшего анализа.

Статистический анализ. Для первичного описания данных использовали абсолютную (n) и относительную (%) частоту. Сводные данные представляли в виде таблиц сопряженности. Статистическую значимость различий в частоте встречаемости маркеров воспаления между группами сравнения оценивали с помощью критерия χ^2 (хи-квадрат) Пирсона. При ожидаемых частотах в ячейках таблицы менее 5 использовали точный критерий Фишера. Сравнение двух

групп по количественному показателю, распределение которого отличалось от нормального, при условии равенства дисперсий выполняли с помощью U -критерия Манна–Уитни. Для выявления линейного тренда в упорядоченных категориальных данных (температурные градации) применяли тест на линейно-линейную ассоциацию. В рамках субанализа для отдельных препаратов дополнительно рассчитывали стандартизованные остатки и Z -оценки. Для оценки влияния политерапии (количества одновременно принимаемых препаратов) на маркеры воспаления применяли метод попарных сравнений с поправкой Бонферрони для контроля множественных сравнений. Все расчеты проводили с использованием статистического программного обеспечения SPSS Statistics (версия 26.0, IBM Corp., США). Статистическую значимость устанавливали на уровне $p < 0,05$ за исключением случаев применения поправки Бонферрони.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В исследование включены 850 пациентов (431 мужчина и 419 женщин), медиана возраста 65 лет (межквартильный размах (IQR): 46; 79), диапазон 18–102 года. Из них на догоспитальном этапе психофармакотерапевтические препараты не принимали 352 (41,4%), принимали 498 (58,6%). Распределение пациентов по принимаемому препарату: антипсихотики – 270, антидепрессанты – 56, противоэпилептические – 94, анксиолитики – 15, противопаркинсонические – 63.

Последующий субанализ влияния на показатели СВР проводился для этих же групп (при $n > 10$).

Группы без ПФТ и с ПФТ не различались по возрасту (медиана 67 vs 61 год; $p = 0,066$), полу ($p = 0,206$), индексу массы тела ($p = 0,829$) и длительности госпитализации (медиана 11 сут; $p = 0,853$). Летальность составила 14,2 и 13,5% соответственно ($p = 0,081$). Группы были сопоставимы по демографическим показателям, но различались по частоте соматической патологии и сопутствующей терапии (табл. S1, размещена на сайте журнала³).

Распределение психических расстройств и расстройств поведения в исследуемой популяции характеризовалось следующим образом:

1) органические, включая симптоматические, психические расстройства (код по МКБ-10: F00–F09) – 329 (38,7%) случаев, из них сосудистая

³ <https://doi.org/10.30895/2312-7821-2026-549-tabl>

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

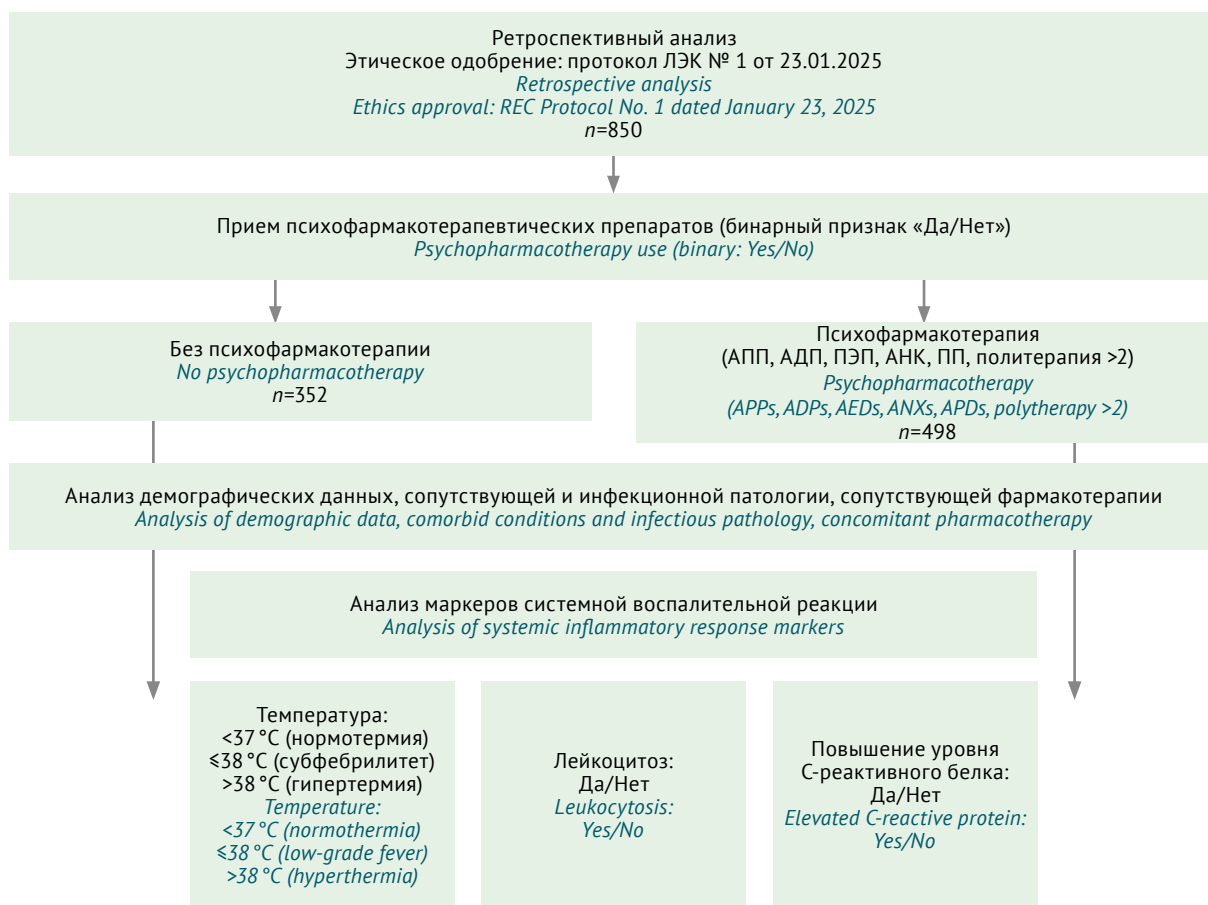


Рисунок подготовлен авторами по собственным данным / The figure was prepared by the authors using their own data

Рисунок 1. Блок-схема распределения групп анализа психотропных препаратов и маркеров системной воспалительной реакции. АПП – антипсихотические препараты; АДП – антидепрессанты; ПЭП – противозепилептические препараты; АНК – анксиолитики; ПП – противопаркинсонические препараты

Figure 1. Flowchart of patient allocation for the analysis of psychotropic drug classes and systemic inflammatory response markers. APPs, antipsychotics; ADPs, antidepressants; AEDs, antiepileptics; ANXs, anxiolytics; APDs, anti-parkinsonian drugs

деменция – 246 (74,8%), эпилепсия – 56 (17%), прочие дегенеративные заболевания нервной системы – 27 (8,2%);

2) шизофрения, шизотипические и бредовые расстройства (F20–F28) – 217 (25,5%), из них параноидная форма – 109 (50,2%), шизотипическое расстройство – 34 (15,7%), хронические бредовые расстройства – 29 (13,4%), шизоаффективные расстройства – 17 (7,8%), индуцированное бредовое расстройство – 11 (5,1%), гебефреническая шизофрения – 11 (5,1%), вялотекущая шизофрения – 6 (2,8%);

3) психические расстройства и расстройства поведения, связанные с употреблением психоактивных веществ (F10–F19) – 157 (18,5%);

4) умственная отсталость (F70–F78) – 95 (11,2%);

5) невротические, связанные со стрессом, и соматоформные расстройства (F40–F45) – 52 (6,1%).

Сравнительный анализ маркеров СВР в группах

При анализе маркеров СВР (табл. 1) выявлено: нормотермия чаще наблюдалась в группе пациентов без ПФТ, чем с ПФТ (58,5 vs 48,2%; $p=0,069$); субфебрилитет (29,0 vs 28,3%; $p=0,062$) и гипертермия (11,9 vs 9,6%; $p=0,59$) значимо не различались. В группе без ПФТ чаще, чем с ПФТ, отмечены лейкоцитоз (88,4 vs 61,0%; $p=0,701$) и повышение уровня СРБ (86,9 vs 63,9%; $p=0,952$). Среди принимавших ПФТ максимальные значения лейкоцитоза отмечены в подгруппах противозепилептических препаратов (68,3%),

Таблица 1. Распределение показателей системной воспалительной реакции в группах пациентов, принимавших психофармакотерапевтические препараты различных классов (количество пациентов, $n=850$)

Table 1. Distribution of systemic inflammatory response parameters in groups of patients taking various classes of psychopharmacological drugs (number of patients, $n=850$)

Класс ЛП <i>Drug class</i>	Группа (n) <i>Group (n)</i>	Показатели системной воспалительной реакции у пациентов, n (%) <i>Indicators of systemic inflammatory response in patients, n (%)</i>				
		Температура тела <i>Body temperature</i>			Лейкоцитоз <i>Leukocytosis</i>	Повышение уровня СРБ <i>Elevated CRP level</i>
		<37 °C	≤38 °C	>38 °C		
АПП <i>APPs</i>	Не принимали ЛП <i>Not receiving drugs</i> (580)	305 (52,6)	212 (36,5)	63 (10,9)	400 (69,0)	496 (85,5)
	Принимали ЛП <i>Receiving drugs</i> (270)	156 (57,8)	85 (31,5)	29 (10,7)	186 (68,9)	229 (84,8)
АДП <i>ADPs</i>	Не принимали ЛП <i>Not receiving drugs</i> (794)	426 (53,7)	276 (34,8)	92 (11,5)	549 (69,1)	680 (85,6)
	Принимали ЛП <i>Receiving drugs</i> (56)	43 (76,8)	11 (19,6)	2 (3,6)	34 (60,7)	47 (83,9)
ПЭП <i>AEDs</i>	Не принимали ЛП <i>Not receiving drugs</i> (756)	414 (54,8)	260 (34,4)	82 (10,8)	530 (70,1)	647 (85,6)
	Принимали ЛП <i>Receiving drugs</i> (94)	50 (53,2)	30 (31,9)	14 (14,9)	55 (58,5)	79 (84,0)
АНК <i>ANXs</i>	Не принимали ЛП <i>Not receiving drugs</i> (835)	455 (54,5)	289 (34,6)	91 (10,9)	575 (68,9)	713 (85,4)
	Принимали ЛП <i>Receiving drugs</i> (15)	8 (53,3)	6 (40,0)	1 (6,7)	10 (66,7)	14 (93,3)
ПП <i>APDs</i>	Не принимали ЛП <i>Not receiving drugs</i> (787)	428 (54,4)	273 (34,7)	86 (10,9)	544 (69,1)	670 (85,1)
	Принимали ЛП <i>Receiving drugs</i> (63)	37 (58,7)	20 (31,8)	6 (9,5)	44 (69,8)	56 (88,9)

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

Примечание. ЛП – лекарственный препарат; СРБ – С-реактивный белок; АПП – антипсихотические препараты; АДП – антидепрессанты; ПЭП – противозепилептические препараты; АНК – анксиолитики; ПП – противопаркинсонические препараты.
Note. CRP, C-reactive protein; APPs, antipsychotics; ADPs, antidepressants; AEDs, antiepileptics; ANXs, anxiolytics; APDs, anti-parkinsonian drugs.

антипсихотиков (67,4%) и анксиолитиков (60,0%), минимальные – в подгруппе антидепрессантов (28,6%); повышение уровня СРБ наблюдалось в подгруппах анксиолитиков (80,0%), антипсихотиков (78,9%) и противозепилептических препаратов (50,0%).

Влияние отдельных классов препаратов

Антипсихотики. В группе пациентов, принимавших антипсихотики, повышение температуры тела выше 37°C зафиксировано у 31,5% человек (субфебрилитет) и 10,7% (гипертермия), лейкоци-

тоз – у 68,9%, повышение уровня СРБ – у 84,8%. В исследуемой популяции не обнаружено значимых различий в частоте встречаемости СВР у пациентов, принимавших и не принимавших антипсихотики. Последующий анализ не выявил связи между фактом терапии антипсихотиками и температурной реакцией ($p=0,68$), лейкоцитозом ($p=0,20$) или повышением уровня СРБ ($p=0,90$). Полученные результаты позволяют сделать вывод о том, что сам по себе прием антипсихотика (как бинарный фактор «да/нет») не является значимым фактором, влияющим на развитие и/или степень тяжести СВР в данной популяции.

Однако субанализ, направленный на оценку влияния отдельных антипсихотиков (бинарный признак «да/нет») на динамику показателей СВР, выявил разнонаправленные ассоциации. Применение типичных антипсихотиков хлорпроксена ($p=0,001$) и хлорпромазина ($p=0,019$) было значимо ассоциировано с провоспалительным эффектом и более высокими уровнями маркеров воспаления. Напротив, прием атипичного антипсихотика рисперидона ($p=0,008$) был связан со снижением уровня СРБ (табл. 2).

Антидепрессанты. У пациентов, не принимавших антидепрессанты, нормальная температура тела зарегистрирована в 53,6% случаев, субфебрилитет – в 34,7%, гипертермия – в 11,0%. В группе принимавших антидепрессанты нормальная температура отмечена у 76,9% пациентов, субфебрилитет – у 19,2%, гипертермия – у 3,8%. Несмотря на малочисленность выборки ($n=56$), выявлена статистически значимая тенденция (линейно-линейная связь: $p=0,024$): прием антидепрессантов был ассоциирован со снижением степени или вероятности повышения температуры. Выводы являются предварительными и требуют проверки на выборке большего размера. В отношении других маркеров СВР значимых различий не обнаружено: лейкоцитоз ($p=0,407$), уровень СРБ ($p=0,418$) (табл. 3). Субанализ отдельных антидепрессантов продемонстрировал тенденцию к снижению уровня СВР на фоне приема амитриптилина ($p=0,071$) и эс-

циталопрама ($p=0,074$), однако уровень значимости не был достигнут.

Противоэпилептические препараты. В группах пациентов, принимавших и не принимавших противоэпилептические препараты, распределение по выраженности температурной реакции было сходным: повышение температуры зарегистрировано у 54% пациентов, субфебрильная температура – у 32%. Увеличение доли пациентов с гипертермией с 10,2 до 14,9% статистически незначимо ($p=0,427$). В группе пациентов, не принимавших противоэпилептические препараты, лейкоцитоз отмечен у 70,1%, в группе принимавших – у 58,5%. Различие было статистически значимым ($p=0,039$), однако линейный тренд отсутствовал ($p=0,163$). Прием противоэпилептических препаратов был ассоциирован со статистически значимым снижением частоты развития лейкоцитоза. Доля пациентов с повышенным уровнем СРБ была практически идентична в группах принимавших (85,6%) и не принимавших (84,0%) противоэпилептические препараты ($p=0,82$). Субанализ отдельных противоэпилептических препаратов не выявил значимых ассоциаций с маркерами СВР.

Другие группы препаратов. Прием анксиолитиков и противопаркинсонических препаратов ни как группы в целом, ни их отдельных представителей не был ассоциирован с изменением риска развития или выраженности СВР, что косвенно подтверждает индифферентность данных

Таблица 2. Тенденции изменения показателей (тренды) системной воспалительной реакции на фоне применения отдельных психофармакотерапевтических препаратов

Table 2. Trends in systemic inflammatory response markers associated with specific psychopharmacotherapeutic drugs

Препарат <i>Drug</i>	<i>p-value, U test</i>	<i>Z-оценка Z-score</i>	Уровень связи <i>Strength of association</i>	Интерпретация <i>Interpretation</i>
Хлорпроксен <i>Chlorprothixene</i>	0,001	3,250	Сильнейшая связь <i>The strongest association</i>	У пациентов, принимавших хлорпроксен, уровень маркеров воспаления (температура, лейкоцитоз, С-реактивный белок) достоверно выше, чем у тех, кто его не принимал <i>In patients taking chlorprothixene, the level of inflammatory markers (temperature, leukocytosis, C-reactive protein) was significantly higher than in those not taking the drug</i>
Хлорпромазин <i>Chlorpromazine</i>	0,019	2,345	Достоверная связь <i>Significant association</i>	Прием хлорпромазина ассоциирован с более высоким уровнем С-реактивного белка <i>Treatment with chlorpromazine was associated with a significantly higher level of C-reactive protein</i>
Рisperидон <i>Risperidone</i>	0,008	-2,634	Сильная связь <i>Strong association</i>	У пациентов, принимавших рисперидон, уровень С-реактивного белка достоверно ниже <i>In patients taking risperidone, the level of C-reactive protein was significantly lower than in those not taking the drug</i>

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

Примечание. *U test* – *U*-критерий Манна–Уитни.

Note. *U test*, Mann–Whitney *U test*.

классов препаратов в контексте проявлений воспалительной реакции.

Влияние политерапии

В группе пациентов с ПФТ большинство получили один препарат ($n=225$). Среди них доля пациентов без повышения температуры составила 61,9%, с субфебрилитетом – 26,5%. В группе не получавших ПФТ нормотермия была у 51,6% пациентов, субфебрилитет – у 37,3%.

При увеличении количества психофармакологических препаратов до 2 ($n=118$), 3 ($n=85$), 4 ($n=67$) и 5 ($n=5$) распределение менялось, однако статистически значимой связи между количеством препаратов и температурной реакцией не обнаружено (χ^2 Пирсона: $p=0,312$; линейно-линейная связь: $p=0,858$). Этот тренд был отмечен и для показателей лейкоцитоза и СРБ.

При парном сравнении с поправкой Бонферрони у пациентов, принимавших 3 и более препарата, уровень СВР был статистически значимо выше, чем у пациентов, принимавших 2 препарата ($p=0,008$ для лейкоцитоза; $p=0,006$ для СРБ). Данный эффект не был выявлен при анализе влияния отдельных классов препаратов, что указывает на кумулятивный или синергический эффект политерапии на патогенетические механизмы воспаления.

Результаты оценки влияния психофармакотерапевтических препаратов различных групп на показатели маркеров СВР у пациентов обобщены в *таблице 3*.

Данное исследование было предпринято для оценки иммуномодулирующих эффектов психофармакотерапевтических препаратов и их влияния на маркеры СВР у госпитализированных пациентов с сочетанной соматической и психической патологией. Полученные результаты дают важную и в чем-то неожиданную информацию, которая имеет как фундаментальное, так и прикладное значение для психиатрической и общесоматической практики.

Главным выводом исследования является отсутствие повышения уровня маркеров СВР под действием ПФТ в клинических условиях. Вопреки возможным опасениям, ни один из основных классов препаратов (антипсихотики, антидепрессанты, анксиолитики, противосеипептические и противопаркинсонические препараты) не был ассоциирован со статистически значимым изменением всех трех ключевых маркеров СВР. Это обнадеживающий результат, указывающий на относительную безопасность

рутинной ПФТ в контексте риска маскировки инфекционного воспаления. Тем не менее выявленные специфические ассоциации имеют сложный дифференцированный характер.

Отмечена также селективность влияния препаратов на отдельные маркеры СВР: эффекты были избирательными и затрагивали преимущественно один маркер. Так, прием антидепрессантов был связан со значимым линейным трендом снижения вероятности и выраженности лихорадочной реакции ($p=0,024$), что согласуется с растущим массивом данных о противовоспалительном потенциале отдельных антидепрессантов [9–11]. Регулирующее влияние антидепрессантов на температуру тела, вероятно, опосредовано центральными механизмами – прямым действием на гипоталамические центры терморегуляции, так как аналогичного снижения уровня СРБ или частоты развития лейкоцитоза не наблюдалось.

В свою очередь, прием противосеипептических препаратов был ассоциирован со снижением частоты лейкоцитоза ($p=0,039$), что может быть следствием доказанного иммуномодулирующего действия препаратов этой группы или лучшего контроля основного психиатрического заболевания. Результаты субанализа показали, что общие выводы по классу могут скрывать важные внутрикласовые различия. В отдельных публикациях 2013 и 2020 гг. подтверждено, что противосеипептические препараты, включая вальпроевую кислоту, модулируют иммунный ответ, снижая продукцию провоспалительных цитокинов. Эти данные указывают на то, что противовоспалительные эффекты данных препаратов могут вносить вклад в их терапевтическое действие при аффективных расстройствах [12, 13].

Прием антипсихотиков в целом не влиял на маркеры СВР, а применение типичных антипсихотиков хлорпропиксена и хлорпромазина было значимо ассоциировано с провоспалительным эффектом. Напротив, прием атипичного антипсихотика рисперидона был связан со снижением уровня маркеров воспаления. Эти данные согласуются с концепцией различных иммунологических профилей типичных и атипичных нейролептиков и подчеркивают важность выбора конкретного препарата, особенно у пациентов с сопутствующей соматической патологией [14–16].

Наиболее значимой с клинической точки зрения оказалась ассоциация количества одновременно принимаемых психофармакоте-

Таблица 3. Анализ взаимосвязи между догоспитальным применением психофармакологических препаратов, политерапией (≥ 3 препаратов) и маркерами системной воспалительной реакции

Table 3. Analysis of the association between pre-admission use of psychopharmacological agents, polytherapy (≥ 3 drugs), and markers of systemic inflammatory response

Маркер <i>Marker</i>	Группа препаратов <i>Drug class</i>	<i>p</i> -value	Характер связи <i>Association type</i>	Интерпретация / Сводный вывод <i>Interpretation / Summary conclusion</i>
Температура <i>Temperature</i>	АПП <i>APPs</i>	0,68	Нет связи <i>No association</i>	Влияние на температуру отсутствует <i>No effect on temperature</i>
	АДП <i>ADPs</i>	0,024	Обратная связь (↓) <i>Inverse association (↓)</i>	Прием ассоциирован со снижением температуры тела <i>Associated with reduced body temperature</i>
	ПЭП <i>AEDs</i>	0,43	Нет связи <i>No association</i>	Влияние на температуру отсутствует <i>No effect on temperature</i>
	АНК <i>ANXs</i>	0,97	Нет связи <i>No association</i>	Влияние на температуру отсутствует <i>No effect on temperature</i>
	ПП <i>APDs</i>	0,27	Нет связи <i>No association</i>	Влияние на температуру отсутствует <i>No effect on temperature</i>
	Политерапия (≥ 3) <i>Polytherapy (≥ 3)</i>	0,312	Нет связи <i>No association</i>	Политерапия не ассоциирована с изменением температуры <i>Polytherapy is not associated with temperature changes</i>
Лейкоцитоз <i>Leukocytosis</i>	АПП <i>APPs</i>	0,20	Нет связи <i>No association</i>	Влияние на лейкоцитоз отсутствует <i>No effect on leukocytosis</i>
	АДП <i>ADPs</i>	0,41	Нет связи <i>No association</i>	Влияние на лейкоцитоз отсутствует <i>No effect on leukocytosis</i>
	ПЭП <i>AEDs</i>	0,039	Обратная связь (↓) <i>Inverse association (↓)</i>	Прием ассоциирован со снижением частоты лейкоцитоза <i>Associated with reduced incidence of leukocytosis</i>
	АНК <i>ANXs</i>	0,78	Нет связи <i>No association</i>	Влияние на лейкоцитоз отсутствует <i>No effect on leukocytosis</i>
	ПП <i>APDs</i>	0,77	Нет связи <i>No association</i>	Влияние на лейкоцитоз отсутствует <i>No effect on leukocytosis</i>
	Политерапия (≥ 3) <i>Polytherapy (≥ 3)</i>	0,008	Обратная связь (↓) <i>Inverse association (↓)</i>	Политерапия ассоциирована со снижением частоты лейкоцитоза по сравнению с группой без ПФТ <i>Polytherapy is associated with reduced incidence of leukocytosis compared to the group with no psychopharmacotherapy</i>
С-реактивный белок (СРБ) <i>C-reactive protein (CRP)</i>	АПП <i>APPs</i>	0,90	Нет связи <i>No association</i>	Влияние на СРБ отсутствует <i>No effect on CRP level</i>
	АДП <i>ADPs</i>	0,29	Нет связи <i>No association</i>	Влияние на СРБ отсутствует <i>No effect on CRP level</i>
	ПЭП <i>AEDs</i>	0,82	Нет связи <i>No association</i>	Влияние на СРБ отсутствует <i>No effect on CRP level</i>
	АНК <i>ANXs</i>	0,92	Нет связи <i>No association</i>	Влияние на СРБ отсутствует <i>No effect on CRP level</i>
	ПП <i>APDs</i>	0,34	Нет связи <i>No association</i>	Влияние на СРБ отсутствует <i>No effect on CRP level</i>
	Политерапия (≥ 3) <i>Polytherapy (≥ 3)</i>	0,006	Прямая связь (↑) <i>Direct association (↑)</i>	Политерапия ассоциирована с повышением уровня СРБ (как по сравнению с группой без ПФТ, так и внутри группы ПФТ) <i>Polytherapy is associated with elevated CRP levels (both compared to the group with no psychopharmacotherapy and within the psychopharmacotherapy group)</i>

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

Примечание. АПП – антипсихотические препараты; АДП – антидепрессанты; ПЭП – противоэпилептические препараты; АНК – анксиолитики; ПП – противопаркинсонические препараты; ПФТ – психофармакотерапия.

Note. APPs, antipsychotics; ADPs, antidepressants; AEDs, antiepileptics; ANXs, anxiolytics; APDs, antiparkinsonian drugs.

рапевтических препаратов с лейкоцитозом и повышением уровня СРБ ($p=0,008$ и $p=0,006$ соответственно). Этот результат не был выявлен

при анализе приема препаратов отдельных классов как бинарного фактора («да/нет»), что указывает на кумулятивный или синергический эф-

фект политерапии. Данный факт подчеркивает, что оценка изменения воспалительного ответа должна учитывать не только класс препарата, но и общую медикаментозную нагрузку, характерную для пациентов с тяжелыми психическими расстройствами [17].

С практической точки зрения наиболее важным результатом следует признать отсутствие динамики уровня СРБ. Ни один из классов препаратов не повлиял на частоту повышения показателя СРБ, что позволяет рассматривать СРБ как наиболее надежный и специфичный маркер для диагностики бактериального воспаления, контроля инфекционных осложнений и эффективности ПФТ.

Полученные результаты позволяют определить перспективные направления будущих исследований: 1) проспективное исследование с детальной оценкой параметров фармакотерапии (доза, длительность, комплаенс) для подтверждения выявленных ассоциаций, особенно для антидепрессантов; 2) углубленный анализ механизмов, лежащих в основе специфического влияния политерапии психотропными препаратами на маркеры СРБ; 3) изучение долгосрочных исходов у пациентов с разными профилями воспалительного ответа на фоне ПФТ.

Ограничения исследования

Исследование имело ограничения, свойственные ретроспективному дизайну, основными являлись следующие: 1) отсутствие информации о точных дозах психофармакотерапевтических препаратов, длительности терапии и комплаентности пациентов не позволило провести многофакторный анализ и установить дозозависимые эффекты; 2) неравномерный размер групп сравнения, особенно антидепрессантов и анксиолитиков, снизил статистическую мощность выводов по этим классам препаратов; 3) возможное влияние на показатели СРБ неучтенных факторов (например, тяжесть соматического состояния, специфика инфекционного агента) могло повлиять на статистическую мощность исследования, ограничило возможность проведения многофакторного анализа, а также увеличило риск переоценки/недооценки эффекта. Кроме того, в исследовании не учитывали влияние на показатели маркеров СРБ догоспитальной терапии миорелаксантами, антихолин-

эстеразными препаратами, нормотимиками ввиду малочисленности случаев применения.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В исследовании не выявлено данных, подтверждающих гипотезу об изменении (повышении или снижении) показателей СРБ у пациентов на фоне приема какого-либо класса психоактивных препаратов. Выявленные ассоциации носят избирательный характер, различные препараты влияют только на один из маркеров: антидепрессанты – на температуру (возможно, через центр терморегуляции); противоэпилептические препараты – на лейкоцитоз (возможно, через угнетение гемопоза или иммунные механизмы).

Применение хлорпротиксена и хлорпромазина было ассоциировано с более высоким уровнем маркеров воспаления, что может потребовать дополнительного мониторинга состояния пациентов и проведения исследований, четко объясняющих наличие данного влияния и раскрывающих лежащие в его основе патофизиологические механизмы. Прием рисперидона был ассоциирован со снижением уровня маркеров воспаления, что согласуется с данными о его потенциальных противовоспалительных свойствах, однако необходимы дополнительные исследования для подтверждения этого предположения. Большинство препаратов в проведенном анализе не имели значимого влияния на исследуемый комплекс воспалительных маркеров.

Уровень СРБ оказался наиболее устойчивым маркером воспаления, на который не влиял ни один из изученных классов препаратов. Это повышает его ценность как объективного индикатора воспаления.

Результаты проведенного исследования, несмотря на его ограничения, вносят существенный вклад в клиническую практику, демонстрируя, что рутинная ПФТ не является универсальным фактором, искажающим картину системного воспаления. Стабильность уровня СРБ подтверждает его статус ключевого диагностического маркера СРБ у пациентов с психическими расстройствами. Выявленные ассоциации, в частности, различия внутри класса антипсихотиков, подчеркивают важность персонализированного подхода к назначению терапии и мониторингу состояния пациентов с сочетанной психической и соматической патологией.

Литература / References

1. Sikora JP, Karawani J, Sobczak J. Neutrophils and the systemic inflammatory response syndrome (SIRS). *Int J Mol Sci.* 2023;24(17):13469. <https://doi.org/10.3390/ijms241713469>
2. Benlamkaddem S, Doughmi D, Tlamçani I, et al. The challenging aspect of macrophage activation syndrome in the setting of sepsis or systemic inflammatory response syndrome (SIRS). *Cureus.* 2023;15(3):e36228. <https://doi.org/10.7759/cureus.36228>
3. Ye J, Hu X, Wang Z, et al. The role of mtDAMPs in the trauma-induced systemic inflammatory response syndrome. *Front Immunol.* 2023;14:1164187. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2023.1164187>
4. Burghardt KJ, Mando W, Seyoum B, et al. The effect of antipsychotic treatment on hormonal, inflammatory, and metabolic biomarkers in healthy volunteers: A systematic review and meta-analysis. *Pharmacotherapy.* 2022;42(6):504–13. <https://doi.org/10.1002/phar.2689>
5. Rok-Bujko P. Molecular mechanisms of antipsychotics – their influence on intracellular signaling pathways, and epigenetic and post-transcription processes. *Postep Psychiatr Neurol.* 2022;31(2):74–84. <https://doi.org/10.5114/ppn.2022.117963>
6. Nava RG, Adri AS, Filgueiras IS, et al. Modulation of neuroimmune cytokine networks by antidepressants: implications in mood regulation. *Transl Psychiatry.* 2025;15(1):314. <https://doi.org/10.1038/s41398-025-03532-y>
7. Tatayeva R, Ossadchaya E, Sarculova S, et al. Psychosomatic aspects of the development of comorbid pathology: A review. *Med J Islam Repub Iran.* 2022;36:152. <https://doi.org/10.47176/mjiri.36.152>
8. Толоконин А.О. Модели патогенеза психосоматических расстройств и концепция психосоматического сценария. *Медицинский вестник Юга России.* 2023;14(2):61–6. Tolokonin AO. Models of pathogenesis of psychosomatic disorders and the concept of psychosomatic scenario. *Medical Herald of the South of Russia.* 2023;14(2):61–6 (In Russ.). <https://doi.org/10.21886/2219-8075-2023-14-2-61-66>
9. Bleibel L, Sokolowska P, Henrykowska G, et al. Unveiling the anti-inflammatory effects of antidepressants: A systematic review of human studies over the last decade. *Pharmaceuticals (Basel).* 2025;18(6):867. <https://doi.org/10.3390/ph18060867>
10. Köhler CA, Freitas TH, Stubbs B, et al. Peripheral alterations in cytokine and chemokine levels after antidepressant drug treatment for major depressive disorder: Systematic review and meta-analysis. *Mol Neurobiol.* 2018;55(5):4195–206. <https://doi.org/10.1007/s12035-017-0632-1>
11. Almeida IB, Gomes IA, Shanmugam S, et al. Inflammatory modulation of fluoxetine use in patients with depression: A systematic review and meta-analysis. *Cytokine.* 2020;131:155100. <https://doi.org/10.1016/j.cyto.2020.155100>
12. Himmerich H, Bartsch S, Hamer H, et al. Impact of mood stabilizers and antiepileptic drugs on cytokine production in-vitro. *J Psychiatr Res.* 2013;47(11):1751–9. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2013.07.026>
13. Ichiyama T, Okada K, Lipton JM, et al. Sodium valproate inhibits production of TNF-alpha and IL-6 and activation of NF-kappaB. *Brain Res.* 2000;857(1–2):246–51. [https://doi.org/10.1016/s0006-8993\(99\)02439-7](https://doi.org/10.1016/s0006-8993(99)02439-7)
14. Marcinowicz P, Więdołcha M, Zborowska N, et al. A Meta-analysis of the influence of antipsychotics on cytokines levels in first episode psychosis. *J Clin Med.* 2021;10(11):2488. <https://doi.org/10.3390/jcm10112488>
15. Subbanna M, Shivakumar V, Venugopal D, et al. Impact of antipsychotic medication on IL-6/STAT3 signaling axis in peripheral blood mononuclear cells of drug-naïve schizophrenia patients. *Psychiatry Clin Neurosci.* 2020;74(1):64–9. <https://doi.org/10.1111/pcn.12938>
16. Stapel B, Sieve I, Falk CS, et al. Second generation atypical antipsychotics olanzapine and aripiprazole reduce expression and secretion of inflammatory cytokines in human immune cells. *J Psychiatr Res.* 2018;105:95–102. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2018.08.017>
17. Patel S, Keating BA, Dale RC. Anti-inflammatory properties of commonly used psychiatric drugs. *Front Neurosci.* 2023;16:1039379. <https://doi.org/10.3389/fnins.2022.1039379>

Дополнительная информация. Таблица S1 размещена на сайте журнала «Безопасность и риск фармакотерапии». <https://doi.org/10.30895/2312-7821-2026-549-tabl>

Supplementary information. Table S1 is available on the website of *Safety and Risk of Pharmacotherapy*. <https://doi.org/10.30895/2312-7821-2026-549-tabl>

Вклад авторов. Все авторы подтверждают соответствие своего авторства критериям ICMJE. Наибольший вклад распределен следующим образом: Андержанова А.А. – дизайн и планирование исследования; Мазус В.А. – сбор и анализ данных медицинских карт, литературы; Журавлева М.В. – формулировка выводов, утверждение окончательного варианта рукописи для публикации; Сереброва С.Ю. – финальная доработка текста рукописи, таблиц, рисунка; Яковлев С.В. – анализ и интерпретация данных, написание раздела «Обсуждение»; Мелёшкина Ю.А. – сбор и анализ данных медицинских карт, написание раздела «Материалы и методы»; Лукина М.В. – сбор и анализ данных, статистическая обработка результатов, написание раздела «Результаты», доработка текста рукописи; Балалаева М.А. – статистическая обработка результатов, написание раздела «Введение», доработка текста рукописи.

Author contributions. All authors confirm that their authorship meets the ICMJE criteria. The primary contributions are distributed as follows. Anastasia A. Anderzhanova designed and planned the study. Veronika A. Mazus collected and analyzed data from medical records and literature. Marina V. Zhuravleva formulated the conclusions, approved the final version of the manuscript for publication. Svetlana Yu. Serebrova finalized the manuscript, tables, and figure. Sergey V. Yakovlev analyzed and interpreted data and drafted the section “Discussion”. Yulia A. Meleshkina collected and analyzed medical records data, and drafted the section “Materials and Methods”. Maria V. Lukina collected and analyzed data, performed statistical analysis, drafted the section “Results”, and finalized the manuscript. Maria A. Balalaeva performed statistical analysis, drafted the section “Introduction”, and finalized the manuscript.

Соответствие принципам этики. Исследование одобрено локальным этическим комитетом ГКБ № 1 им. Н.И. Пирогова ДЗМ (протокол № 1 от 23.01.2025).

Благодарности. Авторы выражают искреннюю благодарность коллективу психиатрического отделения для больных с сочетанной соматической и психической патологией ГКБ № 1 им. Н.И. Пирогова ДЗМ за помощь и поддержку при выполнении работы. Авторы также благодарят Хайруллина Ильдара Индусовича за всестороннюю поддержку и руководство на этапах планирования и организации исследования.

Использование генеративного искусственного интеллекта. Авторы заявляют, что не использовали генеративный ИИ при подготовке рукописи.

Ethics approval. The study protocol was approved by the Local Ethics Committee of the N.I. Pirogov City Clinical Hospital No. 1, Moscow Healthcare Department (meeting minutes No. 1 of January 23, 2025).

Acknowledgements. The authors are sincerely grateful to the team of the Psychiatric Department for Patients with Comorbid Somatic and Mental Disorders at N.I. Pirogov City Clinical Hospital No. 1, Moscow Healthcare Department for their help and support in carrying out this work. The authors also thank Ildar I. Khairullin for his invaluable support and leadership during the planning and organization phases of the study.

Use of generative artificial intelligence. The authors declare that no generative AI was used during the preparation of this manuscript.

ОБ АВТОРАХ / AUTHORS

Андержанова Анастасия Александровна, канд. мед. наук / **Anastasia A. Anderzhanova**, Cand. Sci. (Med.)
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7463-8603>

Мазус Вероника Алексеевна / **Veronika A. Mazus**
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3754-5333>

Журавлева Марина Владимировна, д-р мед. наук, профессор / **Marina V. Zhuravleva**, Dr. Sci. (Med.), Professor
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9198-8661>

Сереброва Светлана Юрьевна, д-р мед. наук, профессор / **Svetlana Yu. Serebrova**, Dr. Sci. (Med.), Professor
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7163-7119>

Яковлев Сергей Владимирович, д-р мед. наук, профессор / **Sergey V. Yakovlev**, Dr. Sci. (Med.), Professor
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7606-8608>

Мелёшкина Юлия Анатольевна / **Yulia A. Meleshkina**
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3768-6731>

Лукина Мария Владимировна, канд. мед. наук, ст. науч. сотр. / **Maria V. Lukina**, Cand. Sci. (Med.), Senior Researcher
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0032-2651>

Балалаева Мария Александровна, канд. мед. наук, ст. науч. сотр. / **Maria A. Balalaeva**, Cand. Sci. (Med.), Senior Researcher
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5968-3297>

Поступила 25.12.2025

После доработки 12.03.2026

Принята к публикации 09.06.2026

Received December 25, 2025

Revised March 12, 2026

Accepted June 9, 2026

УДК 615.065:615.214.21:577.15
<https://doi.org/10.30895/2312-7821-2026-519>



Обзор | Review

Полиморфизмы генов цитохрома P450 и их влияние на фармакокинетику антипсихотиков при шизофрении: обзор

М.О. Жукова , Н.М. Киселева

Институт фармации и медицинской химии федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, ул. Островитянова, д. 1, Москва, 117997, Российская Федерация

✉ Киселева Нина Михайловна kiseleva_nm@rsmu.ru; kiseleva.67@mail.ru

РЕЗЮМЕ

ВВЕДЕНИЕ. Активность ферментов системы цитохрома P450 (CYP450), играющих ключевую роль в метаболизме антипсихотиков, оказывает влияние на эффективность и безопасность терапии шизофрении. Приоритетное значение для безопасности терапии имеет индивидуализация выбора препаратов и их дозы с использованием фармакогенетического тестирования.

ЦЕЛЬ. Систематизировать данные о влиянии полиморфизмов генов *CYP2D6*, *CYP2C19*, *CYP1A2* и *CYP3A4*, кодирующих ферменты CYP450, на концентрацию антипсихотиков в плазме крови и риск нежелательных реакций для интеграции в персонализированные алгоритмы терапии.

ОБСУЖДЕНИЕ. Ключевыми факторами, определяющими эффективность и безопасность терапии антипсихотиками, являются различия в метаболизме, обусловленные полиморфизмами генов изоферментов CYP450: *CYP2D6*, *CYP2C19*, *CYP1A2*. Генотип пациента предопределяет фенотип метаболизма. В соответствии с уровнем активности ферментов системы CYP450 выделяют 4 основных типа метаболизаторов: медленный, промежуточный, нормальный (наиболее распространенный) и ультрабыстрый. Наиболее значимое влияние на стратегию назначения антипсихотиков, особенно второго и третьего поколений, оказывают крайние варианты метаболизаторов. Генотипы, носительство которых предопределяет скорость метаболизма, также ассоциированы с полом и этнической принадлежностью.

ВЫВОДЫ. Интеграция фармакогенетического тестирования (в первую очередь генотипирования *CYP2D6*) в клиническую практику позволяет оптимизировать выбор и дозирование антипсихотиков, повысить эффективность и безопасность терапии шизофрении, снизить экономические затраты. Рекомендуется проведение тестирования у пациентов с неудовлетворительным ответом на терапию, развитием нежелательных реакций или при планировании терапии клозапином/оланзапином (*CYP1A2*).

Ключевые слова: антипсихотики; клозапин; рисперидон; цитохром P450; CYP450; нежелательные реакции; фармакогенетика; шизофрения; продуктивные симптомы; полиморфизмы генов; *CYP2D6*; *CYP2C19*; *CYP1A2*; *CYP3A4*; безопасность лекарственных средств

Для цитирования: Жукова М.О., Киселева Н.М. Полиморфизмы генов цитохрома P450 и их влияние на фармакокинетику антипсихотиков при шизофрении: обзор. *Безопасность и риск фармакотерапии*. 2026;14(2):168–177. <https://doi.org/10.30895/2312-7821-2026-519>

Финансирование. Работа выполнялась без спонсорской поддержки.

Потенциальный конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

© Жукова М.О., Киселева Н.М., 2026
Издатель ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России

Cytochrome P450 Gene Polymorphisms and Their Influence on Antipsychotic Pharmacokinetics in Schizophrenia: A Review

Maria O. Zhukova , Nina M. Kiseleva 

Institute of Pharmacy and Medicinal Chemistry, N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, 1 Ostrovityanov St., Moscow 117997, Russian Federation

✉ Nina M. Kiseleva kiseleva_nm@rsmu.ru; kiseleva.67@mail.ru

ABSTRACT

INTRODUCTION. The activity of cytochrome P450 enzymes (CYP450), which play a key role in antipsychotic metabolism, influences treatment efficacy and safety. Individualized drug selection and dosage using pharmacogenetic testing is crucial for treatment safety.

AIM. This review aimed to systematize data on the effects of polymorphisms of the *CYP2D6*, *CYP2C19*, *CYP1A2*, and *CYP3A4* genes encoding CYP450 enzymes on antipsychotic plasma concentrations and the risk of adverse drug reactions, for integration into personalized treatment algorithms.

DISCUSSION. Key factors determining the efficacy and safety of antipsychotic therapy are differences in metabolism caused by polymorphisms in CYP450 isoenzyme genes: *CYP2D6*, *CYP2C19*, and *CYP1A2*. Patient genotype determines the metabolic phenotype. Based on the level of CYP450 activity, four major metabolizer phenotypes are distinguished: poor, intermediate, normal (most common), and ultrarapid metabolizers. The extreme metabolizer phenotypes have the most significant impact on antipsychotic prescribing strategies, particularly for second- and third-generation antipsychotics. Genotypes that determine metabolic rate are also associated with sex and ethnicity.

CONCLUSIONS. Integrating pharmacogenetic testing (primarily *CYP2D6* genotyping) into clinical practice enables optimization of antipsychotic selection and dosing, enhances the efficacy and safety of schizophrenia treatment, and reduces healthcare costs. Testing is recommended for patients with an inadequate treatment response, those who develop adverse drug reactions, and when clozapine or olanzapine therapy is planned (*CYP1A2*).

Keywords: antipsychotics; clozapine; risperidone; cytochrome P450; CYP450; adverse drug reactions; pharmacogenetics; schizophrenia; productive symptoms; gene polymorphisms; *CYP2D6*; *CYP2C19*; *CYP1A2*; *CYP3A4*; drug safety

For citation: Zhukova M.O., Kiseleva N.M. Cytochrome P450 gene polymorphisms and their influence on antipsychotic pharmacokinetics in schizophrenia: A review. *Safety and Risk of Pharmacotherapy*. 2026;14(2):168–177. <https://doi.org/10.30895/2312-7821-2026-519>

Funding. The study was performed without external funding.

Disclosure. The authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Шизофрения – тяжелое психическое расстройство, которое может иметь хроническое течение и приводить к инвалидности. Показатель инвалидности по шизофрении в России в 2021 г. находился на уровне 226,7 на 100 тыс. населения [1]. Этиология шизофрении и патогенез до сих пор неясны. На развитие заболевания предположительно влияют как наследственные факторы, так и факторы среды (в том числе социальные)¹. Эффективность и безопасность фармакотерапии антипсихотиками расстройств шизофренического спектра в значительной сте-

пени зависит от полиморфизма генов, отвечающих за активность цитохромов, участвующих в метаболизме препаратов этой группы [2]. Замедленный метаболизм у носителей нулевых аллелей (полная потеря функции фермента) повышает риск дозозависимых нежелательных реакций и создает предпосылки для накопления токсичных метаболитов, способных вызывать прямое повреждение клеток или гаптен-опосредованные иммунные реакции [3, 4]. При выборе терапии необходима тщательная оценка как класс-специфических, так и индивидуальных долгосрочных рисков.

¹ Шизофрения у взрослых. Клинические рекомендации. Минздрав России; 2024.

Применение антипсихотиков второго поколения (АП2) ассоциировано с развитием метаболических и эндокринных нарушений (увеличение массы тела, атерогенная дислипидемия с повышением уровня липопротеинов низкой плотности и липопротеинов очень низкой плотности, повышенный риск развития сахарного диабета II типа), а также седативным эффектом. При терапии клозапином показатель повторной госпитализации пациентов наиболее низкий [5], но препарат редко используется в качестве препарата первой линии выбора, поскольку его применение может сопровождаться развитием серьезных нежелательных реакций [6]. Применение антипсихотиков первого поколения (типичных, АП1) характеризуется развитием экстрапирамидной симптоматики (дистония, паркинсонизм, акатизии) [7, 8]. Некоторые антипсихотики, чаще всего АП2, могут провоцировать удлинение интервала QT и, как следствие, развитие пируэтной тахикардии, нередко приводящей к внезапной смерти [7]. Отмечена связь применения антипсихотиков у всех метаболических фенотипов CYP2D6 и CYP2C19 (кроме пациентов с нормальным метаболизмом) с удлинением интервала QT (преимущественно у пациентов с замедленным метаболическим фенотипом по CYP2C19), увеличением веса, гормональными изменениями и повышенным риском экстрапирамидных нежелательных реакций [9].

Подбор эффективной и безопасной фармакотерапии шизофрении, позволяющей минимизировать риск рецидивов заболевания, затрудняющих социализацию пациентов, остается одной из актуальных проблем психиатрии [10]. Приоритетное значение приобретает персонализация выбора антипсихотика и его дозы с учетом полиморфизмов генов, кодирующих ферменты цитохрома P450 (CYP450) [9, 11].

Цель работы – систематизировать данные о влиянии полиморфизмов генов CYP2D6, CYP2C19, CYP1A2 и CYP3A4, кодирующих полиморфизмы CYP450, на концентрацию антипсихотиков в плазме крови и риск развития нежелательных реакций для интеграции в персонализированные алгоритмы терапии.

Проведен анализ открытых полнотекстовых публикаций, доступных для поиска по состоянию на июль 2025 г. (особое внимание уделяли статьям, опубликованным в период 2018–2025 гг.) в базах данных PubMed и КиберЛенинка по ключевым словам: шизофрения / schizophrenia; P450; метаболизм (биотрансформация) антипсихотиков / нейролептиков / metabolism (biotransforma-

tion) of antipsychotics / neuroleptics; активность цитохрома / cytochrome activity; терапия шизофрении / therapy of schizophrenia; антипсихотики / antipsychotics; продуктивная симптоматика / productive symptoms; клозапин / clozapine; фармакогенетическое тестирование / pharmacogenetic testing. Обнаружено 153 источника с различным пересечением ключевых слов. В обзор включали исследования всех дизайнов, изучающих влияние полиморфизма генов семейства CYP450 на эффективность и безопасность терапии антипсихотиками. Из анализа исключали работы с недостаточной детализацией методики исследования (дизайн, критерии включения и исключения участников, условия и продолжительность проведения исследования). Всего в анализ включены 74 публикации.

При подготовке *таблицы S2* для систематизации данных о коррекции доз антипсихотиков в зависимости от фенотипа метаболизма использована платформа Consensus AI (версия 2024). По каждой паре «ген–препарат» выполняли поиск научных публикаций с последующей ручной верификацией рекомендаций в первоисточниках. Все данные подтверждены ссылками на руководства и исследования. Использование Consensus AI ограничено предварительным поиском и структурированием информации; интерпретация и отбор данных выполнены авторами самостоятельно.

ОСНОВНАЯ ЧАСТЬ

Полиморфизмы генов, кодирующих ферменты цитохрома P450

Более 90% всех лекарственных средств метаболизируется в организме человека с участием ферментов системы цитохрома (CYP) семейства P450 [11, 12]. Неоднородность реакций на антипсихотики может быть обусловлена высокополиморфными генетическими вариациями изоформ CYP450 у пациентов [11, 13]. В исследовании по расшифровке генома человека D.R. Nelson и соавт. (2004) представили доказательства наличия 57 различных активных генов, кодирующих CYP450, и аналогичное количество псевдогенов [14].

Ключевую роль в метаболизме антипсихотиков играют полиморфизмы генов, кодирующих CYP2D6 (имеет порядка 90 вариантов), метаболизирующий в том числе галоперидол и рисперидон, CYP1A2, отвечающий за метаболизм ряда антипсихотиков, в частности оланзапина,

и CYP2C19 (имеет 3 варианта), который вместе с CYP2D6 отвечает за биотрансформацию клозапина [11, 12, 15]. Пути метаболизма антипсихотиков представлены подробно в работе Н.А. Шнайдер и соавт. (2022) [4]. Для ферментов системы CYP450 традиционно выделяют следующие генетически детерминированные фенотипы: медленные метаболизаторы (poor metabolizers, PM), быстрые / нормальные метаболизаторы (extensive metabolizers EM / normal metabolizers NM), промежуточные метаболизаторы (intermediate metabolizers, IM) и ультрабыстрые метаболизаторы (ultrarapid metabolizers, UM) [16–19]. У PM отсутствует активный фермент из-за нефункциональных генов, у IM обычно есть один функциональный и один дефектный или нулевой аллель, что приводит к снижению активности фермента. NM и UM обычно имеют несколько копий функционального гена или обладают вариантами, которые усиливают экспрессию гена [20, 21]. Распределение аллелей зависит в том числе от расы, пациенты с шизофренией с различной этнической принадлежностью могут по-разному реагировать на один и тот же препарат (*табл. S1, размещена на сайте журнала*)² [22–43].

Наиболее значимыми в метаболизме антипсихотиков являются ферменты CYP2D6 и CYP2C19. Крайние вариации фенотипов CYP2D6 встречаются намного реже во всех этнических группах. Так, у европейцев частота встречаемости PM составляет порядка 5–10%, а UM – 1–8,3%, в азиатских – 1–2% [22–30]. CYP2D6 – самый полиморфный из всех ферментов CYP. У европеоидов наиболее частыми нулевыми (нефункциональными) аллелями являются CYP2D6*4 (частота аллеля около 20–25% (примерно 70–90% PM), которые содержат консенсусную мутацию сайта сплайсинга (1846G>A), приводящую к отсутствию белка CYP2D6 в печени [22, 25], в азиатских популяциях выше доля аллеля CYP2D6*10, связанного с пониженной активностью фермента, который во многом зависит от национальности [25, 28].

Около 2–5% европеоидов и африканцев и до 23% азиатов являются PM по CYP2C19. Высокая распространенность нулевых аллелей объясняет большую изменчивость и сильные корреляции фенотипа и генотипа для CYP2C19 (CYP2C19*2 у европеоидов, CYP2C19*3 у азиатов) [34].

Полиморфизм CYP2D6 играет значительную роль в биотрансформации и нейротрансмиссии центрального дофамина: CYP2D6 катализирует гидроксилирование тирамина в дофамин.

Для пациентов, являющихся NM по CYP2D6, характерна более выраженная положительная динамика уменьшения продуктивной симптоматики на фоне применения антипсихотиков по сравнению с IM [9, 18, 21].

Примерно 50% лекарственных препаратов метаболизируется ферментами семейства CYP3A. Ген CYP3A43 кодирует соответствующий фермент, который участвует в метаболизме некоторых АП2, в частности оланзапина [44]. Поскольку фермент имеет высокий уровень экспрессии в головном мозге [45], можно предположить, что существуют значимые различия в уровнях оланзапина в месте его терапевтического действия [45, 46]. Активность ферментов CYP3A4 у женщин превышает таковую у мужчин [46] в связи с влиянием женских половых гормонов – эстрогена и прогестерона. Активность CYP3A4 у женщин в менопаузе выше, что важно для метаболизма кветиапина и луразидона [46]. В результате возможно снижение эффективности терапии у женщин, поскольку указанные антипсихотики быстрее метаболизируются и, следовательно, обладают меньшей эффективностью [47]. Для большинства АП2 (например, рисперидон и оланзапин) вклад CYP3A4 в метаболизм препаратов второстепенный [48].

Фармакогенетическое тестирование для коррекции терапии

Фармакогенетическое тестирование позволяет минимизировать побочное действие антипсихотиков и адаптировать дозу препарата с учетом особенностей пациента. Для EM рекомендуется увеличение дозы, в то время как для PM может потребоваться ее снижение, чтобы избежать токсичности [9, 18, 49]. Аллели с потерей функции CYP2D6 могут способствовать развитию поздней дискинезии у пациентов с шизофренией [50]. Голландская рабочая группа по фармакогенетике (Dutch Pharmacogenetics Working Group, DPWG), выступающая за внедрение фармакогенетики в клиническую практику, выпустила ряд рекомендаций по дозированию препарата в зависимости от типа метаболизма по CYP450. Исследователи DPWG указали на необходимость корректировки терапии в зависимости от генотипа для CYP2D6 при применении арипипразола, брекспипразола, галоперидола, пимозиды, рисперидона и зуклопентиксола, а также для CYP3A4 при применении кветиапи-

² <https://doi.org/10.30895/2312-7821-2026-519-tabl>

на и приводит четкие рекомендации [20]. DPWG не рекомендует рутинное генотипирование *CYP2D6* и *CYP3A4* для всех пациентов перед назначением антипсихотиков. Решение о тестировании должно приниматься индивидуально, исходя из клинической ситуации.

В исследовании J.J. Swen и соавт. (2023) показано, что фармакогенетическое тестирование перед началом лекарственной терапии с использованием панелей из 12 генов в соответствии с рекомендациями DPWG снизило частоту развития нежелательных реакций на 30% [51].

В описанном F. Facal (2023) клиническом случае у пациента с полной делецией *CYP2D6* (*5/*5, PM) наблюдались нежелательные реакции при применении пимозида (вторичный паркинсонизм, снижение аппетита и веса вплоть до кахексии, снижение артериального давления); симптомы исчезли после отмены препарата. Фармакогенетическое тестирование в данном случае позволило бы предотвратить тяжелые осложнения и повторную госпитализацию [52]. Риск развития экстрапирамидного синдрома или tardивной дискинезии существенно более высокий у PM по *CYP2D6* в сравнении с IM/EM при сопоставимых дозах и препаратах. Отдельные аллели *4 и *6 значимо повышают риск экстрапирамидных нарушений (OR≈4–5) [53, 54].

В руководстве L. Veunk и соавт. (2024) на основе систематического обзора проведен анализ влияния генов *CYP2D6*, *CYP3A4* и *CYP1A2* на фармакокинетику, метаболизм и терапевтический эффект антипсихотиков и представлены рекомендации коррекции терапии [20]. В частности, для пациентов с *CYP2D6*-прогнозируемым медленным метаболизмом следует уменьшить дозы галоперидола и рисперидона. Авторы полагают, что критерием для проведения генотипирования *CYP2D6/CYP3A4* является наличие проблем, связанных с приемом нескольких нейролептиков или других препаратов, метаболизируемых *CYP2D6/CYP3A4*.

Пациентам с аллельным вариантом *CYP2D6* (*4, 5, 6, 7, 9, 10, 41 – функционально дефектные, снижающие или полностью блокирующие активность фермента *CYP2D6* [55]) не следует назначать галоперидол и другие АП1, так как медленное выведение антипсихотика приводит к развитию нежелательных реакций, которых можно избежать при применении АП2. У UM, напротив, эффективность антипсихотика в стандартной дозе будет недостаточной, что приведет к прогрессированию заболевания.

Результаты исследования M.J. Arranz и соавт. (2019) показали, что для подбора терапии ан-

типсихотиками рекомендуется анализировать полиморфизмы *CYP2D6*, *CYP1A2* и *CYP2C19*, а также, по возможности, ABCB1. В зависимости от генотипических вариантов *CYP1A2* и *CYP2C19* была скорректирована доза клозапина, в соответствии с полиморфизмом *CYP1A2* – оланзапина, с полиморфизмом *CYP2D6* – рисперидона, арипипразола, галоперидола, пимозида и трифлуоперазина, *CYP3A5* – кветиапина и zipрасидона [56].

В слепом рандомизированном контролируемом исследовании Z. Kang и соавт. (2023), включавшем 210 госпитализированных пациентов китайской народности хань с диагнозом «шизофрения» (мужчины в возрасте от 18 до 60 лет), 113 участникам проведено мультигенетическое фармакогеномное тестирование [57]. Все участники в течение 1 нед. получали низкодозовую терапию рисперидона (2 мг/сут или меньше) или эквивалентную дозу другого антипсихотического препарата. У всех участников были проанализированы однонуклеотидные варианты в 26 аллелях в 11 генах. Терапия с учетом результатов тестирования была подобрана 113 участникам (8 широко используемых АП2 и антипсихотиков третьего поколения (АП3): амисульприд, арипипразол, клозапин, оланзапин, палиперидон, кветиапин, рисперидон и zipрасидон). Остальные 97 человек получали стандартное лечение. У пациентов первой группы через 12 нед. эффективность лечения была выше, чем у пациентов, которым препарат был назначен без учета типа метаболизма. Генетические варианты *CYP1A2* были ассоциированы с метаболизмом клозапина, *CYP2D6* – с метаболизмом арипипразола и рисперидона, *CYP3A4* – кветиапина [57]. Выраженное влияние полиморфизмов *CYP1A2* на скорость метаболизма клозапина и оланзапина отмечено и в других работах [56, 58]: определение активности данного цитохрома позволяет снизить риск токсического действия и индивидуализировать дозирование. Крайние варианты *CYP2D6* (PM и UM) участвуют в метаболизме многих антипсихотиков, особенно препаратов с единственным метаболическим путем. Пациенты с фенотипами медленного или промежуточного метаболизма *CYP2D6* подвержены большему риску развития нежелательных реакций на рисперидон и галоперидол [59].

Сходные результаты были получены и в исследовании Y. Qin и соавт. (2024), проведенном с участием 186 взрослых пациентов с шизофренией [60]. Пациентам первой группы проводился фармакогенетический анализ, в соответствии

с результатами которого корректировали схему приема антипсихотиков. В контрольной группе терапию подбирали согласно действующим клиническим рекомендациям. На 12 нед. в группе, пациентам которой терапия была назначена с учетом типа метаболизма, уровень ответа на лечение значительно превысил эффективность в группе стандартной терапии (81,7 vs 48,8%) [60].

Следует учитывать особую роль в метаболизме антипсихотиков фермента CYP2C19, а именно наличие мутаций *3 и *2 в кодирующем его гене (переход гуанина в аденин в позиции 681 экзона), что приводит к альтернативному сплайсингу и преждевременному стоп-кодону в гене [61]. По нашему мнению, наличие у пациента такой мутации может требовать более высокой дозы препарата для достижения терапевтического эффекта или замены терапии.

В соответствии с рекомендациями Группы исследований исходов при шизофрении (Schizophrenia Patient Outcomes Research Team, PORT) сохранение постоянной терапевтической дозы и полный непрерывный курс поддерживающего приема антипсихотиков способствуют уменьшению симптоматики и снижению риска повторной госпитализации (особенно при приеме АП2) [62, 63]. Обзор и систематический метаанализ J.P.A.M. Vogers и соавт. (2020) данных 40 публикаций (январь 1950 г. – июнь 2019 г., 1 677 пациентов) подтвердил повышенный риск обострения у пациентов с хроническим течением шизофрении при снижении дозы антипсихотика, дозе менее 5 мг в галоперидоловом эквиваленте или полной отмене препарата [64].

Снижение дозы АП1 при поддерживающем лечении шизофрении связано с попыткой снизить дозозависимые нежелательные реакции. Как правило, при отсутствии положительной динамики через 4–6 нед. производится смена препарата, что в некоторых случаях позволяет улучшить состояние пациента³, при этом важно провести точный индивидуальный подбор наиболее эффективного лекарственного средства с учетом генетических особенностей пациента, определяющих скорость метаболизма.

Применение фармакогенетического тестирования не только повышает эффективность терапии, но и позволяет снизить общие затраты на лечение антипсихотиками на 28% [65]. В работе А.А. Курылева и соавт. (2018) обоснована экономическая выгода фармакогенетического подхода при назначении антипсихотической

терапии, показано снижение суммарных медицинских затрат на примере генотипирования CYP2D6. Стоимость теста составила <1% общих затрат. Сокращение времени подбора антипсихотической терапии уменьшает длительность госпитализации пациента [66]. В многоцентровом исследовании в Испании у пациентов с психическими расстройствами (модель 5-Step Precision Medicine, включающая 5 этапов: сбор клинических, эпидемиологических и терапевтических данных; фармакологические взаимодействия; фармакогенетический анализ с использованием мультигенной панели (CYP1A2, CYP2B6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A5 и ABCB1); коррекция лечения и эффективности) продемонстрировано снижение общих прямых затрат на госпитализацию и фармакотерапию у 67% пациентов, с коэффициентом «выгода/затраты» 3,31–3,59 (каждый евро на тест приносил >3 евро экономии) [67]. Систематический обзор 13 исследований по антипсихотикам показал, что суммарные госпитальные расходы на лечение после внедрения фармакогенетического подхода снизились на 59% [68].

Рекомендации по персонализированному выбору антипсихотической терапии, основанному на данных фармакогенетического тестирования, обобщены в *таблице S2* (размещена на сайте журнала⁴) [18–20, 48, 58, 69–83].

Анализ данных *таблицы S2* показал, что наибольшая роль в метаболизме антипсихотиков разных поколений (АП1, АП2, АП3) принадлежит CYP2D6. Для РМ необходимо снижать дозы галоперидола, пимозиды, зуклопентиксола, арипипразола, брекспипразола и рисперидона [19, 20, 48, 58, 69–72], для ИМ снижать дозу пимозиды и зуклопентиксола [18–20, 48, 58, 69–71, 73]. Для остальных антипсихотиков, зависимых от полиморфизма CYP2D6, требуется терапевтический лекарственный мониторинг (therapeutic drug monitoring, TDM) [20, 48, 69], для УМ при использовании галоперидола, рисперидона и зуклопентиксола – увеличение дозы при недостаточной эффективности или замена антипсихотического средства [18–20, 58, 69, 70–74].

Вклад полиморфизмов CYP3A4*22, CYP1A2(*1F, *1C, *1D) и CYP2C19 в метаболизм АП1 минимален и не влияет на клинический эффект [19, 20, 56, 58, 69, 70, 75–81]. При сочетании полиморфизмов генов CYP2D6 и CYP3A4 с фенотипом РМ снижается элиминация кветиапина и арипипразола, в таком случае дозы рекомендуется снижать [82].

³ Шизофрения у взрослых. Клинические рекомендации. Минздрав России; 2024.

⁴ <https://doi.org/10.30895/2312-7821-2026-519-tabl>

При наличии *CYP1A2**1F дозы клозапина у курьлициков необходимо увеличивать, поскольку в этом случае наблюдается ультрабыстрый клиренс препарата [69]. В то же время при наличии *CYP1A2*(*1C/*1D) дозы клозапина следует снижать из-за замедления элиминации препарата [79]. Также имеются сведения, что при наличии полиморфизма *CYP2C19* требуется TDM и коррекция дозы клозапина (уменьшение дозы при PM и увеличение при UM) [83].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Индивидуальные различия в метаболизме антипсихотиков обусловлены генетическими полиморфизмами генов, кодирующих изоферменты *CYP450* (наибольший вклад отмечен для *CYP2D6*). Рекомендуется проведение тестирования у пациентов с неудовлетворительным ответом на терапию, развитием нежелательных реакций

или при планировании терапии клозапином/ оланзапином (*CYP1A2*). В большей степени это значимо для пациентов с крайними типами метаболизма (PM и UM), особенно при выборе АП2 и АП3. Пациентам с медленным типом метаболизма требуется снижение дозы из-за замедления скорости элиминации препарата из организма. Предотвращение кумуляции антипсихотика позволяет снижать риск развития нежелательных реакций, таких как седация, экстрапирамидные расстройства, гиперпролактинемия, а в случае использования АП2 – метаболических нарушений. Пациентам с ультрабыстрым метаболизмом, наоборот, требуются более высокие дозы антипсихотиков для развития и сохранения терапевтического действия. Аллельное распределение зависит от этнической принадлежности пациента, зависимость от пола и возраста отмечена в отношении активности ферментов *CYP3A4*.

Литература / References

- Макушкина ОА, Яздовская АВ. Психиатрическая служба Российской Федерации: вопросы организации и мониторинг показателей (2011–2021 гг.). *Сибирский вестник психиатрии и наркологии*. 2022;117(4):72–82.
Makushkina OA, Yazdovskaya AV. Psychiatric service of the Russian Federation: issues of organization and monitoring of indicators (2011–2021). *Siberian Herald of Psychiatry and Addiction Psychiatry*. 2022;117(4):72–82 (In Russ.).
[https://doi.org/10.26617/1810-3111-2022-4\(117\)-72-82](https://doi.org/10.26617/1810-3111-2022-4(117)-72-82)
- Grădinaru R, Andreescu N, Nussbaum L, et al. Impact of the *CYP2D6* phenotype on hyperprolactinemia development as an adverse event of treatment with atypical antipsychotic agents in pediatric patients. *Ir J Med Sci*. 2019;188(4):1417–22.
<https://doi.org/10.1007/s11845-019-01985-x>
- Bradford L. *CYP2D6* allele frequency in European Caucasians, Asians, Africans and their descendants. *Pharmacogenomics*. 2002;3(2):229–43.
<https://doi.org/10.1517/14622416.3.2.229>
- Шнайдер НА, Хасанова АК, Насырова РФ. Первая фаза метаболизма антипсихотиков в печени: роль окисления. *Фармакогенетика и фармакогеномика*. 2022;(1):15–30.
Shnayder NA, Khasanova AK, Nasyrova RF. First phase of antipsychotic metabolism in the liver: The role of oxidation. *Pharmacogenetics and Pharmacogenomics*. 2022;(1):15–30 (In Russ.).
<https://doi.org/10.37489/2588-0527-2022-1-15-30>
- Goody J, Petersen K, Brink J, et al. Antipsychotic prescribing practices and their association with rehospitalization in a forensic psychiatric sample. *Front Psychiatry*. 2024;15:1474626.
<https://doi.org/10.3389/fpsy.2024.1474626>
- Vermeulen JM, van Rooijen G, van de Kerkhof MP, et al. Clozapine and long-term mortality risk in patients with schizophrenia: A systematic review and meta-analysis of studies lasting 1.1–12.5 years. *Schizophr Bulletin*. 2019;45(2):315–29.
<https://doi.org/10.1093/schbul/sby052>
- Stroup TS, Gray N. Management of common adverse effects of antipsychotic medications. *World Psychiatry*. 2018;17(3):341–56.
<https://doi.org/10.1002/wps.20567>
- McDonagh MS, Dana T, Selph S, et al. Updating the comparative evidence on second-generation antipsychotic use with schizophrenia. *Psychiatr Res Clin Pract*. 2020;2(2):76–87.
<https://doi.org/10.1176/appi.prcp.20200004>
- Walden LM, Brandl EJ, Tiwari AK, et al. Genetic testing for *CYP2D6* and *CYP2C19* suggests improved outcome for antidepressant and antipsychotic medication. *Psychiatry Res*. 2019;279:111–5.
<https://doi.org/10.1016/j.psychres.2018.02.055>
- Ayre MJ, Lewis PJ, Keers RN. Understanding the medication safety challenges for patients with mental illness in primary care: A scoping review. *BMC Psychiatry*. 2023;23(1):417.
<https://doi.org/10.1186/s12888-023-04850-5>
- Zanger UM, Schwab M. Cytochrome P450 enzymes in drug metabolism: Regulation of gene expression, enzyme activities, and impact of genetic variation. *Pharmacol Ther*. 2013;138(1):103–41.
<https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2012.12.007>
- Shnayder NA, Abdyrakhmanova AK, Nasyrova RF. Phase I of antipsychotics metabolism and its pharmacogenetic testing. *Personalized Psychiatry and Neurology*. 2022;2(1):4–21.
<https://doi.org/10.52667/2712-9179-2022-2-1-4-21>
- Zhang, Y, Wang, Z, Wang, Y, et al. *CYP3A4* and *CYP3A5*: The crucial roles in clinical drug metabolism and the significant implications of genetic polymorphisms. *PeerJ*. 2024;12:e18636.
<https://doi.org/10.7717/peerj.18636>
- Nelson DR, Zeldin DC, Hoffman SM, et al. Comparison of cytochrome P450 (CYP) genes from the mouse and human genomes, including nomenclature recommendations for genes, pseudogenes and alternative-splice variants. *Pharmacogenetics*. 2004;14(1):1–18.
<https://doi.org/10.1097/00008571-200401000-00001>
- Байрамова СП, Павлова ОВ, Шпорт СВ и др. Связь изоформ цитохрома P450 с эффективностью и безопасностью терапии антипсихотиками и антидепрессантами. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2023;123(11):40–6.
Bairamova SP, Pavlova OV, Shport SV, et al. The relationship of cytochrome P450 isoforms with the efficacy and safety of antipsychotic and antidepressant therapy. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2023;123(11):40–6 (In Russ.).
<https://doi.org/10.17116/jnevro202312311140>
- Caudle KE, Sangkuhl K, Whirl-Carrillo M, et al. Standardizing *CYP2D6* genotype to phenotype translation: Consensus recommendations from the clinical pharmacogenetics implementation consortium and dutch pharmacogenetics working group. *Clin Transl Sci*. 2020;13(1):116–24.
<https://doi.org/10.1111/cts.12692>
- Wannasuphprasit Y, Andersen SE, Arranz MJ, et al. *CYP2D6* genetic variation and antipsychotic-induced weight gain: A systematic review and meta-analysis. *Front Psychol*. 2022;12:768748.
<https://doi.org/10.3389/fpsyg.2021.768748>
- Kneller LA, Zubiaur P, Koller D, et al. Influence of *CYP2D6* phenotypes on the pharmacokinetics of aripiprazole and dehydro-aripiprazole using a physiologically based pharmacokinetic approach. *Clin Pharmacokinet*. 2021;60(12):1569–82.
<https://doi.org/10.1007/s40262-021-01041-x>

19. Milosavljević F, Bukvić N, Pavlović Z, et al. Association of *CYP2C19* and *CYP2D6* poor and intermediate metabolizer status with antidepressant and antipsychotic exposure: A systematic review and meta-analysis. *JAMA Psychiatry*. 2021;78(3):270–80. <https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2020.3643>
20. Beunk L, Nijenhuis M, Soree B, et al. Dutch Pharmacogenetics Working Group (DPWG) guideline for the gene–drug interaction between *CYP2D6*, *CYP3A4* and *CYP1A2* and antipsychotics. *Eur J Hum Genet*. 2024;32(3):278–85. <https://doi.org/10.1038/s41431-023-01347-3>
21. Голоенко ИМ, Обьедков ВГ, Голубева ТС и др. Актуальность фармакогенетического тестирования при антипсихотической терапии шизофрении. *Молекулярная и прикладная генетика*. 2023;34:121–32. Halayenka IM, Obyedkov VG, Golubeva TS, et al. Relevance of pharmacogenetic testing in the antipsychotic therapy of schizophrenia. *Molecular and Applied Genetics*. 2023;34:121–32 (In Russ.). EDN: [NOBUSU](https://doi.org/10.1038/s41431-023-01347-3)
22. Llerena A, Naranjo M, Rodrigues-Soares F, et al. Interethnic variability of *CYP2D6* alleles and of predicted and measured metabolic phenotypes across world populations. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*. 2014;10(11):1569–83. <https://doi.org/10.1517/17425255.2014.964204>
23. Mizutani T. PM frequencies of major CYPs in Asians and Caucasians. *Drug Metab Rev*. 2003;35(2–3):99–106. <https://doi.org/10.1081/dmr-120023681>
24. Zhou Y, Lauschke V. The genetic landscape of major drug metabolizing cytochrome P450 genes – An updated analysis of population-scale sequencing data. *Pharmacogenomics J*. 2022;22(5–6):284–93. <https://doi.org/10.1038/s41397-022-00288-2>
25. Табиханова ЛЭ, Осипова ЛП, Чуркина ТВ и др. Полиморфизм генов *CYP1A1* и *CYP2D6* в популяциях бурят, телеутов и у русских Восточной Сибири. *Вавиловский журнал генетики и селекции*. 2018;22(2):205–11. Tabikhanova LE, Osipova LP, Churkina TV, et al. Genetic polymorphism of *CYP1A1* and *CYP2D6* in populations of Buryats, Teleuts and Russians of Eastern Siberia. *Vavilov Journal of Genetics and Breeding*. 2018;22(2):205–11 (In Russ.). <https://doi.org/10.18669/VJ18.348>
26. Byeon J, Kim Y, Lee C, et al. *CYP2D6* allele frequencies in Korean population, comparison with East Asian, Caucasian and African populations, and the comparison of metabolic activity of *CYP2D6* genotypes. *Arch Pharm Res*. 2018;41(9):921–30. <https://doi.org/10.1007/s12272-018-1075-6>
27. Koptmans A, Braakman M, Vinkers D, et al. Meta-analysis of probability estimates of worldwide variation of *CYP2D6* and *CYP2C19*. *Transl Psychiatry*. 2021;11(1):141. <https://doi.org/10.1038/s41398-020-01129-1>
28. Li Y, Huang W, Xiao M, et al. *CYP2D6* gene polymorphisms and variable metabolic activity in schizophrenia patients of Han and Tibetan populations. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2022;18:731–6. <https://doi.org/10.2147/ndt.s355985>
29. Gaedigk A, Sangkuhl K, Whirl-Carrillo M, et al. Prediction of *CYP2D6* phenotype from genotype across world populations. *Genet Med*. 2016;19(1):69–76. <https://doi.org/10.1038/gim.2016.80>
30. Petrović J, Pešić V, Lauschke V. Frequencies of clinically important *CYP2C19* and *CYP2D6* alleles are graded across Europe. *Eur J Hum Genet*. 2020;28(1):88–94. <https://doi.org/10.1038/s41431-019-0480-8>
31. Scordo M, Caputi A, D'Arrigo C, et al. Allele and genotype frequencies of *CYP2C9*, *CYP2C19* and *CYP2D6* in an Italian population. *Pharmacol Res*. 2004;50(2):195–200. <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2004.01.004>
32. Gaikovitch E, Cascorbi I, Mrozikiewicz P, et al. Polymorphisms of drug-metabolizing enzymes *CYP2C9*, *CYP2C19*, *CYP2D6*, *CYP1A1*, *NAT2* and of P-glycoprotein in a Russian population. *Eur J Clin Pharmacol*. 2003;59(4):303–12. <https://doi.org/10.1007/s00228-003-0606-2>
33. Fricke-Galindo I, Céspedes-Garro C, Rodrigues-Soares F, et al. Interethnic variation of *CYP2C19* alleles, 'predicted' phenotypes and 'measured' metabolic phenotypes across world populations. *Pharmacogenomics J*. 2015;16(2):113–23. <https://doi.org/10.1038/tpj.2015.70>
34. Goldstein JA, Ishizaki T, Chiba K, et al. Frequencies of the defective *CYP2C19* alleles responsible for the mephenytoin poor metabolizer phenotype in various Oriental, Caucasian, Saudi Arabian and American black populations. *Pharmacogenetics*. 1997;7(1):59–64. <https://doi.org/10.1097/00008571-199702000-00008>
35. Riaz S, Din S, Tareen M, et al. Genetic polymorphism of *CYP2C19* in Pakistani population. *Iran J Pharm Res*. 2019;18(2):1097–102. <https://doi.org/10.22037/ijpr.2019.1100644>
36. Nieh H, Roman Y. Major allele frequencies in *CYP2C9* and *CYP2C19* in Asian and European populations: A case study to disaggregate data among large racial categories. *J Pers Med*. 2025;15(7):274. <https://doi.org/10.3390/jpm15070274>
37. Guevara M, Rodrigues-Soares F, De La Cruz C, et al. Afro-Latin American pharmacogenetics of *CYP2D6*, *CYP2C9*, and *CYP2C19* in Dominicans: A study from the RIBEF-CEIBA consortium. *Pharmaceutics*. 2024;16(11):1399. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics16111399>
38. Skadrić I, Stojković O. Defining screening panel of functional variants of *CYP1A1*, *CYP2C9*, *CYP2C19*, *CYP2D6*, and *CYP3A4* genes in Serbian population. *Int J Legal Med*. 2020;134(2):433–9. <https://doi.org/10.1007/s00414-019-02234-7>
39. Lee J, Cheong H, Kim L, et al. Screening of genetic polymorphisms of *CYP3A4* and *CYP3A5* genes. *Korean J Physiol Pharmacol*. 2013;17(6):479–84. <https://doi.org/10.4196/kjpp.2013.17.6.479>
40. Drögemöller B, Plummer M, Korkie L, et al. Characterization of the genetic variation present in *CYP3A4* in three South African populations. *Front Genet*. 2013;4:17. <https://doi.org/10.3389/fgene.2013.00017>
41. Guttman Y, Nudel A, Kerem Z. Polymorphism in cytochrome P450 3A4 is ethnicity related. *Front Genet*. 2019;10:224. <https://doi.org/10.3389/fgene.2019.00224>
42. Fohner A, Dalton R, Skagen K, et al. Characterization of *CYP3A* pharmacogenetic variation in American Indian and Alaska Native communities, targeting *CYP3A4*1G* allele function. *Clin Transl Sci*. 2021;14(4):1292–302. <https://doi.org/10.1111/cts.12970>
43. Qi G, Han C, Zhou Y, Wang X. Allele and genotype frequencies of *CYP3A4*, *CYP3A5*, *CYP3A7*, and *GSTP1* gene polymorphisms among mainland Tibetan, Mongolian, Uyghur, and Han Chinese populations. *Clin Exp Pharmacol Physiol*. 2022;49(2):219–27. <https://doi.org/10.1111/1440-1681.13604>
44. Bigos KL, Bies RR, Pollock BG, et al. Genetic variation in *CYP3A43* explains racial difference in olanzapine clearance. *Mol Psychiatry*. 2011;16(6):620–5. <https://doi.org/10.1038/mp.2011.38>
45. Agarwal V, Kommaddi RP, Valli K, et al. Drug metabolism in human brain: High levels of cytochrome P4503A43 in brain and metabolism of anti-anxiety drug alprazolam to its active metabolite. *PLoS One*. 2008;3(6):e2337. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0002337>
46. Brand BA, Haveman YRA, de Beer F, et al. Antipsychotic medication for women with schizophrenia spectrum disorders. *Psychol Med*. 2022;52(4):649–63. <https://doi.org/10.1017/S0033291721004591>
47. Han L, Gu J, Mao J, et al. Insights into the population pharmacokinetics and pharmacodynamics of quetiapine: A systematic review. *Expert Rev Clin Pharmacol*. 2023;17(1):57–72. <https://doi.org/10.1080/17512433.2023.2295428>
48. Soria-Chacartegui P, Villalpalos-García G, Zubiaur P, et al. Genetic polymorphisms associated with the pharmacokinetics, pharmacodynamics and adverse effects of olanzapine, aripiprazole and risperidone. *Front Pharmacol*. 2021;12:711940. <https://doi.org/10.3389/fphar.2021.711940>
49. Plesnicar BK, Zalar B, Breskvar K, Dolzan V. The influence of the *CYP2D6* polymorphism on psychopathological and extrapyramidal symptoms in the patients on long-term antipsychotic treatment. *J Psychopharmacol*. 2006;20(6):829–33. <https://doi.org/10.1177/0269881106062894>
50. Patsopoulos NA, Ntzani EE, Zintzaras E, Ioannidis JP. *CYP2D6* polymorphisms and the risk of tardive dyskinesia in schizophrenia: A meta-analysis. *Pharmacogenet Genomics*. 2005;15(3):151–8. <https://doi.org/10.1097/01213011-200503000-00003>
51. Swen JJ, van der Wouden CH, Manson LE, et al. A 12-gene pharmacogenetic panel to prevent adverse drug reactions: an open-label, multicentre, controlled, cluster-randomised crossover implementation study. *Lancet*. 2023;401(10374):347–56. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(22\)01841-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(22)01841-4)

52. Facal F, Portela B, Gil-Rodríguez A, et al. Deletion of the *CYP2D6* gene as a likely explanation for the serious side effects of the antipsychotic drug pimozide: A case report. *Front Pharmacol*. 2023;14:1237446. <https://doi.org/10.3389/fphar.2023.1237446>
53. Kobylecki C, Jakobsen K, Hansen T, et al. *CYP2D6* genotype predicts antipsychotic side effects in schizophrenia inpatients: A retrospective matched case-control study. *Neuropsychobiology*. 2009;59(4):222–6. <https://doi.org/10.1159/000223734>
54. Crescenti A, Mas S, Gassó P, et al. *Cyp2d6**3, *4, *5 and *6 polymorphisms and antipsychotic-induced extrapyramidal side-effects in patients receiving antipsychotic therapy. *Clin Exp Pharmacol Physiol*. 2008;35(7):807–11. <https://doi.org/10.1111/j.1440-1681.2008.04918.x>
55. Kibitov AA, Kiryanova EM, Salnikova LI, et al. The *ANKK1/DRD2* gene TaqIA polymorphism (rs1800497) is associated with the severity of extrapyramidal side effects of haloperidol treatment in *CYP2D6* extensive metabolizers with schizophrenia spectrum disorders. *Drug Metab Pers Ther*. 2022;38(2):133–42. <https://doi.org/10.1515/dmpt-2022-0143>
56. Arranz MJ, Gonzalez-Rodríguez A, Perez-Blanco J, et al. A pharmacogenetic intervention for the improvement of the safety profile of antipsychotic treatments. *Transl Psychiatry*. 2019;9(1):177. <https://doi.org/10.1038/s41398-019-0511-9>
57. Kang Z, Qin Y, Sun Y, et al. Multigenetic pharmacogenomics-guided treatment vs treatment as usual among hospitalized men with schizophrenia: A randomized clinical trial. *JAMA Netw Open*. 2023;6(10):e2335518. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2023.35518>
58. Hernandez M, Culléll N, Cendros M, et al. Clinical utility and implementation of pharmacogenomics for the personalisation of antipsychotic treatments. *Pharmaceutics*. 2024;16(2):244. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics16020244>
59. Skryabin VY, Zastrozhin MS, Parkhomenko AA, et al. Investigating the use of pharmacogenetic and pharmacometabolic markers to predict haloperidol efficacy and safety rates. *Hosp Pharm*. 2023;58(4):363–7. <https://doi.org/10.1177/00185787231155842>
60. Qin Y, Liu Y, Zhao J, et al. Pharmacogenetic intervention improves treatment outcomes in Chinese adult men with schizophrenia. *J Psychiatr Res*. 2024;174:129–36. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2024.04.020>
61. Сычев ДА, Раменская ГВ, Игнатъев ИВ, Кукес ВГ. *Клиническая фармакогенетика*. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2007. Sychev DA, Ramenskaya GV, Ignatyev IV, Kukes VG. *Clinical pharmacogenetics*. Moscow: GEOTAR-Media; 2007 (In Russ.).
62. Buchanan RW, Kreyenbuhl J, Kelly DL, et al. Schizophrenia Patient Outcomes Research Team (PORT). The 2009 schizophrenia PORT psychopharmacological treatment recommendations and summary statements. *Schizophr Bull*. 2010;36(1):71–93. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbp116>
63. Kreyenbuhl J, Buchanan RW, Dickerson FB, Dixon LB. Schizophrenia Patient Outcomes Research Team (PORT). The Schizophrenia Patient Outcomes Research Team (PORT): Updated treatment recommendations 2009. *Schizophr Bull*. 2010;36(1):94–103. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbp130>
64. Vogers JPAM, Hambarian GB, Michiels M., et al. Risk factors for psychotic relapse after dose reduction or discontinuation of antipsychotics in patients with chronic schizophrenia. A systematic review and meta-analysis. *Schizophr Bull*. 2020;46(1):sgaa002. <https://doi.org/10.1093/schizbullopen/sgaa002>
65. Herbild L, Andersen SE, Werge T, et al. Does pharmacogenetic testing for *CYP450 2D6* and *2C19* among patients with diagnoses within the schizophrenic spectrum reduce treatment costs? *Basic Clin Pharmacol Toxicol*. 2013;113(4):266–72. <https://doi.org/10.1111/bcpt.12093>
66. Курьлев АА, Андреев ВВ, Колбин АС, Лиманкин ОВ. Генотипирование *CYP2D6* в практике психиатрического стационара – фармакоэкономические аспекты. *ФАРМАКОЭКОНОМИКА. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология*. 2018;11(1):19–26. Kurylev AA, Andreev BV, Kolbin AS, Limankin OV. *CYP2D6* genotyping in the daily routine of a psychiatric hospital – pharmacoeconomic evaluation. *FARMAKOEKONOMIKA. Modern Pharmacoeconomics and Pharmacoepidemiology*. 2018;11(1):19–26 (In Russ.). <https://doi.org/10.17749/2070-4909.2018.11.1.019-026>
67. Carrascal-Laso L, Franco-Martin M, Marcos-Vadillo E, et al. Economic impact of the application of a precision medicine model (5SPM) on psychotic patients. *Pharmacogenomics Pers Med*. 2021;14:1015–25. <https://doi.org/10.2147/pgpm.s320816>
68. Khani N, Hudson G, Mills G, et al. A systematic review of pharmacogenetic testing to guide antipsychotic treatment. *Nat Ment Health*. 2024;2(5):616–26. <https://doi.org/10.1038/s44220-024-00240-2>
69. Baldacci A, Saguin E, Balcerac A, et al. Pharmacogenetic guidelines for psychotropic drugs: optimizing prescriptions in clinical practice. *Pharmaceutics*. 2023;15(11):2540. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics15112540>
70. Ravyn D, Ravyn V, Lowney R, Nasrallah H. *CYP450* Pharmacogenetic treatment strategies for antipsychotics: A review of the evidence. *Schizophr Res*. 2013;149(1–3):1–14. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2013.06.035>
71. Jukic M, Smith R, Haslemo T, et al. Effect of *CYP2D6* genotype on exposure and efficacy of risperidone and aripiprazole: A retrospective, cohort study. *Lancet Psychiatry*. 2019;6(5):418–26. [https://doi.org/10.1016/s2215-0366\(19\)30088-4](https://doi.org/10.1016/s2215-0366(19)30088-4)
72. Zhang L, Brown SJ, Shan Y, et al. *CYP2D6* genetic polymorphisms and risperidone pharmacokinetics: A systematic review and meta-analysis. *Pharmacotherapy*. 2020;40(7):632–47. <https://doi.org/10.1002/phar.2434>
73. Gras C, Piras M, Ranjbar S, et al. Influence of *CYP2D6* genotypes and phenotypes on the plasma levels and clinical response to aripiprazole. *Schizophr Bull*. 2025;52(2):sbaf076. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbaf076>
74. Thümmel S, Dor E, David R, et al. Pharmacoresistant severe mental health disorders in children and adolescents: Functional abnormalities of cytochrome P450 2D6. *Front Psychiatry*. 2018;9:2. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2018.00002>
75. Ichakee A, Ahmed M, Eldohaji L, et al. Pharmacogenomics in psychiatry practice: The value and the challenges. *Int J Mol Sci*. 2022;23(21):13485. <https://doi.org/10.3390/ijms232113485>
76. Na Takuathung M, Hanprasertpong N, Teekachunhatean S, Koonrungsomboon N. Impact of *CYP1A2* genetic polymorphisms on pharmacokinetics of antipsychotic drugs: A systematic review and meta-analysis. *Acta Psychiatr Scand*. 2019;139(1):15–25. <https://doi.org/10.1111/acps.12947>
77. Fekete F, Mangó K, Minus A, et al. *CYP1A2* mRNA expression rather than genetic variants indicate hepatic *CYP1A2* activity. *Pharmaceutics*. 2022;14(3):532. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics14030532>
78. Zhou S, Yang L, Zhou Z, et al. Insights into the substrate specificity, inhibitors, regulation, and polymorphisms and the clinical impact of human cytochrome P450 1A2. *AAPS J*. 2009;11(3):481–94. <https://doi.org/10.1208/s12248-009-9127-y>
79. Melkersson K, Scordo M, Gunes A, Dahl M. Impact of *CYP1A2* and *CYP2D6* polymorphisms on drug metabolism and on insulin and lipid elevations and insulin resistance in clozapine-treated patients. *J Clin Psychiatry*. 2007;68(5):697–704. <https://doi.org/10.4088/jcp.v68n0506>
80. Varney L, Murtough S, Cotic M, et al. Effect of *CYP1A2*, *CYP2D6*, and *CYP3A4* variation on antipsychotic treatment outcomes. *Pharmaceutics (Basel)*. 2025;18(6):892. <https://doi.org/10.3390/ph18060892>
81. De Brabander E, Schaars K, Van Amelsvoort T, et al. Influence of *CYP2C19* and *CYP2D6* on side effects of aripiprazole and risperidone: A systematic review. *J Psychiatr Res*. 2024;174:137–52. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2024.04.001>
82. Toja-Camba F, Vidal G, Vidal-Millares M, et al. Role of *CYP2D6* and *CYP3A4* polymorphisms on aripiprazole and dehydroaripiprazole concentrations in patients undergoing long-acting treatment. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2024;135:111134. <https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2024.111134>
83. Tóth K, Csukly G, Sirok D, et al. Potential role of patients' *CYP3A*-status in clozapine pharmacokinetics. *Int J Neuropsychopharmacol*. 2017;20(7):529–37. <https://doi.org/10.1093/ijnp/pyx019>

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

<https://doi.org/10.30895/2312-7821-2025-519-tabl>

Supplementary information. Tables S1 and S2 are available on the website of *Safety and Risk of Pharmacotherapy*.

<https://doi.org/10.30895/2312-7821-2025-519-tabl>

Вклад авторов. Все авторы подтверждают соответствие своего авторства критериям ICMJE. Наибольший вклад распределен следующим образом: *Жукова М.О.* – сбор и анализ литературы, написание текста рукописи; *Киселева Н.М.* – концепция исследования, утверждение окончательного варианта рукописи для публикации.

Использование генеративного искусственного интеллекта. Авторы заявляют, что при подготовке рукописи использовали генеративный ИИ в соответствии с политикой журнала в отношении ИИ. Подробная информация указана в конце раздела «Введение».

Author contributions. All authors confirm that they meet the ICMJE criteria for authorship. The most significant contributions were as follows. *Maria O. Zhukova* collected and analyzed literature and drafted the manuscript. *Nina M. Kiseleva* conceptualized the study and approved the final version of the manuscript for publication.

Use of generative artificial intelligence. The authors declare that generative AI was used during the preparation of this manuscript in compliance with the journal's policy on AI. Detailed information is provided at the end of the “Introduction” section.

ОБ АВТОРАХ / AUTHORS

Жукова Мария Олеговна / Maria O. Zhukova

ORCID: <https://orcid.org/0009-0002-8990-9810>

Киселева Нина Михайловна, д-р биол. наук, доцент / **Nina M. Kiseleva**, Dr. Sci. (Biol.), Associate Professor

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1754-9051>

Поступила 07.07.2025

После доработки 04.03.2026

Принята к публикации 05.03.2026

Online first 03.06.2026

Received July 7, 2025

Revised March 4, 2026

Accepted March 5, 2026

Online first June 3, 2026

УДК: 615.065

<https://doi.org/10.30895/2312-7821-2026-571>

Краткое сообщение | Brief communication



Глобальный фармаконадзор: данные за 2017–2025 годы с оценкой влияния пандемии COVID-19

Б.К. Романов , Е.Ю. Байдикова , Д.А. Козлов , У.М. Широкова , Е.Д. Щукин 

Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, ул. Островитянова, д. 1, стр. 6, Москва, 117513, Российская Федерация

✉ Романов Борис Константинович romanov_bk@rsmu.ru

РЕЗЮМЕ

ВВЕДЕНИЕ. Для развития международной программы мониторинга безопасности лекарственных средств и национальных систем фармаконадзора критически важна непрерывная оценка динамики количественных показателей и влияния на них экстраординарных событий, например таких, как пандемия COVID-19.

ЦЕЛЬ. Предварительная оценка динамики количественных показателей в базе данных VigiBase в периоды до, во время и после пандемии COVID-19 (2017–2025 гг.) для выявления трендов, потенциально связанных с изменениями в работе глобальной системы фармаконадзора в условиях экстраординарных событий.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ. Проведена оценка динамики интегрального показателя глобального фармаконадзора – ежегодного общего количества Individual Case Safety Report (ICSR, кейсы), включенных в базу данных VigiBase, разделенных на 3 периода по 3 года в каждом: до пандемии COVID-19 (2017–2019 гг.), во время пандемии (2020–2022 гг.) и после пандемии (2023–2025 гг.). Анализ данных проведен методами описательной статистики с использованием встроенного в VigiLyze статистического инструмента VigiMatch.

РЕЗУЛЬТАТЫ. Развитие глобальной системы фармаконадзора в период до пандемии COVID-19 отражалось в ежегодном приросте на 300–400 тыс. кейсов. В 2021 г. произошло резкое увеличение количества кейсов, а доля сообщений о применении вакцин для профилактики COVID-19 в общем количестве кейсов в период пандемии составила 39,2%. В постковидном периоде количество кейсов в глобальной системе фармаконадзора оказалось ниже прогнозных значений. Отклонения фактического количества кейсов, ежегодно включаемых в глобальную систему фармаконадзора, от ожидаемых в 2020–2025 гг., а также изменения в ранжировании данных могли произойти в основном за счет активного мониторинга безопасности вакцин для профилактики COVID-19.

ВЫВОДЫ. Выявленные тренды показателей глобальной системы фармаконадзора в 2020–2025 гг. предвательно могут быть связаны не только с влиянием пандемии COVID-19, но и с другими причинами и требуют дальнейшего изучения.

Ключевые слова: безопасность лекарственной терапии; фармаконадзор; база данных; VigiBase; COVID-19; постковидный период; вакцины; нежелательная реакция; спонтанное сообщение

Для цитирования: Романов Б.К., Байдикова Е.Ю., Козлов Д.А., Широкова У.М., Щукин Е.Д. Глобальный фармаконадзор: данные за 2017–2025 годы с оценкой влияния пандемии COVID-19. *Безопасность и риск фармакотерапии*. 2026;14(2):178–183. <https://doi.org/10.30895/2312-7821-2026-571>

Финансирование. Работа выполнена без спонсорской поддержки.

Потенциальный конфликт интересов. Романов Б.К. является заместителем главного редактора журнала «Безопасность и риск фармакотерапии» с 2021 г. Остальные авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

© Романов Б.К., Байдикова Е.Ю., Козлов Д.А., Широкова У.М., Щукин Е.Д., 2026
Издатель ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России

Global Pharmacovigilance: Data for 2017–2025 with an Assessment of the Impact of the COVID-19 Pandemic

Boris K. Romanov , Elizaveta Yu. Baidikova , Dmitry A. Kozlov , Ulyana M. Shirokova , Egor D. Shchukin 

N.I. Pirogov Russian National Research Medical University,
1/6 Ostrovityanov St., Moscow 117513, Russian Federation

✉ Boris K. Romanov romanov_bk@rsmu.ru

ABSTRACT

INTRODUCTION. Continuous assessment of the dynamics of quantitative indicators and the impact of extraordinary events on them, such as the COVID-19 pandemic, is critically important for the development of the international drug safety monitoring program and national pharmacovigilance systems.

AIM. This study aimed to provide a preliminary assessment of the dynamics of quantitative indicators in the World Health Organization (WHO) VigiBase database in the periods before, during and after the COVID-19 pandemic (2017–2025) to identify trends for the expected identification of trends potentially related to changes in the global pharmacovigilance system under extraordinary events.

MATERIALS AND METHODS. The dynamics of the integral indicator of global pharmacovigilance, the annual total number of Individual Case Safety Reports (ICSR, cases) included in the VigiBase database in 2017–2025, divided into 3 periods of 3 years each: before the COVID-19 pandemic, during the pandemic and after the pandemic, was assessed. The data were analyzed using the VigiMatch statistical tool built into VigiLyze.

RESULTS. The development of global pharmacovigilance system in the period before the COVID-19 pandemic was reflected in an annual increase of 300–400 thousand cases. In 2021, there was a sharp increase in the number of cases, and the proportion of reports for COVID-19 vaccines out of the total number of cases during the pandemic was 39.2%. In the post-COVID period, the number of cases in the global pharmacovigilance system was below the predicted values. Deviations of the actual number of cases included annually in the global pharmacovigilance system from the expected in 2020–2025, as well as changes in the ranking of data, occurred mainly due to active safety monitoring of the COVID-19 vaccines.

CONCLUSIONS. The identified trends in the global pharmacovigilance system in 2020–2025 may be preliminarily associated not only to the impact of the COVID-19 pandemic, but also to other causes and require further study.

Keywords: drug safety; pharmacovigilance; database; VigiBase; COVID-19; post-COVID period; vaccines; adverse drug reaction; spontaneous reports; Individual Case Safety Reports

For citation: Romanov B.K., Baidikova E.Yu., Kozlov D.A., Shirokova U.M., Shchukin E.D. Global pharmacovigilance: Data for 2017–2025 with an assessment of the impact of the COVID-19 pandemic. *Safety and Risk of Pharmacotherapy*. 2026;14(2):178–183. <https://doi.org/10.30895/2312-7821-2026-571>

Funding. The study was performed without external funding.

Disclosure. Boris K. Romanov has been the Deputy Editor-in-Chief of *Safety and Risk of Pharmacotherapy* since 2021. The other authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Программа международного мониторинга лекарственной безопасности Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) реализуется Уппсальским центром мониторинга (Uppsala Monitoring Centre, г. Уппсала, Швеция), ведущим базу данных VigiBase с сообщениями о случаях развития нежелательных реакций или недостаточной эффективности лекарственных пре-

паратов [1, 2]. Первичным документом в этой глобальной системе, включающей Российскую Федерацию, является Individual Case Safety Report (ICSR, кейс) с 49 полями данных, передаваемых национальными центрами 182 стран в формате CIOMS: E2B(R3)¹.

VigiBase – крупнейшая в мире база данных фармаконадзора (45 млн кейсов с 1967 г.) с тремя интерфейсами: открытым с 2015 г. доступом

¹ ICH guideline E2B (R3) on electronic transmission of individual case safety reports (ICSRs) – data elements and message specification – Implementation guide. ICH; 2013.

к обобщенным данным VigiAccess² и двумя системами, открытыми национальным центрам фармаконадзора: ввод данных VigiFlow³ и доступ к полным данным и аналитике VigiLyze⁴. По мнению авторов, примерно треть кейсов в VigiBase представляет уже только исторический интерес, а все остальные кейсы давностью до 10 лет могут быть признаны актуальными.

Экстраординарные события⁵ глобального масштаба, в частности пандемия COVID-19, могут оказывать влияние на поступающие в базу VigiBase данные, интегральным показателем которых является ежегодное общее количество кейсов. Для оценки влияния пандемии COVID-19 (2020–2022 гг.) целесообразно провести сравнительный анализ показателей за три равных хронологических периода (2017–2019, 2020–2022 и 2023–2025 гг.), что позволит выявить системные отклонения в динамике поступления ICSR.

Цель работы — предварительная оценка динамики количественных показателей в базе данных VigiBase в периоды до, во время и после пандемии COVID-19 (2017–2025 гг.) для выявления трендов, потенциально связанных с изменениями в работе глобальной системы фармаконадзора в условиях экстраординарных событий.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В ретроспективное наблюдательное фармакоэпидемиологическое исследование включены спонтанные сообщения, поступившие в VigiBase за 9 лет до 01.01.2026, за исключением дубликатов кейсов, то есть сообщений на одно и то же неблагоприятное событие.

Для оценки влияния пандемии COVID-19 включенные кейсы разделили на 3 периода по 3 года: 2017–2019, 2020–2022, 2023–2025 гг. Обработку данных в кейсах проводили с использованием встроенных в VigiLyze фильтров описательной статистики VigiMatch для получения количественных показателей по всем 49 полям CIOMS-формы, которые оценили по составу и ранжированию качественными методами анализа, применимыми в фармаконадзоре [3, 4]. Из полученных и согласованных данных отбирали значимые показатели: с изменениями в составе и ранжировании данных.

Определение достоверности различий полученных результатов не проводили, так как метод

спонтанных сообщений не позволяет точно оценить величину генеральной совокупности.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Всего в исследование включено 30,0 млн кейсов. Установленное количество спонтанных сообщений, ежегодно поступающих в базу данных глобального фармаконадзора в 2017–2025 гг., и значимые изменения в ранжировании (распределении по количеству) для трех наиболее часто встречающихся показателей в каждом поле представлены в *таблице 1*.

На *рисунке 1* показана динамика количества включенных кейсов за 2017–2025 гг. и их гипотетическое (прогностически ожидаемое) количество за 2020–2025 гг., которое могло бы быть получено при сохранении обычных темпов увеличения количества поступающих кейсов до начала пандемии COVID-19: на 300–400 тыс. в год в 2017–2019 гг.

ОБСУЖДЕНИЕ

Представленные результаты отражают расхождение между фактическими и прогностически ожидаемыми изменениями интегрального показателя глобальной системы фармаконадзора во время пандемии COVID-19 в 2020–2023 гг. и после пандемии. Ожидаемого в 2020 г. прироста включения кейсов не случилось, но их количество увеличилось в 2021 г. По мнению авторов, отклонения от ожидаемого уровня показателей глобального фармаконадзора в 2020–2022 и в 2023–2025 гг. в основном могут быть связаны с активным мониторингом безопасности вакцин для профилактики COVID-19, доля сообщений на которые составила 39,2% в общем количестве кейсов в период пандемии. По завершении активного мониторинга данных вакцин показатели глобального фармаконадзора вышли на новый относительно стабильный уровень (не достигающий ожидаемого гипотетического прироста количества кейсов).

Рост и изменение структуры сообщений в 2020–2022 гг. согласуются с данными внешних источников, анализирующих безопасность вакцин для профилактики COVID-19 и лекарственных средств на основе крупных массивов спонтанных сообщений. Международное исследование Global Vaccine Data Network продемонстрировало всплеск зарегистрированных

² <https://vigiaccess.org>

³ <https://vigiflow.who-umc.org>

⁴ <https://vigilyze.who-umc.org>

⁵ International health regulations (2005). 3rd ed. Geneva: WHO; 2016.

Таблица 1. Показатели глобального фармаконадзора в 2017–2025 гг. (по данным VigiBase)

Table 1. Global pharmacovigilance indicators in 2017–2025 (according to the VigiBase data)

2017–2019	2020–2022	2023–2025
Количество спонтанных сообщений по годам: млн ICSRs <i>Number of spontaneous reports by year: million of ICSRs</i>		
2017: 2,1 2018: 2,5 2019: 2,8	2020: 2,7 2021: 5,4 2022: 4,2	2023: 3,3 2024: 3,5 2025: 3,5
3 страны, представившие наибольшее количество кейсов, % <i>Top 3 countries by number of cases, %</i>		
США / <i>USA</i> : 43,8 Корея / <i>Korea</i> : 10,5 Китай / <i>China</i> : 7,4	США / <i>USA</i> : 38,0 Китай / <i>China</i> : 8,3 Великобритания / <i>United Kingdom</i> : 6,6	США / <i>USA</i> : 29,3 Корея / <i>Korea</i> : 12,3 Саудовская Аравия / <i>Saudi Arabia</i> : 3,9
3 наиболее часто репортируемых разряда лекарственных средств в WHODrug, % <i>Top 3 drug classes (WHODrug), %</i>		
L: 29,8 N: 17,0 J: 16,9	J: 49,6 L: 17,2 A: 11,7	L: 25,3 J: 25,2 A: 16,8
3 наиболее часто репортируемых лекарственных средства (WHODrug), % <i>Top 3 drugs (WHODrug), %</i>		
Ацетилсалициловая кислота / <i>Acetylsalicylic acid</i> : 3,3 Левотироксин / <i>Levothyroxine</i> : 2,7 Адалимумаб / <i>Adalimumab</i> : 2,4	COVID-19 вакцины / <i>COVID-19 vaccines</i> : 39,2 Ранитидин / <i>Ranitidine</i> : 3,3 Натрия хлорид / <i>Sodium chloride</i> : 1,8	COVID-19 вакцины / <i>COVID-19 vaccines</i> : 10,0 Дупилумаб / <i>Dupilumab</i> : 2,6 Парацетамол / <i>Paracetamol</i> : 2,4
3 наиболее часто указываемых системно-органных класса по MedDRA, % <i>Top 3 system organ classes (MedDRA), %</i>		
Общие нарушения / <i>General disorders</i> : 32,0 Желудочно-кишечные нарушения / <i>Gastrointestinal disorders</i> : 18,4 Нарушения со стороны кожи и подкожной клетчатки / <i>Skin and subcutaneous tissue disorders</i> : 17,2	Общие нарушения / <i>General disorders</i> : 42,2 Нарушения со стороны нервной систе- мы / <i>Nervous system disorders</i> : 23,1 Желудочно-кишечные нарушения / <i>Gastrointestinal disorders</i> : 16,6	Общие нарушения / <i>General disorders</i> : 32,1 Желудочно-кишечные нарушения / <i>Gastrointestinal disorders</i> : 18,5 Нарушения со стороны нервной си- стемы / <i>Nervous system disorders</i> : 16,8
3 наиболее часто репортируемых предпочтительных термина по MedDRA, % <i>Top 3 reported preferred terms (MedDRA), %</i>		
Тошнота / <i>Nausea</i> : 5,9 Неэффективность / <i>Drug ineffective</i> : 4,9 Сыпь / <i>Rash</i> : 4,4	Головная боль / <i>Headache</i> : 10,6 Пирексия / <i>Pyrexia</i> : 8,8 Усталость / <i>Fatigue</i> : 7,9	Тошнота / <i>Nausea</i> : 6,2 Головная боль / <i>Headache</i> : 5,7 Пирексия / <i>Pyrexia</i> : 4,8
3 наиболее частые квалификации репортеров, % <i>Top 3 reporter qualifications, %</i>		
Потребитель / <i>Consumer</i> : 37,5 Врач / <i>Physician</i> : 26,8 Парамедик / <i>Other health professional</i> : 17,7	Потребитель / <i>Consumer</i> : 35,0 Врач / <i>Physician</i> : 17,0 Парамедик / <i>Other Health Professional</i> : 13,9	Потребитель / <i>Consumer</i> : 32,1 Парамедик / <i>Other health professional</i> : 29,9 Врач / <i>Physician</i> : 21,8

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

Примечание. ICSR – Individual Case Safety Report (индивидуальное сообщение о нежелательной реакции); WHODrug – словарь лекарственных средств Уппсальского центра мониторинга; А – препараты, влияющие на пищеварительный тракт и обмен веществ; J – противомикробные препараты системного действия; L – противоопухолевые препараты и иммуномодуляторы; N – препараты для лечения заболеваний нервной системы; MedDRA – Медицинский словарь для регуляторной деятельности, версия 28.1.

Note. ICSR, Individual Case Safety Report; WHODrug, Uppsala Monitoring Centre's Drug Dictionary; A, agents for alimentary tract and metabolism; J, antiinfectives for systemic use; L, antineoplastic and immunomodulating agents; N, agents for nervous system; MedDRA, Medical Dictionary for Regulatory Activities, version 28.1.

нежелательных реакций после массовой вакцинации против COVID-19, с перераспределением профиля и ожидаемой частоты реакций [5]. В российских обзорах также отмечено существенное изменение структуры спонтанных со-

общений в период пандемии по сравнению с таковым до ее начала [6].

Эти изменения могут быть также связаны и с другими факторами. В период пандемии регуляторные органы, например Европейское

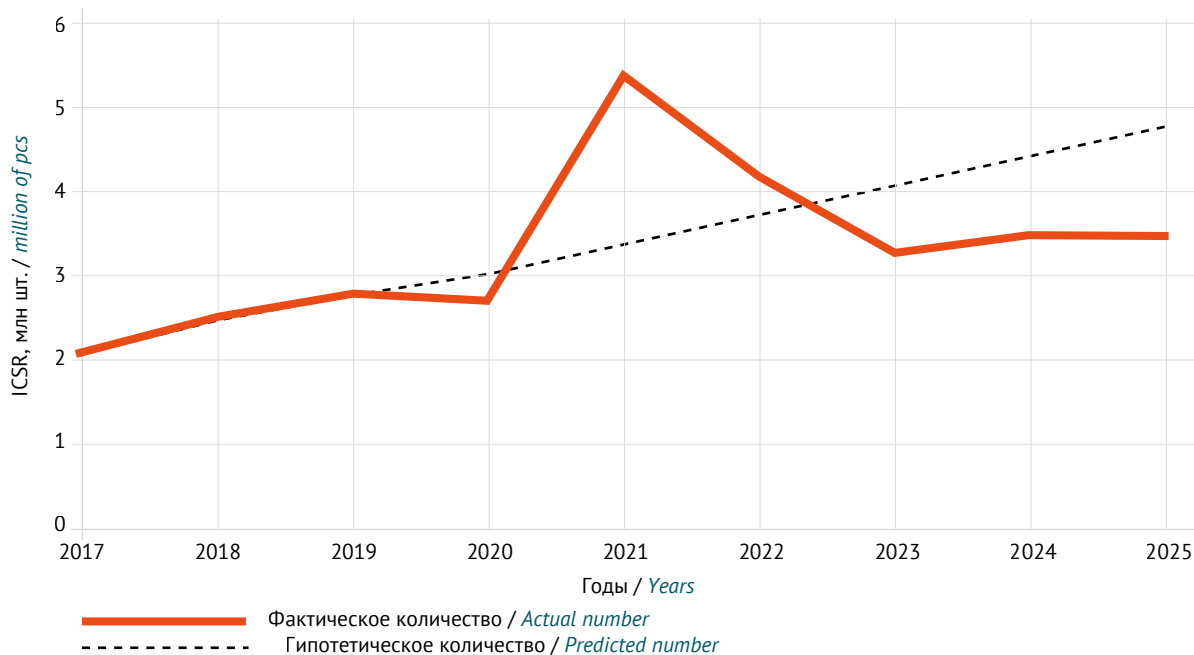


Рисунок подготовлен авторами по собственным данным / The figure was prepared by the authors using their own data

Рисунок 1. Динамика фактического и гипотетического (прогностически ожидаемого до 2020 г.) количества валидных спонтанных сообщений о нежелательных реакциях, включенных в глобальную систему фармаконадзора в 2017–2025 гг. (по данным VigiBase). ICSR – Individual Case Safety Report (индивидуальное сообщение о нежелательной реакции)

Figure 1. Dynamics of the actual and predicted (projected before 2020) number of valid spontaneous reports of adverse drug reactions included in the global pharmacovigilance system in 2017–2025 (according to VigiBase data). ICSR, Individual Case Safety Report

агентство по лекарственным средствам (EMA)⁶, уточнили требования к оценке валидности и кодированию ICSR, связанных с препаратами для профилактики и лечения COVID-19, что могло повлиять на регистрируемый объем и состав сообщений. Исследование этих и других возможных факторов требует дальнейшего изучения причин и исходов при условии преодоления ограничений данного исследования, нацеленного на получение предварительных результатов.

Авторы отмечают, что увеличение количества сообщений на то или иное лекарственное средство и изменения в ранжировании показателей репортирования (увеличение репортирования парамедиками и др.) не обязательно связаны с проблемами безопасности этого лекарственного средства и могут указывать на надлежащую работу систем фармаконадзора, в которую

оно включено, и на другие факторы, в том числе на рост объемов его применения.

ВЫВОДЫ

1. Выявлено расхождение интегрального количественного показателя развития глобального фармаконадзора от гипотетических (прогностически ожидаемых) значений в 2020–2025 гг., основной причиной которого является активный мониторинг вакцин для профилактики COVID-19.

2. Установление иных причин расхождения показателей спонтанного репортирования требует проведения более узко нацеленных исследований.

3. Выявленные изменения в ранжировании (распределении по количеству) показателей репортирования также требуют более узко нацеленных исследований.

Литература / References

1. Lindquist M. VigiBase, the WHO Global ICSR Database System: Basic facts. *The Innov Regul Sci.* 2008;42:409–19. <https://doi.org/10.1177/009286150804200501>
2. Казаков АС, Дармостукова МА, Букатина ТМ и др. Сравнительный анализ международных баз данных о нежелательных реакциях лекарственных средств. *Безопасность и риск*

⁶ Detailed guidance on ICSRs in the context of COVID 19: validity and coding of ICSRs. EMA/174312/2020. Rev. 3. EMA; 2022.

- 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>
3. Кондрахин АП, Максимов МЛ, Шнайдер КО, Черняева МС. Нежелательные реакции и взаимодействия при применении ривароксана: данные глобального фармаконадзора. *Российский медицинский журнал*. 2024;30(4):381–8.
Kondrakhin AP, Maksimov ML, Shnaider KO, Cherniaeva MS. Side effects and interactions with the use of rivaroxaban: Global pharmacovigilance data. *Russian Medicine*. 2024;30(4):381–8 (In Russ.). <https://doi.org/10.17816/medjrf629584>
4. Романов БК, Сайкина ЕН, Байдикова ЕЮ и др. Компьютеризированные системы и базы данных для фармаконадзора в России. *Реальная клиническая практика: данные и доказательства*. 2024;4(3):33–42.
Romanov BK, Saykina EN, Baidikova EYu, et al. Computerized systems and databases for pharmacovigilance in Russia. *Real-World Data & Evidence*. 2024;4(3):33–42 (In Russ.). <https://doi.org/10.37489/2782-3784-myrd-60>
5. Faksova K, Walsh D, Jiang Y, et al. COVID-19 vaccines and adverse events of special interest: A multinational Global Vaccine Data Network (GVDN) cohort study of 99 million vaccinated individuals. *Vaccine*. 2024;42(9):2200–11. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2024.01.100>
6. Мишинова СА, Колбин АС, Полушин ЮС, Вербицкая ЕВ. Количественное обнаружение сигналов безопасности лекарственных препаратов, применяемых при COVID-19, на основе ретроспективного анализа спонтанных сообщений национальной российской базы фармаконадзора. *Безопасность и риск фармакотерапии*. 2024;12(1):45–57.
Mishinova SA, Kolbin AS, Polushin YuS, Verbitskaya EV. Quantitative signal detection for COVID-19 medicinal products based on retrospective analysis of spontaneous reports from the Russian pharmacovigilance database. *Safety and Risk of Pharmacotherapy*. 2024;12(1):45–57 (In Russ.). <https://doi.org/10.30895/2312-7821-2023-382>

Вклад авторов. Все авторы подтверждают соответствие своего авторства критериям ICMJE. Наибольший вклад распределен следующим образом: *Романов Б.К.* — идея, планирование исследования, сбор данных, написание текста рукописи, утверждение окончательного варианта рукописи для публикации; *Байдикова Е.Ю., Козлов Д.А.* — статистический анализ данных, написание отдельных разделов рукописи; *Широкова У.М., Щукин Е.Д.* — написание отдельных разделов рукописи, формулировка выводов.

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

Использование генеративного искусственного интеллекта. Авторы заявляют, что не использовали генеративный ИИ при подготовке рукописи.

Author contributions. All authors confirm that they meet the ICMJE criteria for authorship. The most significant contributions were as follows. *Boris K. Romanov* conceived the study idea, designed the study, collected data, drafted the manuscript, approved the final version of the manuscript for publication. *Elizaveta Yu. Baidikova* and *Dmitry A. Kozlov* statistically analyzed data and drafted individual sections of the manuscript. *Ulyana M. Shirokova* and *Egor D. Shchukin* drafted individual sections of the manuscript and formulated the conclusions.

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

Use of generative artificial intelligence. The authors declare that no generative AI was used during the preparation of this manuscript.

ОБ АВТОРАХ / AUTHORS

Романов Борис Константинович, д-р мед. наук, доцент / **Boris K. Romanov**, Dr. Sci. (Med.), Associate Professor
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5429-9528>

Байдикова Елизавета Юрьевна / **Elizaveta Yu. Baidikova**
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5734-9559>

Козлов Дмитрий Андреевич / **Dmitry A. Kozlov**
ORCID: <https://orcid.org/0009-0009-6505-0846>

Широкова Ульяна Максимовна / **Ulyana M. Shirokova**
ORCID: <https://orcid.org/0009-0003-4301-2968>

Щукин Егор Дмитриевич / **Egor D. Shchukin**
ORCID: <https://orcid.org/0009-0008-0054-1022>

Поступила 04.03.2026

После доработки 07.04.2026

Принята к публикации 22.05.2026

Online first 25.05.2026

Received March 4, 2026

Revised April 7, 2026

Accepted May 22, 2026

Online first May 25, 2026

УДК 615.03:615.065

<https://doi.org/10.30895/2312-7821-2026-14-2-184-194>

Обзор | Review



Методы пострегистрационного фармаконадзора: спонтанные сообщения и мониторинг научной литературы (обзор)

Т.М. Букатина

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

✉ Букатина Татьяна Михайловна bukatina@expmed.ru

РЕЗЮМЕ

ВВЕДЕНИЕ. Многие аспекты профиля безопасности лекарственных препаратов (ЛП), включая редкие и отсроченные нежелательные реакции (НР), выявляются только в пострегистрационном периоде при применении в реальной клинической практике. Однако недостатки, характерные для основных методов пострегистрационного фармаконадзора – спонтанного репортирования и мониторинга научной литературы, такие как неполнота, фрагментарность, вариабельность качества данных, а также отсутствие единых подходов к их анализу обуславливают необходимость систематизации информации и унификации подходов к обработке данных.

ЦЕЛЬ. Систематизация информации о методах спонтанных сообщений и мониторинга научной литературы, а также о подходах к обработке данных в пострегистрационном фармаконадзоре для управления рисками и обеспечения безопасности лекарственных препаратов.

ОБСУЖДЕНИЕ. Спонтанное репортирование – базовый пассивный метод пострегистрационного мониторинга безопасности ЛП, преимуществами которого являются большой охват населения и возможность выявления широкого спектра НР, включая редкие, отсроченные и ранее неизвестные. Повысить эффективность метода спонтанных сообщений позволит разработка образовательных программ для медицинских работников и пациентов, внедрение технологий обработки естественного языка (natural language processing, NLP), позволяющее автоматизировать извлечение структурированной информации о НР из неструктурированных текстовых источников, а также интеграция с данными реальной клинической практики (real-world data, RWD) для подтверждения сигналов и количественной оценки рисков. Мониторинг научной литературы является связующим звеном между пассивным сбором RWD и научно обоснованными доказательствами, полученными в контролируемых исследованиях. Анализ Правил надлежащей практики фармаконадзора ЕАЭС показал, что при поиске информации в научной литературе необходимо принимать во внимание особые аспекты профиля безопасности ЛП: влияние на исходы беременности, применение в педиатрии, отсутствие эффективности, передозировка, несоответствующее общей характеристике ЛП применение, доклинические данные. Для стандартизации статистических методов выявления сигналов и их корректной интерпретации (анализ диспропорциональности в массивах спонтанных сообщений) рекомендуется использовать руководство READUS-PV (2024 г.).

ВЫВОДЫ. Современная методология пострегистрационного фармаконадзора является динамично развивающейся системой. Представленная систематизация подходов к спонтанным сообщениям и мониторингу научной литературы, а также перечень обязательных аспектов безопасности ЛП могут служить практическим инструментом для специалистов при планировании и проведении оценки безопасности ЛП.

Ключевые слова: пострегистрационный фармаконадзор; мониторинг безопасности лекарственных препаратов; пассивный мониторинг; спонтанные сообщения; мониторинг литературы; сигналы безопасности; анализ диспропорциональности; обработка естественного языка; нежелательная реакция; нарративный обзор

© Букатина Т.М., 2026

Издатель ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России

Для цитирования: Букатина Т.М. Методы пострегистрационного фармаконадзора: спонтанные сообщения и мониторинг научной литературы (обзор). *Безопасность и риск фармакотерапии*. 2026;14(2):184–194. <https://doi.org/10.30895/2312-7821-2026-14-2-184-194>

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. Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Post-Marketing Pharmacovigilance Methods: Spontaneous Reports and Scientific Literature Monitoring (Review)

Tatyana M. Bukatina 

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

✉ Tatyana M. Bukatina bukatina@expmed.ru

ABSTRACT

INTRODUCTION. Many aspects of the drug safety profile, including rare and delayed adverse drug reactions (ADRs), are identified only in the post-marketing period when the drug is used in real-world clinical practice. However, the drawbacks inherent in spontaneous reporting and scientific literature monitoring (the main methods of post-marketing pharmacovigilance), such as incompleteness, fragmentation, variability in data quality, and the lack of standardized approaches to their analysis necessitate the systematization of information and the unification of approaches to data processing.

AIM. To systematize information on the spontaneous reporting method and scientific literature monitoring, as well as on data processing approaches in post-marketing pharmacovigilance for risk management and ensuring drug safety.

DISCUSSION. Spontaneous reporting is the basic passive method for post-marketing drug safety monitoring, with advantages including broad population coverage and the ability to detect a wide range of ADRs, including rare, delayed, and previously unknown ones. The effectiveness of the spontaneous reporting method can be enhanced through the development of educational programs for healthcare professionals and patients, the implementation of natural language processing (NLP) technologies to automate the extraction of structured information about ADRs from unstructured text sources, and integration with real-world data (RWD) to confirm signals and quantify risks. Scientific literature monitoring serves as a bridge between the passive collection of real-world data and evidence-based findings from controlled studies. An analysis of the EAEU Good Pharmacovigilance Practice Guidelines shows that when searching for information in the scientific literature, special aspects of the drug safety profile must be taken into account: effects on pregnancy outcomes, use in pediatrics, lack of efficacy, overdose, off-label use, and preclinical data. To standardize statistical methods for signal detection and the correct interpretation of signals (disproportionality analysis in spontaneous reporting databases), the READUS-PV guideline (2024) is recommended.

CONCLUSIONS. The modern methodology of post-marketing pharmacovigilance is a dynamically evolving system. The presented systematization of approaches to spontaneous reporting and scientific literature monitoring, as well as the list of mandatory drug safety aspects, can serve as a practical tool for specialists in planning and conducting drug safety assessments.

Keywords: post-marketing pharmacovigilance; drug safety monitoring; passive surveillance; spontaneous reporting; literature monitoring; safety signals; disproportionality analysis; natural language processing; adverse drug reaction; narrative review

For citation: Bukatina T.M. Post-marketing pharmacovigilance methods: Spontaneous reports and scientific literature monitoring (review). *Safety and Risk of Pharmacotherapy*. 2026;14(2):184–194. <https://doi.org/10.30895/2312-7821-2026-14-2-184-194>

Funding. This study was conducted at 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 state registration No. 124022300127-0).

Disclosure. The author declares no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Клинические исследования лекарственных препаратов (ЛП) характеризуются методологическими ограничениями: малый объем выборки, ограниченная продолжительность наблюдения и исключение уязвимых групп пациентов (детей, беременных женщин, лиц пожилого возраста с коморбидной патологией) [1–4]. Многие аспекты профиля безопасности ЛП, включая редкие, очень редкие, отсроченные нежелательные реакции (НР), а также НР, возникающие при длительном применении, и НР, обусловленные лекарственными взаимодействиями, выявляются только в пострегистрационном периоде по мере накопления данных в широкой клинической практике [3–7]. В связи с этим для своевременного выявления НР необходима эффективная система фармаконадзора, основанная на непрерывном мониторинге и анализе данных о безопасности¹ [8].

Вместе с тем существующая система пострегистрационного фармаконадзора имеет ряд методологических ограничений. Для спонтанного репортирования, являющегося основным источником данных о безопасности ЛП, типичны низкая частота сообщений, неполнота и переменность предоставляемой информации [9, 10]. Мониторинг научной литературы, который держатели регистрационных удостоверений (ДРУ) осуществляют автономно, нередко методологически разобчен с процессом обработки спонтанных сообщений. Отсутствуют единые подходы к анализу данных из спонтанных сообщений и научной литературы, статистические методы выявления сигналов безопасности в массивах спонтанных сообщений недостаточно унифицированы, а перспективные технологии (обработка естественного языка, данные реальной клинической практики) используются ограниченно [11, 12]. Кроме того, отсутствуют единые принципы проведения эффективного мониторинга специфических аспектов безопасности ЛП, таких как влияние на исходы беременности, передозировка, отсутствие эффективности, а также применение в педиатрии и гериатрии [13]. Указанные факторы определяют актуальность систематизации информации о методе спон-

танных сообщений и мониторинге научной литературы.

Цель работы – систематизация информации о методах спонтанных сообщений и мониторинга научной литературы, а также о подходах к обработке данных в пострегистрационном фармаконадзоре для управления рисками и обеспечения безопасности лекарственных препаратов.

Проведен информационно-аналитический поиск в открытых источниках, включая базы данных научной литературы eLIBRARY.RU, PubMed, КиберЛенинка, Cochrane Library, поисковой системе Google Scholar, а также на официальных сайтах регуляторных органов. Ключевые слова для поиска: пострегистрационное наблюдение / postmarketing surveillance; методы фармаконадзора / pharmacovigilance methods; signal detection / обнаружение сигналов; спонтанное репортирование / spontaneous reporting; источники данных по безопасности лекарственных средств / drug safety data sources; управление рисками / risk management. Критерии включения: публикации по методологии пострегистрационного фармаконадзора, сравнительные исследования, систематические обзоры, руководства регуляторных органов. Ограничений по глубине поиска не устанавливали. После удаления дублирующих научных публикаций для анализа отобрана 81 работа.

ОСНОВНАЯ ЧАСТЬ

Нормативное правовое регулирование

Мониторинг безопасности ЛП в пострегистрационном периоде представляет собой многоуровневую систему методов, направленных на выявление, оценку и предотвращение развития НР. Основная цель – своевременное обнаружение изменений профиля безопасности ЛП, влияющих на соотношение «польза–риск»² [14, 15].

Основным документом, определяющим требования к организации мониторинга безопасности ЛП на территории Евразийского экономического союза (ЕАЭС), являются Правила надлежащей практики фармаконадзора ЕАЭС, утвержденные Решением Совета ЕЭК

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

² Там же.

от 03.11.2016 № 87³ (далее – Правила НПФ). В данном документе описаны процедуры и методы сбора, анализа и оценки информации о безопасности ЛП, обязательные для всех субъектов обращения ЛП в государствах – членах ЕАЭС. В соответствии с Правилами НПФ мониторинг безопасности ЛП отнесен к категории критических процессов пострегистрационного фармаконадзора. Невыполнение либо ненадлежащее выполнение установленных требований является основанием для применения мер регуляторного воздействия вплоть до отзыва ЛП из обращения. На национальном уровне регулирование дополняется Федеральным законом от 12.04.2010 № 61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств» (ст. 64), а также приказом Росздравнадзора от 17.06.2024 № 3518 «Об утверждении Порядка фармаконадзора лекарственных препаратов для медицинского применения», который детализирует процедуры сбора, обработки и анализа информации о безопасности ЛП в Российской Федерации.

Метод спонтанных сообщений

Метод спонтанных сообщений представляет собой пассивный метод сбора информации о безопасности ЛП, основанный на добровольном информировании о подозреваемых НР. Данный метод является основополагающим компонентом пострегистрационного фармаконадзора и наиболее распространенным инструментом выявления редких и ранее неизвестных НР в пострегистрационном периоде, поскольку позволяет охватить миллионы пациентов в условиях реальной клинической практики [16, 17].

Источниками спонтанных сообщений являются медицинские работники, пациенты или их представители, ДРУ, а также интернет-ресурсы. Для признания сообщения валидным достаточно наличия четырех обязательных элементов: идентификация репортера, пациента, подозреваемого ЛП и описание симптомов НР [14]. Важно отметить, что полнота и качество информации в спонтанных сообщениях существенно варьируют и зависят от источника сообщения. В то же время, согласно результатам исследования D. Dubrall и соавт. (2025), сообщения от потребителей (пациентов) по полноте структурированной информации сопоставимы с со-

общениями от врачей и фармацевтов, что подтверждает их ценность для фармаконадзора и отражает глобальную тенденцию к пациент-ориентированному подходу [18].

Накопление спонтанных сообщений осуществляется в специализированных базах данных. В Российской Федерации передача всех сообщений о НР производится через автоматизированную информационную систему Росздравнадзора «Фармаконадзор 2.0»⁴. На международном уровне основными базами данных являются VigiBase Всемирной организации здравоохранения [19], EudraVigilance Европейского агентства по лекарственным средствам (European Medicines Agency, EMA) [20] и FAERS Управления по контролю за качеством продуктов питания и лекарственных средств (Food and Drug Administration, FDA) [21]. Важной особенностью международных баз является различие в источниках поступления данных. VigiBase получает сообщения только от национальных центров фармаконадзора, EudraVigilance и FAERS аккумулируют также данные от ДРУ и содержит сведения о НР, выявленных в ходе клинических исследований. Обмен информацией между странами обеспечивает быстрое выявление сигналов безопасности, повышая вероятность обнаружения редких и отсроченных НР, которые могут остаться незамеченными при анализе данных для отдельно взятой страны [17].

Обработка спонтанного сообщения включает следующие этапы⁵: 1) первичный прием и регистрация; 2) кодирование терминов по медицинскому словарю для регуляторной деятельности MedDRA (Medical Dictionary for Regulatory Activities) [22]; 3) валидацию; 4) оценку серьезности и предвиденности; 5) оценку причинно-следственной связи; 6) направление в регуляторные органы в установленные сроки (15 календарных дней – для серьезных НР за исключением случаев, требующих незамедлительного реагирования). Для НР, повлекших смерть пациента или угрожающих жизни, установлен сокращенный срок направления – 3 рабочих дня.

Метод спонтанных сообщений служит основой для выявления сигналов по безопасности ЛП. К массивам сообщений применяются статистические методы анализа диспропорциональности: отношение пропорциональных сообще-

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

⁴ Приказ Росздравнадзора от 17.06.2024 № 3518 «Об утверждении Порядка фармаконадзора лекарственных препаратов для медицинского применения».

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

ний (proportional reporting ratio, PRR), отношение шансов сообщений (reporting odds ratio, ROR), информационный компонент (information component, IC), основанный на байесовском подходе. Обнаружение сигналов обязательно дополняется клинической оценкой [10, 23]. Важно отметить, что методология анализа диспропорциональности до недавнего времени не была стандартизирована, что приводило к вариабельности результатов и затрудняло их интерпретацию. В 2024 г. международной группой экспертов было разработано и опубликовано руководство READUS-PV (REporting of A Disproportionality analysis for drUG Safety signal detection using individual case safety reports in PharmacoVigilance), содержащее 14 основных и 4 дополнительных пункта рекомендаций по отчетности для анализа диспропорциональности. Применение этих рекомендаций призвано обеспечить прозрачность, полноту и точность отчетности, а также правильную интерпретацию результатов, что в конечном итоге будет способствовать принятию обоснованных решений в фармаконадзоре [24, 25].

На основании выявленных сигналов регуляторные органы могут инициировать меры воздействия. Спектр таких мер широк и включает не только отзыв ЛП из обращения, но и, например, внесение изменений в инструкцию по медицинскому применению, ограничение показаний к применению, выпуск информационных писем для медицинских работников, а также инициирование дополнительных пострегистрационных исследований⁶.

Преимуществами метода спонтанных сообщений являются: охват больших популяций в условиях реальной клинической практики; возможность выявления редких и очень редких НР; экономическая эффективность; оперативность получения сигналов о новых проблемах по безопасности; включение уязвимых групп пациентов [5, 16, 17]. Ограничения метода заключаются в низкой репортируемости (по разным оценкам регистрируется только 5–10% всех НР); неполноте информации; невозможности оценки истинной частоты НР; систематическом смещении в сторону серьезных НР; дублировании сообщений; вариабельности качества данных [5, 18, 26–29].

Ключевые направления совершенствования. Первое направление — повышение частоты

репортирования и качества сообщений через образовательные программы для медицинских работников и пациентов [30, 31]. Вторым направлением является внедрение цифровых инструментов и технологий искусственного интеллекта для автоматизации обработки сообщений и выявления сигналов [32, 33]. Применение методов обработки естественного языка (natural language processing, NLP) позволяет автоматизировать извлечение структурированной информации о НР из неструктурированных текстовых источников, включая текстовые описания в спонтанных сообщениях, электронных медицинских картах и данных из социальных интернет-ресурсов. Внедрение NLP-инструментов значительно повышает эффективность выявления НР и сокращает временные затраты на обработку данных [34, 35]. Третье направление для совершенствования спонтанного репортирования — разработка гибридных подходов, сочетающих спонтанные сообщения с данными реальной клинической практики (real-world data, RWD), электронных медицинских карт, регистров и страховых баз для подтверждения сигналов и количественной оценки рисков [36, 37].

Мониторинг научной литературы (обзорный метод)

Регулярный мониторинг научной литературы, как и анализ спонтанных сообщений, является важным источником информации о безопасности ЛП. Данный метод занимает особое место в структуре фармаконадзора, выступая связующим звеном между пассивным сбором данных из реальной клинической практики и научно обоснованными доказательствами, полученными в контролируемых исследованиях⁷ [38]. В рамках этого метода осуществляется систематический поиск и анализ описаний НР, представленных в научных публикациях. Объектами анализа выступают отдельные описания клинических случаев, серии случаев, а также результаты наблюдательных и клинических исследований, в которых зарегистрированы НР, связанные с применением ЛП [39]. Данный метод позволяет аккумулировать информацию, которая зачастую не попадает в официальные базы спонтанных сообщений, но обладает высокой степенью детализации и доказательности.

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

⁷ Medical literature monitoring. European Medicines Agency. <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory-overview/post-authorisation/pharmacovigilance-post-authorisation/medical-literature-monitoring>

Согласно регуляторным требованиям Правил НПФ, научная медицинская литература признается важным источником информации для мониторинга профиля безопасности и соотношения «польза–риск» ЛП, особенно в отношении обнаружения новых сигналов, связанных с безопасностью. Правила НПФ (п. 394) предписывают ДРУ осуществлять систематический обзор научной медицинской литературы с периодичностью не реже одного раза в неделю [14]. Поиск должен проводиться в широко используемых справочных базах данных, включая Medline и Embase, с обеспечением максимального охвата ссылок на статьи, имеющие отношение к мониторируемому ЛП [40].

Правилами НПФ (п. 636) определено, что в отчетных документах (периодических обновляемых отчетах по безопасности, планах управления рисками) должна быть представлена обобщенная информация о новых и значимых данных по безопасности, опубликованных в рецензируемой научной медицинской литературе. При этом поиск информации должен включать не только индивидуальные сообщения о НР, но и исследования, в которых оценивались исходы НР в группах субъектов. Данные о подозреваемых НР, публикуемые в научной медицинской литературе, включая материалы конференций и проекты монографий, необходимо выявлять и регистрировать как спонтанные сообщения или сообщения, выявленные в ходе неинтервенционных пострегистрационных исследований (Правила НПФ, п. 395). Дополнительно указано, что информацию из немедицинских источников (непрофильные печатные издания, средства массовой информации) следует обрабатывать по тем же правилам, что и спонтанные сообщения, с проработкой случая с целью получения минимально необходимой информации (Правила НПФ, п. 398).

При мониторинге научной литературы необходимо уделять особое внимание ряду аспектов профиля безопасности лекарственных препаратов (Правила НПФ, п. 638). Данные аспекты подлежат обязательному мониторингу и должны отражаться в периодических обновляемых отчетах по безопасности и планах управления рисками (табл. 1).

Основное назначение мониторинга научной литературы заключается в верификации сигналов, первоначально выявленных на основании спонтанных сообщений. Однако в реальной

практике анализ литературы и обработка спонтанных сообщений часто проводятся разобщенно, что снижает полноту оценки сигналов [12]. Описания отдельных случаев в рецензируемых журналах, как правило, содержат более детальную клиническую информацию, включая данные о временной связи НР с применением ЛП, результатах отмены и повторного назначения ЛП, а также о сопутствующих заболеваниях и терапии, что позволяет провести углубленную оценку причинно-следственной связи [14, 39]. Кроме того, анализ научной литературы позволяет обнаруживать НР, выявленные в ходе контролируемых клинических исследований, которые могут не отражаться в системах спонтанных сообщений ввиду особенностей протоколов и ограниченного доступа к первичным данным [39].

Для обработки и анализа научных публикаций применяются различные подходы. Контент-анализ позволяет систематизировать описания НР по типам реакций, группам ЛП, характеристикам пациентов и другим значимым признакам⁸ [80]. Систематические обзоры единичных клинических случаев объединяют разрозненные описания для выявления общих закономерностей, оценки частоты встречаемости редких НР и анализа факторов риска [39]. В последние годы для обработки текстов научных статей все активнее применяются методы NLP и интеллектуального анализа текстов, автоматизирующие извлечение структурированной информации из неструктурированных текстовых описаний [80, 81]. Эти технологии повышают скорость и полноту анализа больших массивов литературы.

Специфика мониторинга научной литературы обусловлена сочетанием двух методологических подходов: анализ отдельных клинических случаев сопоставим с оценкой спонтанных сообщений, тогда как интеграция данных контролируемых исследований существенно повышает доказательную значимость получаемых выводов. Таким образом, данный метод служит связующим звеном между пассивным фармаконадзором и научно обоснованными данными, позволяя интегрировать результаты пострегистрационных наблюдений в общую систему оценки профиля безопасности ЛП. Показано, что большинство сигналов о НР подтверждается результатами анализа клинических описаний случаев, опубликованных в научной литературе, с использованием критериев временной связи

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

Таблица 1. Обязательные для мониторинга аспекты безопасности лекарственных препаратов при анализе научной литературы (в соответствии с Решением Совета ЕЭК № 87 от 03.11.2016, п. 638)

Table 1. Mandatory safety aspects of medicinal products for monitoring during analysis of scientific literature (Eurasian Economic Commission Council Decision No. 87 dated November 03, 2016, clause 638)

Категория <i>Category</i>	Характеристика <i>Characteristic</i>	Примеры <i>Examples</i>	Источник <i>Source</i>
Исходы беременности <i>Pregnancy outcomes</i>	Исходы беременности, включая случаи прерывания беременности, в том числе не сопровождавшиеся нежелательными реакциями у матери или плода <i>Pregnancy outcomes, including cases of pregnancy termination, including those not accompanied by adverse drug reactions in the mother or fetus</i>	Самопроизвольные аборты. Медицинские аборты после воздействия лекарственного препарата. Врожденные аномалии. Осложнения беременности (гестационный диабет, преэклампсия) <i>Spontaneous abortions. Medical abortions following exposure to the medicinal product. Congenital anomalies. Pregnancy complications (gestational diabetes, preeclampsia)</i>	[41–47]
Применение лекарственного препарата в педиатрической популяции <i>Use of medicinal product in the pediatric population</i>	Любые сообщения о применении препарата у детей, включая случаи в рамках клинических исследований и пострегистрационного применения <i>Any reports of medicinal product use in children, including cases from clinical trials and post-marketing use</i>	Возрастные группы (новорожденные, грудные дети, дети до 18 лет). Особенности дозирования. Специфические педиатрические нежелательные реакции <i>Age groups (newborns, infants, children up to 18 years). Dosing specifics. Specific pediatric adverse drug reactions</i>	[48–53]
Программы применения <i>Expanded access and personalized use programs</i>	Назначение в связи с исключительными обстоятельствами из соображений сострадания, программы расширенного доступа, персонализированные программы применения <i>Prescribing due to exceptional circumstances on compassionate grounds, expanded access programs, personalized use programs</i>	Применение до регистрации для пациентов с угрожающими жизни состояниями. Программы именного доступа <i>Pre-authorization use for patients with life-threatening conditions. Named patient programs</i>	[54–58]
Отсутствие эффективности <i>Lack of efficacy</i>	Документированные случаи отсутствия терапевтического эффекта лекарственного препарата <i>Documented cases of absence of therapeutic effect of the medicinal product</i>	Отсутствие ответа на терапию. Развитие резистентности. Неэффективность в реальной клинической практике <i>Lack of response to therapy. Development of resistance. Lack of efficacy in real-world clinical practice</i>	[59–64]
Передозировка <i>Overdose</i>	В том числе симптоматическая передозировка, не приведшая к развитию нежелательных реакций <i>Including symptomatic overdose not resulting in adverse drug reactions</i>	Случайное превышение дозы. Суицидальные попытки. Ошибки при расчете дозы <i>Accidental overdose. Suicide attempts. Dose calculation errors</i>	[65–69]
Несоответствующее / неправильное применение <i>Inappropriate / incorrect use</i>	Применение не по утвержденным показаниям (off-label), ошибки применения, включая случаи без развития нежелательной реакции <i>Use not in accordance with approved indications (off-label), medication errors, including cases without adverse drug reaction development</i>	Применение в непоказанных возрастных группах. Неправильный путь введения. Ошибки при разведении/при расчете дозы. Назначение без учета взаимодействий <i>Use in unapproved age groups. Incorrect route of administration. Errors in dilution and dose calculation. Prescribing without considering interactions</i>	[31, 70–72]
Доклинические данные <i>Preclinical data</i>	Значимые результаты доклинических исследований (токсикологических, фармакологических) <i>Significant results from preclinical studies (toxicological, pharmacological)</i>	Новые данные о токсичности в исследованиях на животных. Фармакокинетические взаимодействия. Генотоксичность, канцерогенность <i>New toxicity data from animal studies. Pharmacokinetic interactions. Genotoxicity, carcinogenicity</i>	[73–75]

Продолжение таблицы 1
Table 1 (continued)

Категория <i>Category</i>	Характеристика <i>Characteristic</i>	Примеры <i>Examples</i>	Источник <i>Source</i>
Групповой анализ <i>Class-level analysis</i>	Информация о безопасности других активных веществ лекарственного препарата, относящихся к той же фармакологической группе, включая данные о групповых эффектах <i>Safety information on other active substances of medicinal products belonging to the same pharmacological class, including data on class effects</i>	Класс-специфические нежелательные реакции / сравнительный анализ профиля безопасности внутри класса. Перекрестные аллергические реакции <i>Class-specific adverse drug reactions / comparative analysis of the safety profile within the class.</i> <i>Allergic cross-reactivity</i>	[76–79]

Таблица составлена автором / The table was prepared by the author

и результатов отмены и повторного назначения ЛП [39].

В международной практике наблюдаются тенденции к централизации мониторинга литературы: например ЕМА осуществляет централизованный мониторинг безопасности определенного перечня активных веществ, что позволяет избежать дублирования усилий ДРУ и повысить качество и единообразие отчетных данных⁹. В ЕАЭС ответственность за мониторинг литературы полностью возложена на ДРУ с обязательным документированием поисковой стратегии и результатов¹⁰.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведенный анализ позволил подтвердить, что метод спонтанных сообщений остается базовым инструментом выявления редких и отсроченных НР в реальной клинической практике, однако ему присущи ограничения: низкая репортируемость, неполнота и вариабельность качества данных. Повышение эффективности метода спонтанных сообщений может быть достигнуто обучением медицинских работников и пациентов, внедрением методов NLP для обработки данных, а также интеграцией данных спонтанного репортирования с данными реальной клинической практики (RWD).

Мониторинг научной литературы служит для верификации сигналов безопасности и интеграции научно обоснованных данных, при этом

регуляторные требования ЕАЭС (Правила НПФ, п. 638) предписывают обязательный перечень аспектов безопасности ЛП для отслеживания при анализе литературы. Методологическая разобщенность между анализом литературы и спонтанными сообщениями остается актуальной проблемой, требующей разработки интегративных подходов.

Унификация статистических методов анализа диспропорциональности для выявления сигналов безопасности, несмотря на разработку руководства READUS-PV, остается неполной, что ограничивает сопоставимость получаемых данных. Дальнейшая гармонизация требований в рамках ЕАЭС будет способствовать повышению качества оценки безопасности ЛП.

Перспективным направлением является разработка гибридных подходов, сочетающих анализ различных источников данных (спонтанные сообщения, научная литература, электронные медицинские карты и др.) с применением технологий искусственного интеллекта для автоматизированного выявления и оценки рисков.

Таким образом, современная методология пострегистрационного мониторинга безопасности ЛП представляет собой динамично развивающуюся систему, требующую дальнейшей систематизации и унификации подходов для эффективного управления рисками и обеспечения благоприятного соотношения «польза–риск» на протяжении всего жизненного цикла ЛП.

Литература / References

1. Журавлева МВ, Сереброва СЮ, Кузнецова ЕВ и др. Совершенствование системы фармаконадзора в медицинских организациях как возможность повышения качества фармакотерапии. *Безопасность и риск фармакотерапии*. 2025;13(1):94–107. Zhuravleva MV, Serebrova SYu, Kuznetsova EV, et al. Improving the pharmacovigilance system in medical organisations as an opportunity to enhance the quality of pharmacotherapy. *Safety and Risk of Pharmacotherapy*. 2025;13(1):94–107 (In Russ.). <https://doi.org/10.30895/2312-7821-2025-13-1-94-107>
2. Pitkala KH, Strandberg TE. Clinical trials in older people. *Age Ageing*. 2022;51(5):afab282. <https://doi.org/10.1093/ageing/afab282>

⁹ European Medicines Agency. Medical literature monitoring. <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory-overview/post-authorisation/pharmacovigilance-post-authorisation/medical-literature-monitoring>

¹⁰ Решение Совета ЕЭК от 03.11.2016 № 87 «Об утверждении Правил надлежащей практики фармаконадзора Евразийского экономического союза».

3. Alomar M, Tawfiq AM, Hassan N, et al. Post marketing surveillance of suspected adverse drug reactions through spontaneous reporting: current status, challenges and the future. *Ther Adv Drug Saf*. 2020;11:2042098620938595. <https://doi.org/10.1177/2042098620938595>
4. Raj N, Fernandes S, Charyulu NR, et al. Postmarket surveillance: A review on key aspects and measures on the effective functioning in the context of the United Kingdom and Canada. *Ther Adv Drug Saf*. 2019;10:2042098619865413. <https://doi.org/10.1177/2042098619865413>
5. Wasiullah M, Yadav P, Yadav SK, Yadav AK. Protecting health – A pharmacovigilance analysis of drug safety. *Int J Pharm Res Appl*. 2025;10(2):2377–83. <https://doi.org/10.35629/4494-100223772383>
6. Yu X, Zhong J, Lin Z, et al. Post-marketing safety concerns with trofinetide: A disproportionality analysis of the first therapeutic agent for Rett syndrome based on the FDA adverse event reporting system (FAERS). *Front Pharmacol*. 2026;17:1643906. <https://doi.org/10.3389/fphar.2026.1643906>
7. Abedian Kalkhoran H, Zwaveling J, van Hunsel F, et al. An innovative method to strengthen evidence for potential drug safety signals using electronic health records. *J Med Syst*. 2024;48(1):51. <https://doi.org/10.1007/s10916-024-02070-2>
8. Paul AE, Sasidharanpillai S. Role of pharmacovigilance in drug safety monitoring. *Indian Dermatol Online J*. 2025;16(4):545–50. https://doi.org/10.4103/idoj.idoj_771_24
9. Desai M. Pharmacovigilance and spontaneous adverse drug reaction reporting: Challenges and opportunities. *Perspect Clin Res*. 2022;13(4):177–9. https://doi.org/10.4103/picr.picr_169_22
10. Dedefo MG, Kassie GM, Gebreyohannes EA, et al. Completeness of spontaneously reported adverse drug reactions in 4 databases. *Br J Clin Pharmacol*. 2025;91(12):3389–400. <https://doi.org/10.1002/bcp.70182>
11. Hammad TA, Naylor M, Ely DM, et al. Exploring the complexities of disproportionality analysis in pharmacovigilance: Reflections on the READUS-PV guideline and a call to action. *Front Pharmacol*. 2025;16:1573353. <https://doi.org/10.3389/fphar.2025.1573353>
12. Бондарева ИБ, Зырянов СК, Асещкая ИЛ и др. Некоторые особенности статистического анализа данных спонтанных сообщений о нежелательных лекарственных реакциях. *Качественная клиническая практика*. 2024;(5):40–54. Bondareva IB, Zyryanov SK, Asetskaia IL, et al. Some features of statistical analysis of spontaneous adverse drug reporting data. *Good Clinical Practice*. 2024;(5):40–54 (In Russ.). <https://doi.org/10.37489/2588-0519-2024-3-40-54>
13. Li Y, Wu Y, Jiang T, et al. Opportunities and challenges of pharmacovigilance in special populations: A narrative review of the literature. *Ther Adv Drug Saf*. 2023;14:20420986231200746. <https://doi.org/10.1177/20420986231200746>
14. Мильчаков КС. Рекомендации по мониторингу информации о безопасности и эффективности лекарственных препаратов в Российской Федерации в контексте фармаконадзора. *Безопасность и риск фармакотерапии*. 2022;10(3):218–29. Milchakov KS. Recommendations on informational monitoring of the safety and efficacy of medicinal products in the Russian Federation as part of pharmacovigilance. *Safety and Risk of Pharmacotherapy*. 2022;10(3):218–29 (In Russ.). <https://doi.org/10.30895/2312-7821-2022-10-3-218-229>
15. Шубникова ЕВ. Пострегистрационный фармаконадзор: обзор открытых источников получения данных по безопасности лекарственных препаратов. *Безопасность и риск фармакотерапии*. 2024;12(3):309–30. Shubnikova EV. Postmarketing surveillance: Review of open sources of drug safety data. *Safety and Risk of Pharmacotherapy*. 2024;12(3):309–30 (In Russ.). <https://doi.org/10.30895/2312-7821-2024-12-3-309-330>
16. 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 YS, et al. Analysis of spontaneous reports as a methodological pharmacovigilance tool. *Journal Biomed*. 2022;18(2):40–5 (In Russ.). <https://doi.org/10.33647/2074-5982-18-2-40-45>
17. Казаков АС, Дармостукова МА, Букатина ТМ и др. Сравнительный анализ международных баз данных спонтанных сообщений 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>
18. Dubrall D, Christ P, Domgörgen S, et al. Factors associated with the completeness of information provided in adverse drug reaction reports of physicians, pharmacists and consumers from Germany. *Sci Rep*. 2025;15(1):23751. <https://doi.org/10.1038/s41598-025-07973-9>
19. Brand JS, Gauffin O, Sartori D, et al. VigiBase: Resource profile update with a summary of global patterns and trends in adverse event reports for medicines and vaccines. *Drug Saf*. 2026;49:613–29. <https://doi.org/10.1007/s40264-025-01642-6>
20. Postigo R, Brosch S, Slattery J, et al. EudraVigilance medicines safety database: Publicly accessible data for research and public health protection. *Drug Saf*. 2018;41(7):665–75. <https://doi.org/10.1007/s40264-018-0647-1>
21. Potter E, Reyes M, Naples J, et al. FDA Adverse Event Reporting System (FAERS) essentials: A guide to understanding, applying, and interpreting adverse event data reported to FAERS. *Clin Pharmacol Ther*. 2025;118(3):567–82. <https://doi.org/10.1002/cpt.3701>
22. Combi C, Zorzi M, Pozzani G, et al. From narrative descriptions to MedDRA: Automagically encoding adverse drug reactions. *J Biomed Inform*. 2018;84:184–99. <https://doi.org/10.1016/j.jbi.2018.07.001>
23. Jiao XF, Pu L, Lan S, et al. Adverse drug reaction signal detection methods in spontaneous reporting system: A systematic review. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2024;33(3):e5768. <https://doi.org/10.1002/pds.5768>
24. Fusaroli M, Salvo F, Begaud B, et al. The reporting of a disproportionality analysis for drug safety signal detection using individual case safety reports in pharmacovigilance (READUS-PV): Development and statement. *Drug Saf*. 2024;47(6):575–84. <https://doi.org/10.1007/s40264-024-01421-9>
25. Fusaroli M, Salvo F, Begaud B, et al. The reporting of a disproportionality analysis for drug safety signal detection using individual case safety reports in pharmacovigilance (READUS-PV): Explanation and elaboration. *Drug Saf*. 2024;47(6):585–99. <https://doi.org/10.1007/s40264-024-01423-7>
26. Graeff V, Wehler M, Dormann H, et al. Comparative analysis of drugs frequently suspected of causing adverse drug reactions reported via the spontaneous reporting system versus in a prospective multicentre cohort study in hospital emergency departments. *J Clin Med*. 2025;14(17):5921. <https://doi.org/10.3390/jcm14175921>
27. Noguchi Y, Tachi T, Yoshimura T. Is it appropriate to conduct a disproportionality analysis using a spontaneous reporting database to investigate whether drug-related adverse events are dose-dependent? *Front Pharmacol*. 2025;16:1563524. <https://doi.org/10.3389/fphar.2025.1563524>
28. Kiguba R, Isabirye G, Mayengo J, et al. Navigating duplication in pharmacovigilance databases: A scoping review. *BMJ Open*. 2024;14(4):e081990. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2023-081990>
29. Lavertu A, Vora B, Giacomini KM, et al. A new era in pharmacovigilance: Toward real-world data and digital monitoring. *Clin Pharmacol Ther*. 2021;109(5):1197–202. <https://doi.org/10.1002/cpt.2172>
30. Mugoša S, Meštrović A, Vukićević V, et al. SMART Pharmacist – The impact of education on improving pharmacists' participation in monitoring the safety of medicine use in Montenegro. *Pharmacy (Basel)*. 2025;13(2):57. <https://doi.org/10.3390/pharmacy13020057>
31. Saad AH, Bondok R, Sayeg F, et al. Enhancing medication error reporting through interprofessional education: Analysis of Medwatch reporting accuracy and completion rates between teams and individuals. *BMC Med Educ*. 2025;25(1):756. <https://doi.org/10.1186/s12909-025-07349-7>
32. Crisafulli S, Bate A, Brown JS, et al. Interplay of spontaneous reporting and longitudinal healthcare databases for signal management: Position statement from the real-world evidence and big data Special Interest Group of the International Society of Pharmacovigilance. *Drug Saf*. 2025;48(9):959–76. <https://doi.org/10.1007/s40264-025-01548-3>

33. Warner J, Prada Jardim A, Albera C, et al. Artificial intelligence: Applications in pharmacovigilance signal management. *Pharmaceut Med.* 2025;39(3):183–98. <https://doi.org/10.1007/s40290-025-00561-2>
34. van der Weg W, von Kreijfelt G, Davidson L, et al. Strengthening spontaneous reporting-based signal detection during a pandemic with cases from electronic health records using a natural language processing tool. *Vaccine.* 2025;62:127549. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2025.127549>
35. Khemani DB, Malave DS, Shinde S, et al. AI-driven pharmacovigilance: Enhancing adverse drug reaction detection with deep learning and NLP. *MethodsX.* 2025;15:103460. <https://doi.org/10.1016/j.mex.2025.103460>
36. Sharma R. Recent advances in pharmacovigilance: Artificial intelligence, real world evidence, and global harmonization. *Int J Sci Res.* 2025;14(2):1123–8. <https://doi.org/10.21275/SR251226122226>
37. Hu Q, Li J, Li X, et al. Machine learning to predict adverse drug events based on electronic health records: A systematic review and meta-analysis. *J Int Med Res.* 2024;52(12):3000605241302304. <https://doi.org/10.1177/03000605241302304>
38. Malikova MA. Practical applications of regulatory requirements for signal detection and communications in pharmacovigilance. *Ther Adv Drug Saf.* 2020;11:2042098620909614. <https://doi.org/10.1177/2042098620909614>
39. Sartori D, Aronson JK, Norén GN, et al. Signals of adverse drug reactions communicated by pharmacovigilance stakeholders: A scoping review of the global literature. *Drug Saf.* 2023;46(2):109–20. <https://doi.org/10.1007/s40264-022-01258-0>
40. Матвеев АВ, Крашенинников АЕ, Матвеева ЕА, и др. Различия европейских и евразийских правил надлежащей практики фармаконадзора. *Безопасность и риск фармакотерапии.* 2021;9(2):75–84. Matveev AV, Krashennnikov AE, Matveeva EA, et al. Differences between the European and Eurasian Good Pharmacovigilance Practices. *Safety and Risk of Pharmacotherapy.* 2021;9(2):75–84 (In Russ.). <https://doi.org/10.30895/2312-7821-2021-9-2-75-84>
41. Shafi J, Virk MK, Kalk E, et al. Pharmacovigilance in pregnancy studies, exposures and outcomes ascertainment, and findings from low-and middle-income countries: A scoping review. *Drug Saf.* 2024;47(10):957–90. <https://doi.org/10.1007/s40264-024-01445-1>
42. Abadie D, Hurault-Delarue C, Damase-Michel C, et al. Medication exposure and spontaneous abortion: A case-control study using a French medical database. *Clin Exp Obstet Gynecol.* 2015;42(4):431–6. PMID: 26411206
43. Kelesidou V, Tsakiridis I, Virgiliou A, et al. Combination of mifepristone and misoprostol for first-trimester medical abortion: A comprehensive review of the literature. *Obstet Gynecol Surv.* 2024;79(1):54–63. <https://doi.org/10.1097/ogx.0000000000001222>
44. Leichombam R, Bawiskar D. Exploring the safety and efficacy of medical termination of pregnancy: A comprehensive review. *Cureus.* 2023;15(10):e46444. <https://doi.org/10.7759/cureus.46444>
45. Dubucs C, Plaisancié J, Courtade-Saidi M, et al. The first review on prenatal drug exposure and ocular malformation occurrence. *Front Pediatr.* 2024;12:1379875. <https://doi.org/10.3389/fped.2024.1379875>
46. Wang T, Jiang R, Yao Y, et al. Anti-hypertensive therapy for pre-eclampsia: A network meta-analysis and systematic review. *Hypertens Pregnancy.* 2024;43(1):2329068. <https://doi.org/10.1080/10641955.2024.2329068>
47. Akre S, Sharma K, Chakole S, et al. Eclampsia and its treatment modalities: A review article. *Cureus.* 2022;14(9):e29080. <https://doi.org/10.7759/cureus.29080>
48. Lu H, Rosenbaum S. Developmental pharmacokinetics in pediatric populations. *J Pediatr Pharmacol Ther.* 2014;19(4):262–76. <https://doi.org/10.5863/1551-6776-19.4.262>
49. Гавриленко ЛН. Актуальная проблема в педиатрии: особенности применения «детских» и «взрослых» форм лекарственных препаратов у детей. *Реценз.* 2024;27(3):481–7. Gavrilenko L. Current problem in pediatrics: Features of the use of “children’s” and “adult” forms of preparations in children. *Prescription.* 2024;27(3):481–7 (In Russ.). <https://doi.org/10.34883/Pl.2024.27.3.014>
50. Wong IC, Ghaleb MA, Franklin BD, Barber N. Incidence and nature of dosing errors in paediatric medications: A systematic review. *Drug Saf.* 2004;27(9):661–70. <https://doi.org/10.2165/00002018-200427090-00004>
51. Meesters K, Balbas-Martinez V, Allegaert K, et al. Personalized dosing of medicines for children: A primer on pediatric pharmacometrics for clinicians. *Paediatr Drugs.* 2024;26(4):365–79. <https://doi.org/10.1007/s40272-024-00633-x>
52. Буранова ОИ, Кустов ЮО, Зырянов СК, и др. Профиль безопасности ципрофлоксацина в педиатрической популяции: анализ базы данных спонтанных сообщений. *Качественная клиническая практика.* 2025;4(4):55–64. Butranova OI, Kustov YuO, Zyryanov SK, et al. Safety profile of ciprofloxacin in the pediatric population: analysis of the database of spontaneous reports. *Good Clinical Practice.* 2025;4(4):55–64 (In Russ.). <https://doi.org/10.37489/2588-0519-GCP-0005>
53. Sultana S, Mitu FH. Pharmacovigilance in paediatric population: An evolving landscape in drug safety monitoring. *Mugda Medical College Journal.* 2025;8(2):150–6. <https://doi.org/10.3329/mumcj.v8i2.85830>
54. Rosenberg N, Post HC, Schutte T, et al. Access to anticancer and orphan medicines through compassionate use programs and named patient basis in seven European countries. *ESMO Open.* 2025;10(11):105855. <https://doi.org/10.1016/j.esmoop.2025.105855>
55. Polak TB, Cucchi DGJ, van Rosmalen J, et al. Generating evidence from expanded access use of rare disease medicines: Challenges and recommendations. *Front Pharmacol.* 2022;13:913567. <https://doi.org/10.3389/fphar.2022.913567>
56. Polak TB, van Rosmalen J, Uyl-de Groot CA. Expanded access as a source of real-world data: An overview of FDA and EMA approvals. *Br J Clin Pharmacol.* 2020;86(9):1819–26. <https://doi.org/10.1111/bcp.14284>
57. Vermeulen SF, Polak TB, Bunnik EM. Expanded access to investigational drugs in psychiatry: A systematic review. *Psychiatry Res.* 2023;329:115554. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2023.115554>
58. Polak TB, Cucchi DGJ, Schelhaas J, et al. Results from expanded access programs: A review of academic literature. *Drugs.* 2023;83(9):795–805. <https://doi.org/10.1007/s40265-023-01879-4>
59. Marsal J, Barreiro-de Acosta M, Blumenstein I, et al. Management of non-response and loss of response to anti-tumor necrosis factor therapy in inflammatory bowel disease. *Front Med (Lausanne).* 2022;9:897936. <https://doi.org/10.3389/fmed.2022.897936>
60. Hirschfeld RM, Montgomery SA, Aguglia E, et al. Partial response and nonresponse to antidepressant therapy: Current approaches and treatment options. *J Clin Psychiatry.* 2002;63(9):826–37. <https://doi.org/10.4088/jcp.v63n0913>
61. Gajdács M, Albericio F. Antibiotic resistance: From the bench to patients. *Antibiotics (Basel).* 2019;8(5):129. <https://doi.org/10.3390/antibiotics8030129>
62. Ахмадходжаева ММ. Современные стратегии преодоления антибиотикорезистентности. *Медицинский журнал молодых ученых.* 2025;16(12):190–7. Akhmadhodjaeva MM. Modern strategies for overcoming antibiotic resistance. *Medical Journal of Young Scientists.* 2025;16(12):190–7 (In Russ.).
63. Balew M, Abeje G, Mekonnen A, et al. Prevalence of HIV drug resistance among patients experiencing first-line treatment failure in Ethiopia: A systematic review and meta-analysis. *BMC Public Health.* 2025;25(1):2059. <https://doi.org/10.1186/s12889-025-23193-2>
64. Жукова ОВ, Чеснокова НН, Воробьева ОА и др. Неэффективность карбапенемов в реальной клинической практике по данным терапевтического лекарственного мониторинга и сообщениям АИС Росздравнадзора. *Качественная клиническая практика.* 2024;2(2):66–71. Zhukova OV, Chesnokova NN, Vorobeva OA, et al. Ineffectiveness of carbapenems in real-world clinical practice according to therapeutic drug monitoring data and Roszdravnadzor AIS reports. *Good Clinical Practice.* 2024;2(2):66–71 (In Russ.). <https://doi.org/10.37489/2588-0519-2024-2-65-71>
65. Gaikwad V, Kumbhar S, Chougule N. Pharmacovigilance and over counter drugs ensuring safety. *Int J Pharm. Sci.*

- 2024;2(12):1193–212.
<https://doi.org/10.5281/zenodo.14361696>
66. Murshed M, Salim M, Boyd BJ. Existing and emerging mitigation strategies for the prevention of accidental overdose from oral pharmaceutical products. *Eur J Pharm Biopharm.* 2022;180:201–11.
<https://doi.org/10.1016/j.ejpb.2022.10.002>
 67. Soumerai SB, Koppel R, Naci H, et al. Intended and unintended outcomes after FDA pediatric antidepressant warnings: A systematic review. *Health Aff (Millwood).* 2024;43(10):1360–9.
<https://doi.org/10.1377/hlthaff.2023.00263>
 68. Hannibal GD, Vithanage N, Madhushika MT, et al. A systematic review of prescription errors in paediatric care. *BMC Health Serv Res.* 2025;25(1):967.
<https://doi.org/10.1186/s12913-025-13109-6>
 69. Naserallah L, Stewart D, Price M, et al. Prevalence, contributing factors, and interventions to reduce medication errors in outpatient and ambulatory settings: a systematic review. *Int J Clin Pharm.* 2023;45(6):1359–77.
<https://doi.org/10.1007/s11096-023-01626-5>
 70. Day RO. Ongoing challenges of off-label prescribing. *Aust Prescr.* 2023;46(4):86–9.
<https://doi.org/10.18773/austprescr.2023.022>
 71. Taylor J, Blockman M. Wrong-route drug administration errors: A review of the literature. *S Afr Med J.* 2023;113(12):29.
<https://doi.org/10.7196/samj.2023.v113i12.1043>
 72. Сомова МН, Батищева ГА, Абрамян АА, Клюкин АА. Фармацевтическое взаимодействие лекарственных средств: актуальные аспекты в реальной клинической практике. *Научно-медицинский вестник Центрального Черноземья.* 2024;25(2):30–7.
 Somova MN, Batishcheva GA, Abramyan AA, Klyukin AA. Pharmaceutical drug interactions: Current aspects in real clinical practice. *Medical Scientific Bulletin of Central Chernozemye.* 2024;25(2):30–7 (In Russ.).
<https://doi.org/10.18499/1990-472X-2024-25-2-30-37>
 73. Сорокина АВ, Алексеева СВ, Мирошкина ИА и др. Изучение острой токсичности ГИЖ-298 на беспородных белых мышах при пероральном введении. *Фармакокинетика и фармакодинамика.* 2023;(1):51–7.
 Sorokina AV, Alekseeva SV, Miroshkina IA, et al. Study of acute toxicity of GIZh-298. *Pharmacokinetics and Pharmacodynamics.* 2023;(1):51–7 (In Russ.).
<https://doi.org/10.37489/2587-7836-2023-1-51-57>
 74. Ye Q, Xing W, Hu X, et al. Preclinical pharmacokinetics, ADME, and drug-drug interaction evaluation of S024, a novel p38/MK2 inhibitor for rheumatoid arthritis. *Drug Des Devel Ther.* 2026;20:591017
<https://doi.org/10.2147/DDDT.S591017>
 75. Dande A, Chandra Mouli HM, Nandy J, et al. Risk assessment, detection and control of mutagenic impurities in pharmaceuticals: Emphasis on nitrosamines. *Crit Rev Anal Chem.* 2025;1–42.
<https://doi.org/10.1080/10408347.2025.2517357>
 76. Yu J, Zhu M, Zhu Y, et al. From class effects to specificity FAERS evidence and network mapping of adverse events in NSCLC targeted therapy. *Int J Surg.* 2026;112(4):9520–34.
<https://doi.org/10.1097/JS9.0000000000004704>
 77. Zeng X, Dai L, Li Z, et al. Comparative efficacy and safety of imrecoxib versus celecoxib: A systematic review and meta-analysis. *Front Pharmacol.* 2026;16:1707079.
<https://doi.org/10.3389/fphar.2025.1707079>
 78. Radulian IL, Nitulescu G, Zanfirescu A, et al. Comparative analysis of adverse effects: Protein kinase inhibitors versus traditional anti-cancer therapies. *Sci Pharm.* 2025;93(2):20.
<https://doi.org/10.3390/scipharm93020020>
 79. Skov K, Sædder AE, Madsen GK, et al. Hypersensitivity to opioids: Prevalence, mechanisms, diagnosis and management. *Basic Clin Pharmacol Toxicol.* 2026;138(2):e70182.
<https://doi.org/10.1111/bcpt.70182>
 80. Tchijevitch O, Hansen SM, Hallas J, et al. Methodological approaches for analyzing medication error reports in patient safety reporting systems: A scoping review. *Jt Comm J Qual Patient Saf.* 2025;51(1):46–73.
<https://doi.org/10.1016/j.jcjq.2024.10.005>
 81. Martenot V, Masdeu V, Cupe J, et al. LiSA: An assisted literature search pipeline for detecting serious adverse drug events with deep learning. *BMC Med Inform Decis Mak.* 2022;22(1):338.
<https://doi.org/10.1186/s12911-022-02085-0>

Вклад авторов. Автор подтверждает соответствие своего авторства критериям ICMJE.

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

Использование генеративного искусственного интеллекта. Автор заявляет, что не использовал генеративный ИИ при подготовке рукописи.

Use of generative artificial intelligence. The author declares that no generative AI was used in preparing this manuscript.

ОБ АВТОРАХ / AUTHORS

Букатина Татьяна Михайловна, канд. мед. наук / Tatyana M. Bukatina, Cand. Sci. (Med.)
 ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7597-2926>

Поступила 07.04.2026

После доработки 06.05.2026

Принята к публикации 09.06.2026

Received April 7, 2026

Revised May 6, 2026

Accepted June 9, 2026

УДК 615.065:615.272.2:616.71-007.234
<https://doi.org/10.30895/2312-7821-2026-14-2-195-206>



Оригинальная статья | Original article

Недостаточная полнота данных спонтанного репортирования — барьер для оценки безопасности: ретроспективное исследование на примере фармакотерапии остеопороза

А.М. Бейтуллаев¹, Е.А. Егорова¹, А.В. Матвеев², Н.В. Резанова¹, В.А. Круглов³

¹ Ордена Трудового Красного Знамени Медицинский институт имени С.И. Георгиевского федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Крымский федеральный университет им. В.И. Вернадского» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации, б-р Ленина, д. 5/7, Симферополь, Республика Крым, 295051, Российская Федерация

² 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

³ Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, ул. Островитянова, д. 1, Москва, 117513, Российская Федерация

✉ Бейтуллаев Асан Марленович mi-office@cfuv.ru; asan25.2001@gmail.com

РЕЗЮМЕ

ВВЕДЕНИЕ. Метод спонтанных сообщений является одним из главных инструментов для получения информации о нежелательных реакциях (НР) лекарственных препаратов (ЛП). Однако неполнота заполнения репортером основных полей карты-извещения о НР затрудняет оценку причинно-следственной связи «НР–ЛП». Степень достаточности получаемых сведений для объективной оценки причинно-следственной связи и принятия решений по управлению безопасностью ЛП, особенно принимаемых длительно, остается дискуссионным вопросом. Для исследования выбраны пациенты с остеопорозом, являющимся примером заболевания с длительной терапией, которая повышает риски НР и снижает приверженность лечению.

ЦЕЛЬ. Оценить полноту заполнения ключевых полей карт-извещений о НР ЛП, применяемых для лечения остеопороза, в российской системе фармаконадзора и определить влияние недостающих сведений на возможность проведения анализа причинно-следственной связи и оценки безопасности терапии.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ. Проанализированы 1802 спонтанных сообщения о НР ЛП, применяемых при остеопорозе, зарегистрированные в автоматизированной информационной системе Росздравнадзора «Фармаконадзор» (АИС Росздравнадзора) версий 1.0 (2009–2019 гг.) и 2.0 (2019–2024 гг.). Подсчет проводили, учитывая доли отсутствующих сведений в сообщениях.

РЕЗУЛЬТАТЫ. Анализ показал высокую вариабельность заполнения полей: доля незаполненных полей карт-извещений о НР ЛП колебалась от 1,15% (код анатомо-терапевтически-химической классификации ЛП) до 74% (дата разрешения НР) в версии 1.0 и от 2,4% (пол пациента) до 65,9% (дата разрешения НР) в версии 2.0. В картах-извещениях обеих версий системы стабильно заполнялись базовые параметры (пол, возраст), тогда как сведения о дате начала и окончания фармакотерапии, исходе и производителе ЛП часто отсутствовали. В версии 2.0 АИС Росздравнадзора по сравнению с версией 1.0 отмечено улучшение заполнения полей о клинических параметрах НР, но при этом увеличение частоты пропусков информации в разделах

© Бейтуллаев А.М., Егорова Е.А., Матвеев А.В., Резанова Н.В., Круглов В.А., 2026
Издатель ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России

«Производитель ЛП», «Серия ЛП». Переход на версию 2.0 АИС Росздравнадзора привел к разнонаправленным изменениям: уменьшение количества обязательных к заполнению полей привело к расширению представляемых данных об особенностях НР, с одной стороны, и к одновременному уменьшению деталей, необходимых для поиска причинно-следственной связи между применением ЛП и возникшей НР — с другой стороны.

Выводы. Анализ сведений спонтанного репортирования выявил систематические пробелы при заполнении карт-извещений о НР ЛП для лечения остеопороза, препятствующие оценке причинно-следственной связи «НР–ЛП». Для повышения эффективности фармаконадзора и управления рисками, особенно у пациентов с хроническими заболеваниями, необходима стандартизация протоколов сбора данных с обязательным контролем заполнения критически важных полей (дата начала и разрешения НР, сопутствующая лекарственная терапия, информация о предпринятых мерах, результат отмены ЛП, повторное применение ЛП) и целевого информирования репортеров.

Ключевые слова: фармаконадзор; нежелательные реакции; спонтанные сообщения; безопасность лекарственных средств; остеопороз; препараты кальция; колекальциферол; бисфосфонаты; деносумаб; терипаратид; ретроспективное исследование

Для цитирования: Бейтуллаев А.М., Егорова Е.А., Матвеев А.В., Резанова Н.В., Круглов В.А. Недостаточная полнота данных спонтанного репортирования — барьер для оценки безопасности: ретроспективное исследование на примере фармакотерапии остеопороза. *Безопасность и риск фармакотерапии*. 2026;14(2):195–206. <https://doi.org/10.30895/2312-7821-2026-14-2-195-206>

Финансирование. Работа выполнена без спонсорской поддержки.

Потенциальный конфликт интересов. Матвеев А.В. является членом редакционной коллегии журнала «Безопасность и риск фармакотерапии» с 2025 г. Остальные авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Incomplete Spontaneous Reporting Data as a Barrier to Safety Assessment: A Retrospective Study of Osteoporosis Pharmacotherapy

Asan M. Beitullaev^{1,✉}, Elena A. Egorova¹, Alexander V. Matveev², Natalia V. Rezanova¹, Vladimir A. Kruglov³

¹ Order of the Red Banner of Labour Medical Institute named after S.I. Georgievsky, V.I. Vernadsky Crimean Federal University, 5/7 Lenin Blvd., Simferopol 295051, Russian Federation

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

³ N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, 1 Ostrovityanov St., Moscow 117513, Russian Federation

✉ Asan M. Beitullaev mi-office@cfuv.ru; asan25.2001@gmail.com

ABSTRACT

INTRODUCTION. Spontaneous reporting is a principal tool for obtaining information on adverse drug reactions (ADRs). However, incomplete entry of key fields in ADR report forms by reporters complicates causality assessment. The adequacy of available information for an objective causality assessment and pharmacovigilance decision-making, especially for drugs taken long-term, remains debatable. Osteoporosis was chosen as an example of a disease requiring long-term therapy, which increases the risks of adverse drug reactions and reduces treatment adherence.

AIM. This study aimed to evaluate the completeness of key fields in ADR report forms for drugs used in the treatment of osteoporosis within the Russian pharmacovigilance system and to determine the impact of missing information on the ability to perform causality assessment and assess treatment safety.

MATERIALS AND METHODS. A total of 1,802 spontaneous ADR reports for osteoporosis drugs were analyzed. The reports were registered in the Pharmacovigilance database of Roszdravnadzor's Automated Information

(the AIS Roszdravnadzor), versions 1.0 (2009–2019) and 2.0 (2019–2024). The proportion of missing data in each field was calculated.

RESULTS. Field completion varied widely. In version 1.0, missing data ranged from 1.15% (Anatomical Therapeutic Chemical classification code) to 74.0% (ADR resolution date); in version 2.0, from 2.4% (sex) to 65.9% (ADR resolution date). In both versions, basic patient characteristics (sex, age) were consistently reported, whereas start/end dates of pharmacotherapy, outcomes, and manufacturer were frequently missing. Compared with version 1.0, version 2.0 showed improved completion of clinical ADR fields but more missing data in “Manufacturer” and “Batch number”. The transition to version 2.0 produced mixed effects: fewer mandatory fields expanded reporting of ADR characteristics but reduced details needed for causality assessment.

CONCLUSIONS. The analysis of spontaneous reports revealed systematic gaps in ADR report forms for osteoporosis pharmacotherapy, hindering causality assessment. To improve pharmacovigilance and risk management, especially in patients with chronic diseases, standardization of data collection protocols is required, including mandatory completion of critical fields (ADR onset/resolution dates, concomitant therapy, actions taken, dechallenge/rechallenge outcomes) and targeted reporter education.

Keywords: pharmacovigilance; adverse drug reaction reporting systems; drug-related side effects; adverse drug reactions; spontaneous reports; drug safety; osteoporosis; calcium preparations; cholecalciferol; bisphosphonates; denosumab; teriparatide; retrospective study

For citation: Beitullaev A.M., Egorova E.A., Matveev A.V., Rezanova N.V., Kruglov V.A. Incomplete spontaneous reporting data as a barrier to safety assessment: A retrospective study of osteoporosis pharmacotherapy. *Safety and Risk of Pharmacotherapy*. 2026;14(2):195–206. <https://doi.org/10.30895/2312-7821-2026-14-2-195-206>

Funding. The study was performed without external funding.

Disclosure. Alexander V. Matveev has been a member of the Editorial board of *Safety and Risk of Pharmacotherapy* since 2025. The other authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Нежелательные реакции (НР) при применении лекарственных препаратов (ЛП) в 10–30% случаев приводят к госпитализации пациентов [1], что оказывает весомую нагрузку на систему здравоохранения. Длительная фармакотерапия хронических заболеваний, таких как остеопороз, сопряжена с высоким риском развития НР [2] (частота возникновения кумулятивных НР при длительном применении ЛП составляет 26,9% [3]), что определяет необходимость постоянного пострегистрационного мониторинга их безопасности. Высокая распространенность данного заболевания в мире [4] обуславливает высокую значимость применения эффективных инструментов фармаконадзора. В Российской Федерации основным источником данных о безопасности ЛП в реальной клинической практике остаются спонтанные сообщения [5]: нестимулированный сбор информации о подозреваемой НР ЛП от репортера – специалиста здравоохранения, пациента или потребителя¹. Анализ спонтанных сообщений позволяет выявить ранее неизвестные риски применения ЛП [6] и оптимизировать фармакотерапию с использованием персонализированного подхода к лечению пациентов [7]. Однако аналитическая

ценность информации, содержащейся в спонтанных сообщениях о НР, напрямую зависит от полноты заполнения и логической согласованности данных полей карты-извещения о НР [7, 8]. Несмотря на накопленный опыт анализа спонтанных сообщений, вопрос о минимально необходимом объеме информации для валидной оценки причинно-следственной связи (ПСС) и управления рисками остается дискуссионным как в российской [9, 10], так и в международной практике фармаконадзора [11] и нуждается в дополнительном изучении.

Цель работы – оценить полноту заполнения ключевых полей карт-извещений о нежелательных реакциях лекарственных препаратов, применяющихся для лечения остеопороза, в российской системе фармаконадзора и определить влияние недостающих сведений на возможность проведения анализа причинно-следственной связи и оценки безопасности терапии.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Настоящее исследование представляет собой ретроспективный анализ данных спонтанных сообщений о ЛП, применяемых при фармакотерапии остеопороза и зарегистрированных в автоматизированной

¹ Решение Совета ЕЭС от 03.11.2016 № 87 «Об утверждении Правил надлежащей практики фармаконадзора Евразийского экономического союза».

информационной системе Росздравнадзора «Фармаконадзор» (далее — АИС Росздравнадзора) в период с 01.01.2009 до 01.09.2019 в версии 1.0 и в период с 01.09.2019 по 31.12.2024 в версии 2.0. Исследование проведено на деперсонализированных данных, одобрение этического комитета не требуется.

Критерием включения спонтанного сообщения в анализ явилось наличие в поле карты-извещения «ЛП, предположительно вызвавшие НР» ЛП из следующих групп по анатомо-терапевтическо-химической (АТХ) классификации: А12АХ. Препараты кальция в комбинации с витамином D и/или другими препаратами (кальция карбонат + колекальциферол); М05ВА04. Алендроновая кислота; М05ВА06. Ибандроновая кислота; М05ВА07. Ризедроновая кислота; М05ВА08. Золедроновая кислота; М05ВХ04. Деносумаб; Н05АА02. Терипаратид; М05ВХ03. Стронция ранелат. Все указанные ЛП включены в клинические рекомендации Минздрава России по лечению остеопороза и патологических переломов, осложняющих остеопороз, действующие в период проведения исследования².

Версии АИС Росздравнадзора имеют различное наполнение и перечень полей, что обусловлено приведением версии 2.0 в соответствие с требованиями ICH E2B³. В системе версии 1.0 анализировали наличие и полноту данных по 43 доступным полям карты-извещения, сгруппированным в 10 основных разделов: 1) тип сообщения (3 поля); 2) идентификация ЛП (6 полей); 3) характеристика НР (9 полей); 4) идентификация пациента (8 полей); 5) характеристика терапии (7 полей); 6) предпринятые меры (4 поля); 7) исходы (1 поле); 8) сопутствующая терапия (1 поле); 9) идентификация репортера (3 поля), 10) другая значимая информация (1 поле). В системе версии 2.0 анализировали сведения по 32 доступным полям карты-извещения, сгруппированным в 7 разделов: 1) тип сообщения (5 полей); 2) идентификация ЛП (7 полей); 3) характеристика НР (5 полей); 4) идентификация пациента (3 поля); 5) характеристика терапии (4 поля); 6) исходы (1 поле); 7) идентификация репортера (7 полей). Анализировали все доступные поля в картах-извещениях, исключая из представления результатов исследования полностью заполненные поля: «Номер сообщения», «Тип сообщения»,

«Торговое наименование ЛП», «Описание НР», «Отправитель» (включая вспомогательную информацию — «Лечебное учреждение», «Регион отправителя», «ИНН отправителя», «Тип отправителя»), «Серьезная НР», «vigiGrade», «Вес (кг)», «Наличие беременности» и «Срок беременности». Поля, которые содержат идентичную информацию («Дата» и «Дата получения информации», «ПСС (Федеральный центр мониторинга безопасности лекарственных средств)» и «ПСС») были объединены. Поле «Страна производителя» не учитывалось, поскольку при отсутствии заполненного поля «Производитель» автоматически отсутствовала информация по данному критерию. Поле «Значимая дополнительная информация» не учитывалось, поскольку, по мнению авторов настоящего исследования, расширенные сведения не являются обязательными к заполнению репортерами, по такому же критерию исключены поля «Номер регистрационного удостоверения» и «Дата регистрационного удостоверения». Ключевыми считали поля, необходимые для проведения оценки ПСС в соответствии с методическими рекомендациями Росздравнадзора⁴: дата начала и разрешения НР для оценки связи НР со временем приема препарата, результат отмены и повторного назначения ЛП, предпринятые меры и сопутствующая лекарственная терапия для оценки альтернативных причин возникновения НР.

В анализе учитывали наличие любых сведений в поле карты-извещения (в том числе формулировки «неизвестно», «не указано», «нет» или англ. null flavors). Отсутствием сведений считали только полностью незаполненное поле карты-извещения. В случаях, когда в графе «Предпринятые меры» репортер сообщал о факте проведения лекарственной терапии, но не указывал наименования ЛП для коррекции НР или сопутствующей терапии, рассчитывали долю сведений о коррекции НР. Сведения о сопутствующей терапии в данном исследовании анализу не подвергали.

Динамику заполнения анализировали отдельно для версий 1.0 и 2.0 АИС Росздравнадзора. Затем проводили сравнительный анализ полученных данных для сопоставления частоты внесения репортерами информации в разделы карты-извещения.

² Остеопороз. Клинические рекомендации. Минздрав России; 2021.

Патологические переломы, осложняющие остеопороз. Клинические рекомендации. Минздрав России; 2022.

³ E2B (R3) Pharmacovigilance: Individual Case Safety Reports. ICH; 2025.

⁴ Определение степени достоверности причинно-следственной связи «Неблагоприятная побочная реакция — лекарственное средство» (классификация и методы). Методические рекомендации. М.: Росздравнадзор; 2008.

Статистический анализ. Данные обрабатывали при помощи программы Microsoft Excel 2021 для Windows. Долю отсутствующих сведений (%) по каждому полю карты и 95% доверительный интервал (ДИ) рассчитывали отдельно для каждой версии АИС Росздравнадзора.

Валидацию результатов сравнительного анализа осуществляли при помощи теста хи-квадрат (χ^2) по методу Клоппера–Пирсона для проверки гипотезы о равенстве долей отсутствующих сведений (чем выше χ^2 , тем больше различия между выборками), расчета 95% ДИ. Статистически значимыми считали различия при уровне $p < 0,05$. Для проведения статистического анализа применяли программу IBM SPSS Statistics, версия 30.0.

РЕЗУЛЬТАТЫ

В АИС Росздравнадзора версии 1.0 поступило 1392 спонтанных сообщения о НР при применении ЛП кальция карбонат + колекальциферол, алендроновая кислота, ибандроновая кислота, ризедроновая кислота, золедроновая кислота, деносумаб, терипаратид, стронция ранелат (табл. 1).

Таблица 1. Характеристика отсутствующих сведений в спонтанных сообщениях ($n=1392$) по данным версии 1.0 подсистемы «Фармаконадзор» автоматизированной информационной системы Росздравнадзора (2009–2019 гг.)

Table 1. Characteristics of missing data in spontaneous reports ($n=1392$) submitted to the Pharmacovigilance database of Roszdravnadzor's Automated Information System, version 1.0 (2009–2019)

Поле спонтанного сообщения <i>Spontaneous report field</i>	k	f_1 , %	95% ДИ, % <i>95% CI, %</i>	Ширина 95% ДИ, % <i>95% CI width, %</i>
Дата получения информации спонтанного сообщения / <i>Date of receipt of spontaneous report information</i>	179	12,86	11,10–14,62	3,52
Код АТХ / <i>ATC code</i>	16	1,15	0,59–1,71	1,12
Исход / <i>Outcome</i>	124	8,91	7,41–10,41	2,99
Критерий серьезности / <i>Seriousness criterion</i>	422	30,32	27,90–32,73	4,83
Путь введения / <i>Route of administration</i>	368	26,44	24,12–28,75	4,63
Причинно-следственная связь / <i>Causal relationship</i>	672	48,28	45,65–50,90	5,25
Возраст / <i>Age</i>	257	18,46	16,42–20,50	4,08
Пол / <i>Sex</i>	24	1,72	1,04–2,41	1,37
Нарушение функции печени / <i>Hepatic function impairment</i>	255	18,32	16,29–20,35	4,06
Нарушение функции почек / <i>Renal function impairment</i>	254	18,25	16,22–20,28	4,06
Аллергические реакции / <i>Allergy</i>	470	33,76	31,28–36,25	4,97
Производитель / <i>Manufacturer</i>	91	6,54	5,24–7,84	2,60
Номер серии / <i>Batch number</i>	348	25,00	22,73–27,28	4,55
Лечение / <i>Treatment</i>	328	23,56	21,33–25,79	4,46
Суточная доза / <i>Daily dose</i>	571	41,02	38,44–43,60	5,168
Разовая доза / <i>Single dose</i>	659	47,34	44,72–49,97	5,25

При анализе спонтанных сообщений в АИС Росздравнадзора версии 1.0 исследователи имели доступ к 43 полям карты-извещения. Сведения были частично или полностью не заполнены в 27 из них (62,8%, 95% ДИ: 47,86–75,64%). Доля незаполненных полей варьировала от минимальной – 1,1% («Код АТХ») до максимальной – 74,0% («Дата разрешения НР»). Практически всегда в карте-извещении была указана информация о производителе ЛП (доля пропусков 6,5%), дате получения сообщения (12,9%), коде АТХ (1,1%), поле (1,7%) и возрасте (18,5%) пациента. Часто отсутствовали сведения, характеризующие развитие НР: дата окончания терапии (45,6%), дата разрешения НР (74,0%), доза ЛП, вызвавшая НР (61,1%), оценка степени достоверности ПСС «НР–ЛП» (48,3%).

Статистический анализ данных показал, что ширина ДИ находится в интервале от 3 до 6%, что свидетельствует о высокой точности проведенной оценки. В то же время для полей с высокой долей отсутствующих сведений ДИ более широкий, что отражает неопределенность оценки для таких параметров, как дата окончания терапии, дата разрешения НР, доза ЛП, вызвавшая

Продолжение таблицы 1
Table 1 (continued)

Поле спонтанного сообщения <i>Spontaneous report field</i>	k	f_1 , %	95% ДИ, % <i>95% CI, %</i>	Ширина 95% ДИ, % <i>95% CI width, %</i>
Доза, вызвавшая НР / <i>Dose causing the ADR</i>	850	61,06	58,50–63,62	5,12
Дата начала терапии / <i>Start date of therapy</i>	636	45,65	43,07–48,31	5,23
Дата окончания терапии / <i>End date of therapy</i>	974	69,9	67,56–72,38	4,82
Показание / <i>Indication</i>	185	13,29	11,51–15,07	3,57
Дата начала НР / <i>Date of ADR onset</i>	689	49,50	46,87–52,12	5,25
Дата разрешения НР / <i>Date of ADR resolution</i>	1030	73,99	71,69–76,30	4,61
Предпринятые меры / <i>Actions taken</i>	414	29,74	27,34–32,14	4,80
Лекарственная терапия НР / <i>Drug therapy for the ADR</i>	66	14,13	10,97–17,29	6,32
Сопровождалась ли отмена ЛП исчезновением НР? / <i>Was the ADR resolved after drug withdrawal?</i>	194	13,94	12,12–15,76	3,64
Отмечено ли повторение НР после повторного назначения ЛП? / <i>Was the ADR repeated after re-administration of the drug?</i>	227	16,31	14,37–18,25	3,88
Другие ЛП / <i>Other drugs</i>	289	20,76	18,63–22,89	4,26

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

Примечание. k – число случаев отсутствия сведений (абсолютное значение); f_1 – доля случаев от общего числа спонтанных сообщений (проценты); 95% ДИ – 95% доверительный интервал (нижний и верхний предел, %); АТХ – анатомо-терапевтическо-химическая классификация лекарственных средств; ЛП – лекарственный препарат; НР – нежелательная реакция.

Note. k, number of cases of missing information (absolute value); f_1 , proportion of cases out of the total number of spontaneous reports (percent); 95% CI, 95% confidence interval (lower and upper limits, percent); ATC, Anatomical Therapeutic Chemical classification of medicinal products; ADR, adverse drug reaction.

НР, оценка степени достоверности ПСС «НР–ЛП». Для полей с низкой долей пропусков, таких как код АТХ и пол пациента, ширина ДИ колеблется от 1,12 до 1,36%, а для полей с высокой долей пропусков (ПСС, разовая доза, дата начала НР) ширина ДИ составляет 5,12–5,25%.

В АИС Росздравнадзора версии 2.0 за соответствующий временной промежуток были обнаружены 410 спонтанных сообщений, ассоциированных с применением выбранных для исследования ЛП (табл. 2).

При анализе спонтанных сообщений в АИС Росздравнадзора версии 2.0 установлено, что объем отсутствующих данных в картах-извещениях варьировал в широком диапазоне: от 2,4% для сведений в разделе «Пол» до 65,9% в разделе «Дата разрешения НР». Это свидетельствует о существенной разнородности сведений, содержащихся в спонтанных сообщениях.

Сравнение доли отсутствующих сведений в разных версиях АИС Росздравнадзора позволило косвенно проанализировать динамику изменения заполнения спонтанных сообщений о НР (табл. 3).

В спонтанных сообщениях, поступивших в АИС Росздравнадзора версии 2.0, как и в версии 1.0, основные сведения о пациентах, такие как пол (2,4%) и возраст (15,4%), были указаны в большинстве случаев. При этом поля кар-

ты-извещения, описывающие хронологию событий и характеристики НР, репортеры заполняли реже, например дата окончания терапии отсутствовала в 59,8% случаев, а дата начала терапии – в 43,2%, что затрудняет дальнейшую оценку ПСС «НР–ЛП» и степени ее достоверности. Данные о производителе ЛП не были указаны в 49,5% случаев, однако изготовителя можно было идентифицировать по указанному торговому наименованию ЛП. ДИ был закономерно узким при низкой доле отсутствующих сведений (для информации о поле пациента ширина ДИ составила 2,98%) и широким при их высокой доле – ДИ от 8,42 до 9,67%.

Сведения, описывающие детали развившейся НР, такие как «Исход», «Критерий серьезности», «Дата получения информации», были указаны во всех картах-извещениях АИС Росздравнадзора версии 2.0. «Дата начала НР» стала указываться чаще (доля отсутствующих сведений 36,8 против 49,5% в версии 1.0). В то же время отмечено существенное увеличение случаев отсутствия сведений в разделах «Номер серии», «Производитель» и «Показание». Заполнение полей карты-извещения «Пол» и «Возраст» статистически значимо не изменилось и осталось на высоком уровне (доля отсутствующих сведений 2,44 и 15,37% соответственно), что говорит о качественном сборе

Таблица 2. Характеристика отсутствующих сведений в спонтанных сообщениях ($n=410$) по данным версии 2.0 подсистемы «Фармаконадзор» автоматизированной информационной системы Росздравнадзора (2019–2024 гг.)

Table 2. Characteristics of missing data in spontaneous reports ($n=410$) submitted to the Pharmacovigilance database of Roszdravnadzor's Automated Information System, version 2.0 (2019–2024)

Поле спонтанного сообщения <i>Spontaneous report field</i>	k	f_2 , %	95% ДИ, % <i>95% CI, %</i>	Ширина 95% ДИ, % <i>95% CI width, %</i>
Дата получения информации спонтанного сообщения* / <i>Date of receipt of spontaneous report information*</i>	–	–	–	–
Код АТХ* / <i>ATC code*</i>	–	–	–	–
Исход* / <i>Outcome*</i>	–	–	–	–
Критерий серьезности* / <i>Seriousness criterion*</i>	–	–	–	–
Возраст / <i>Age</i>	63	15,37	11,88–18,86	6,98
Пол / <i>Sex</i>	10	2,44	0,95–3,93	2,99
Производитель / <i>Manufacturer</i>	203	49,51	44,67–54,35	9,68
Номер серии / <i>Batch number</i>	129	31,46	26,97–35,96	8,99
Дата начала терапии / <i>Start date of therapy</i>	177	43,17	38,38–47,97	9,59
Дата окончания терапии / <i>End date of therapy</i>	245	59,76	55,01–64,50	9,49
Показание / <i>Indication</i>	104	25,37	21,15–29,58	8,42
Дата начала НР / <i>Date of ADR onset</i>	151	36,83	32,16–41,50	9,34
Дата разрешения НР / <i>Date of ADR resolution</i>	270	65,85	61,26–70,44	9,18

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

Примечание. k – число случаев отсутствия сведений (абсолютное значение); f_2 – доля случаев от общего числа спонтанных сообщений (проценты); 95% ДИ – 95% доверительный интервал (нижний и верхний предел, %); АТХ – анатомо-терапевтически-химическая классификация лекарственных средств; НР – нежелательная реакция; «–» – неприменимо.

* В подсистеме «Фармаконадзор» автоматизированной информационной системы Росздравнадзора версии 2.0 поля спонтанного сообщения были заполнены полностью в 100% случаев.

Note. k, number of cases of missing information (absolute value); f_2 , proportion of cases out of the total number of spontaneous reports (percent); 95% CI, 95% confidence interval (lower and upper limits, percent); ATC, Anatomical Therapeutic Chemical classification of medicinal products; ADR, adverse drug reaction; –, not applicable.

* In version 2.0 of the Pharmacovigilance database of Roszdravnadzor's Automated Information System, the fields for spontaneous reports were completed in 100% of cases.

информации о гендерно-возрастных характеристиках пациентов.

Значимых различий доли отсутствующих данных в зависимости как от конкретного ЛП для лечения остеопороза ($p>0,05$), так и по всем полям карт-извещений версий 1.0 и 2.0 АИС Росздравнадзора ($p>0,05$) выявлено не было. Карты-извещения, все поля которых были заполнены, выявлялись в обеих версиях АИС Росздравнадзора редко (доля отсутствующих сведений 2,01% для версии 1.0 и 1,95% случаев для версии 2.0), а присутствие только одного какого-либо незаполненного поля наблюдалось чаще – от 0 до 40% случаев для разных ЛП.

ОБСУЖДЕНИЕ

Выявленная неполнота заполнения ключевых полей спонтанных сообщений ухудшает возможность дальнейшей интерпретации случая развития НР и снижает ценность обнаруженного сигнала. В проведенном анализе данных

АИС Росздравнадзора версии 1.0 часто сведения были неполными при описании хронологии НР (доля пропусков для полей «Дата начала терапии» – 45,7%, «Дата начала НР» – 49,5%, «Дата окончания терапии» – 70,0%, «Дата разрешения НР» – 74,0%). Данные поля карты-извещения определяют возможность расчета времени, прошедшего от начала терапии до начала НР, и наличие пропусков информации значительно уменьшает возможность проведения анализа на наличие ПСС [12]. При этом доля пропусков для полей, идентифицирующих ЛП («Производитель» – 6,5%, «Номер серии» – 25,0%), была более низкой по сравнению с данными мировой практики (доля пропусков серии от 42 до 62% в Великобритании) [13], что может являться важным аспектом при дальнейшем анализе рисков безопасности ЛП.

В АИС Росздравнадзора версии 2.0 ряд полей были заполнены во всех изученных спонтанных сообщениях: дата получения информации,

Таблица 3. Характеристика отсутствующих сведений в спонтанных сообщениях по данным версий 1.0 и 2.0 подсистемы «Фармаконадзор» автоматизированной информационной системы Росздравнадзора**Table 3.** Characteristics of missing data in spontaneous reports submitted to the Pharmacovigilance database of Roszdravnadzor's Automated Information System, versions 1.0 and 2.0

Поле спонтанного сообщения <i>Spontaneous report field</i>	f_1 , %	f_2 , %	$f_2 - f_1$, %	95% ДИ для разницы, % <i>95% CI for the difference, %</i>	χ^2	<i>p</i> -value
Дата получения информации спонтанного сообщения <i>Date of receipt of spontaneous report information</i>	12,86	0	-12,86	-14,62; -11,10	58,54	<0,0001
Код АТХ <i>ATC code</i>	1,15	0	-1,15	-1,71; -0,59	4,75	0,029
Исход <i>Outcome</i>	8,91	0	-8,91	-10,40; -7,41	39,22	<0,0001
Критерий серьезности <i>Seriousness criterion</i>	30,32	0	-30,32	-32,73; -27,90	162,31	<0,0001
Возраст <i>Age</i>	18,46	15,37	-3,10	-7,14; 0,95	1,87	0,17
Пол <i>Sex</i>	1,72	2,44	0,71	-0,93; 2,36	0,53	0,47
Производитель <i>Manufacturer</i>	6,54	49,51	42,97	37,96; 47,99	425,27	<0,0001
Номер серии <i>Batch number</i>	25,00	31,46	6,46	1,43; 11,50	6,47	0,01
Дата начала терапии <i>Start date of therapy</i>	45,69	43,17	-2,52	-7,98; 2,94	0,71	0,40
Дата окончания терапии <i>End date of therapy</i>	69,97	59,76	-10,22	-15,54; -4,89	14,64	0,00
Показание <i>Indication</i>	13,29	25,37	12,08	7,50; 16,65	33,41	<0,0001
Дата начала НР <i>Date of ADR onset</i>	49,50	36,83	-12,67	-18,02; -7,31	19,92	<0,0001
Дата разрешения НР <i>Date of ADR resolution</i>	73,99	65,85	-8,14	-13,28; -3,00	10,04	0,00

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

Примечание. f_1 – доля случаев от общего числа спонтанных сообщений в подсистеме «Фармаконадзор» автоматизированной информационной системы Росздравнадзора версии 1.0; f_2 – доля случаев от общего числа спонтанных сообщений в подсистеме «Фармаконадзор» автоматизированной информационной системы Росздравнадзора версии 2.0; разница ($f_2 - f_1$) – разность между долей случаев отсутствующих сведений в версиях 2.0 и 1.0; 95% ДИ для разницы – 95% доверительный интервал (нижний и верхний предел, %); НР – нежелательная реакция.

Note. f_1 , proportion of cases out of the total number of spontaneous reports in the Pharmacovigilance database of Roszdravnadzor's Automated Information System, version 1.0; f_2 , proportion of cases out of the total number of spontaneous reports in the Pharmacovigilance database of Roszdravnadzor's Automated Information System, version 2.0; difference ($f_2 - f_1$), difference between the proportions of missing data in versions 2.0 and 1.0; 95% CI for the difference, 95% confidence interval (lower and upper limits, percent); ADR, adverse drug reaction.

код АТХ ЛП, исход, критерий серьезности. Это может быть объяснено изменениями, внедренными в базе данных АИС Росздравнадзора 2.0, при гармонизации с международными стандартами ICH E2B: поля могли стать обязательными к заполнению или автозаполняемыми при регистрации сообщения. По хронологическим параметрам НР доля пропусков полей карт-извещений все так же остается высокой, хотя и с небольшой тенденцией к улучшению. Неполнота сведений по датам проведения терапии подозреваемым ЛП является распространенной

проблемой: в работе по стандартизации FAERS (Food and Drug Administration Adverse Event Reporting System) продемонстрировано отсутствие даты начала терапии подозреваемым ЛП в 42% случаев, окончания терапии – в 46% случаев [14]. При этом поля, позволяющие идентифицировать производителя, стали заполняться хуже (доля пропусков для «Производитель» – 49,5%, «Номер серии» – 31,5%), однако полученные данные согласуются с отсутствием требований к обязательному заполнению подобных параметров с целью ограничения возможностей

проведения деанонимизации спонтанного сообщения [15].

В исследовании M.G. Defedo и соавт. (2025) при изучении спонтанных сообщений о НР, содержащихся в базах данных Канады (4289 карты-извещений), США (269 763 карты-извещения), Великобритании (13 624 карты-извещения) и Дании (2403 карты-извещения), отмечено систематическое непредставление репортерами сведений о пути введения и дозе ЛП, дате возникновения НР, показаниях к применению, при этом данные по первичному источнику информации, полу пациента и стране сообщения о возникшей НР содержатся в различных базах данных о НР [11]. О частичном отсутствии сведений о пациенте, таких как масса тела, аллергологический анамнез, результаты лабораторных исследований, сообщают Е.О. Кочкина и соавт. (2025) при анализе спонтанных сообщений, зарегистрированных в Иркутской области, – подобный недостаток обнаружен в 3,1% случаев [10].

В международной практике используются различные методы оценки полноты информации о НР ЛП, например, VigiGrade – автоматизированный инструмент Всемирной организации здравоохранения, интегрированный в базу данных VigiBase. В Малайзии с помощью данного инструмента проанализировали влияние изменения системы фармаконадзора на полноту заполнения данных в спонтанных сообщениях о НР и выявили, что существует ряд аспектов, положительно влияющих на высокую сообщаемость подаваемых сведений о НР, такие как широкий штат сотрудников центров фармаконадзора, поступление сообщений от государственных медицинских организаций и от фармацевтических работников, продолжительность НР от 1 до 6 дней, продолжительность приема ЛП менее 1 недели [16]. Исследователи из Германии D. Dubrall и соавт. (2025) обнаружили, что возраст пациента можно рассматривать как фактор, влияющий на полноту предоставленной репортером информации в спонтанном сообщении: для детей и пожилых людей указывалось гораздо меньше сведений [17]. Авторы предположили, что пациенты этих популяций испытывали затруднения при описании симптомов НР. Другими причинами недостатка сведений могли быть отсутствие у репортера полной информации о принимаемых пациентами ЛП, что, в свою очередь, затрудняло и дальнейшую оценку наличия ПСС «НР–ЛП» [17]. Полученные нами данные в целом согласуются с результатами международных исследований, демонстрируя глобальную пробле-

му неполноты данных о хронологических рамках НР и производителе ЛП.

Международными ассоциациями разрабатываются алгоритмы, позволяющие исследователям систематически анализировать отсутствующие сведения и сообщать о потенциальном влиянии на результаты исследований безопасности ЛП, например инициатива STRATOS, направленная на разработку и предоставление точных руководящих документов для проведения анализа в наблюдательных исследованиях. Разработана блок-схема выбора подходящего метода обработки пропущенных данных, а также ряд сопутствующих вопросов, которые специалист должен задавать в ходе проведения анализа спонтанных сообщений [18].

На качество и полноту сведений в спонтанных сообщениях может оказывать негативное влияние переход на новые версии баз данных, аккумулирующих сведения о возникающих НР, а также ситуации, увеличивающие нагрузку на систему здравоохранения и специалистов по фармаконадзору, такие как пандемия COVID-19 [19].

Обнаруженные нами закономерности указывают на необходимость проведения дальнейших исследований факторов, влияющих на снижение качества заполнения спонтанных сообщений, а также способов анализа отсутствующих сведений в них. Полученные сведения подчеркивают необходимость разработки стандартных протоколов сбора данных для повышения эффективности фармаконадзора и проведения безопасной фармакотерапии пациентов (рис. 1).

Ограничения исследования

Данное исследование имеет ряд методологических ограничений, характерных для анализа данных спонтанного репортирования. Во-первых, отсутствие возможности клинической верификации случаев НР не позволяет исключить влияние значимых факторов, таких как сопутствующая патология или прием других ЛП. Во-вторых, различия в структуре и требованиях к заполнению полей между версиями 1.0 и 2.0 АИС Росздравнадзора хотя и обусловлены гармонизацией с международными стандартами (ICH E2B), могут вносить методологическую неоднородность при проведении сравнительного анализа.

Поправка на множественные сравнения (например, Бонферрони) не применялась. Это повышает риск ошибки I рода, поэтому результаты требуют осторожной интерпретации.



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

Рисунок 1. Влияние неполноты данных спонтанных сообщений на эффективность фармаконадзора. ЛП — лекарственный препарат. Указана доля отсутствующих сведений в спонтанных сообщениях, поступивших в подсистему "Фармаконадзор" автоматизированной информационной системы Росздравнадзора, версии 1.0 и 2.0

Figure 1. Impact of incomplete data in spontaneous reports on pharmacovigilance effectiveness. The proportion of missing data in spontaneous reports submitted to the Pharmacovigilance database of Roszdravnadzor's Automated Information System, versions 1.0 and 2.0, is indicated

Поскольку исследование охватывает только препараты для лечения остеопороза, полученные результаты не могут быть полностью экстраполированы на другие фармакотерапевтические группы.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Сравнительный анализ полноты спонтанных сообщений по препаратам для лечения остеопороза в двух версиях 1.0 и 2.0 АИС Росздравнадзора с оценкой динамики изменений выявил недостаточный объем заполнения данных о развитии НР, в частности по принятым мерам, медикаментозной коррекции НР, датам начала и разрешения НР, результатам отмены или повторного применения ЛП. По отдельным видам информации, таким как «Исход» и «Критерии серьезности», в АИС Росздравнадзора версии 2.0 стало поступать больше сведений от репортеров, что является положительным призна-

ком развития системы фармаконадзора, однако обнаружено снижение заполнения сведений карт-извещений по таким полям, как «Номер серии», «Производитель», «Показание».

Для корректной оценки специалистами по фармаконадзору фармацевтических компаний, медицинских организаций и экспертов уполномоченных органов ПСС «НР-ЛП» необходимо внесение репортером информации в критически важные поля карт-извещений: дата начала и разрешения НР, сопутствующая лекарственная терапия, информация о предпринятых мерах, в том числе медикаментозной коррекции НР, результат отмены ЛП, повторное применение ЛП. Полученные данные обосновывают необходимость внедрения унифицированных требований к заполнению репортерами критических полей как ключевого фактора повышения эффективности фармаконадзора и безопасности фармакотерапии.

Литература / References

1. Фокина ДС, Жукова ОВ, Хохлов АЛ. Безопасность биологических лекарственных препаратов для лечения наследственных коагулопатий: анализ данных национальной российской базы фармаконадзора. *Безопасность и риск фармакотерапии*. 2025;13(2):161–71.
Fokina DS, Zhukova OV, Khokhlov AL. Safety of biological medicinal products for hereditary coagulopathies: An analysis of the Russian pharmacovigilance database. *Safety and Risk of Pharmacotherapy*. 2025;13(2):161–71 (In Russ.).
<https://doi.org/10.30895/2312-7821-2025-13-2-161-171>
2. Бейтуллаев АМ, Егорова ЕА, Петров АВ и др. Современное состояние проблемы приверженности лечению пациентов с остеопорозом. *Фармация и фармакология*. 2024;12(5):350–61.
Beitullaev AM, Egorova EA, Petrov AV, et al. The current state of the problem of treatment adherence in patients with osteoporosis. *Pharmacy & Pharmacology*. 2024;12(5):350–61 (In Russ.).
<https://doi.org/10.19163/2307-9266-2024-12-5-350-361>
3. Doherty AS, Boland F, Moriarty F, Fahey T, Wallace E. Adverse drug reactions and associated patient characteristics in older community-dwelling adults: A 6-year prospective cohort study. *Br J Gen Pract*. 2023;73(728):e211–9.
<https://doi.org/10.3399/BJGP.2022.0181>
4. Xiao PL, Cui AY, Hsu CJ, et al. Global, regional prevalence, and risk factors of osteoporosis according to the World Health Organization diagnostic criteria: A systematic review and meta-analysis. *Osteoporos Int*. 2022;33(10):2137–53.
<https://doi.org/10.1007/s00198-022-06454-3>
5. 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. *Journal Biomed*. 2022;18(2):40–5 (In Russ.).
<https://doi.org/10.33647/2074-5982-18-2-40-45>
6. Мишинова СА, Колбин АС, Полушин ЮС, Вербицкая ЕВ. Количественное обнаружение сигналов безопасности лекарственных препаратов, применяемых при COVID-19, на основе ретроспективного анализа спонтанных сообщений национальной российской базы фармаконадзора. *Безопасность и риск фармакотерапии*. 2024;12(1):45–57.
Mishinova SA, Kolbin AS, Polushin YuS, Verbitskaya EV. Quantitative signal detection for COVID-19 medicinal products based on retrospective analysis of spontaneous reports from the Russian pharmacovigilance database. *Safety and Risk of Pharmacotherapy*. 2024;12(1):45–57 (In Russ.).
<https://doi.org/10.30895/2312-7821-2023-382>
7. Литвиненко ТС, Полинская ТА, Шишов МА и др. Фармаконадзор: фокус на анализ спонтанных сообщений. *Южно-Российский журнал терапевтической практики*. 2023;4(1):46–52.
Litvinenko TS, Polinskaya TA, Shishov MA, et al. Pharmacovigilance: focus on the analysis of spontaneous reports of adverse drug reactions. *South Russian Journal of Therapeutic Practice*. 2023;4(1):46–52 (In Russ.).
<https://doi.org/10.21886/2712-8156-2023-4-1-46-52>
8. Журавлева МВ, Сереброва СЮ, Кузнецова ЕВ и др. Совершенствование системы фармаконадзора в медицинских организациях как возможность повышения качества фармакотерапии. *Безопасность и риск фармакотерапии*. 2025;13(1):94–107.
Zhuravleva MV, Serebrova SYu, Kuznetsova EV, et al. Improving the pharmacovigilance system in medical organisations as an opportunity to enhance the quality of pharmacotherapy. *Safety and Risk of Pharmacotherapy*. 2025;13(1):94–107 (In Russ.).
<https://doi.org/10.30895/2312-7821-2025-13-1-94-107>
9. Корянова КН, Матвеев АВ, Егорова ЕА, Бекирова ЭЮ. Особенности международных и региональных систем фармаконадзора. *Регионология*. 2020;28(3):571–97.
Koryanova KN, Matveev AV, Egorova EA, Bekirova EYu. Features of international and regional pharmacovigilance systems. *Russian Journal of Regional Studies*. 2020;28(3):571–97 (In Russ.).
<https://doi.org/10.15507/2413-1407.112.028.202003.571-597>
10. Кочкина ЕО, Верлан НВ, Коновалова АА, Коробейников ИВ, Корнилов ДН. Система фармаконадзора медицинских организаций: региональный опыт репортирования о нежелательных реакциях и новые требования Росздравнадзора. *Безопасность и риск фармакотерапии*. 2025;13(3):324–32.
Kochkina EO, Verlan NV, Konovalova AA, Korobeinikov IV, Kornilov DN. Pharmacovigilance in medical organisations: Regional reporting experience on adverse drug reactions and new Roszdravnadzor requirements. *Safety and Risk of Pharmacotherapy*. 2025;13(3):324–32 (In Russ.).
<https://doi.org/10.30895/2312-7821-2025-490>
11. Defedo MG, Kassie GM, Gebreyohannes EA, et al. Completeness of spontaneously reported adverse drug reactions in 4 databases. *Br J Clin Pharmacol*. 2025;91(12):3389–400.
<https://doi.org/10.1002/bcp.70182>
12. Bergvall T, Norén GN, Lindquist M. vigiGrade: A tool to identify well-documented individual case reports and highlight systematic data quality issues. *Drug Saf*. 2014;37(1):65–77.
<https://doi.org/10.1007/s40264-013-0131-x>
13. Klein K, Hazell L, Stolk P, Shakir S. The UK BIO-TRAC Study: A cross-sectional study of product and batch traceability for biologics in clinical practice and electronic adverse drug reaction reporting in the UK. *Drug Saf*. 2020;43(3):255–63.
<https://doi.org/10.1007/s40264-019-00891-6>
14. Khaleel MA, Khan AH, Ghadzi SMS, et al. A standardized dataset of a spontaneous Adverse Event Reporting System. *Healthcare (Basel)*. 2022;10(3):420.
<https://doi.org/10.3390/healthcare10030420>
15. Wang JT, Lin WY. Privacy-preserving anonymity for periodical releases of spontaneous adverse drug event reporting data: Algorithm development and validation. *JMIR Med Inform*. 2021;9(10):e28752.
<https://doi.org/10.2196/28752>
16. Choo SM, Sartori D, Lee SC, et al. Data-driven identification of factors that influence the quality of adverse event reports: 15-Year interpretable machine learning and time-series analyses of VigiBase and QUEST. *JMIR Med Inform*. 2024;12:e49643.
<https://doi.org/10.2196/49643>
17. Dubrall D, Christ P, Domgörgen S, et al. Factors associated with the completeness of information provided in adverse drug reaction reports of physicians, pharmacists and consumers from Germany. *Sci Rep*. 2025;15(1):23751.
<https://doi.org/10.1038/s41598-025-07973-9>
18. Lee KJ, Tilling KM, Cornish RP, et al. Framework for the treatment and reporting of missing data in observational studies: The treatment and reporting of missing data in observational studies framework. *J Clin Epidemiol*. 2021;134:79–88.
<https://doi.org/10.1016/j.jclinepi.2021.01.008>
19. Matveev AV, Glagolev SV, Glagoleva EA, Sychev DA. Quality of safety reports on oral anticoagulants in the Russian state pharmacovigilance database. A cross-sectional study for 2017–2022. *Int J Risk Saf Med*. 2025;9246479251410804.
<https://doi.org/10.1177/09246479251410804>

Вклад авторов. Все авторы подтверждают соответствие своего авторства критериям ICMJE. Наибольший вклад распределен следующим образом: *Бейтуллаев А.М.* — анализ данных литературы, статистическая обработка данных, написание текста рукописи; *Егорова Е.А.* — концепция исследования, анализ первичных данных, написание текста рукописи, формулировка выводов; *Матвеев А.В.* — концепция исследования, утверждение окончательного варианта рукописи для публикации; *Резанова Н.В., Круглов В.А.* — сбор данных литературы, редактирование текста рукописи.

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.

Использование генеративного искусственного интеллекта. Авторы заявляют, что не использовали генеративный ИИ при подготовке рукописи.

Author contributions. All authors confirm that they meet the ICMJE criteria for authorship. The most significant contributions were as follows. *Asan M. Beitullaev* analyzed literature data, performed statistical data, and drafted the manuscript. *Elena A. Egorova* conceptualized the study, analyzed raw data, drafted the manuscript, and formulated the conclusions. *Alexander V. Matveev* conceptualized the study and approved the final version of the manuscript for publication. *Natalia V. Rezanova* and *Vladimir A. Kruglov* collected literature data and edited the manuscript.

Ethics approval. The authors declare that ethics approval was not required because the analyzed information was based on anonymized data and the study did not involve direct participation of human subjects.

Use of generative artificial intelligence. The authors declare that no generative AI was used in preparing this manuscript.

ОБ АВТОРАХ / AUTHORS

Бейтуллаев Асан Марленович / Asan M. Beitullaev

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8059-7075>

Егорова Елена Александровна, канд. фарм. наук, доцент / **Elena A. Egorova**, Cand. Sci. (Pharm.), Associate Professor

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4012-2523>

Матвеев Александр Васильевич, канд. мед. наук, доцент / **Alexander V. Matveev**, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6636-3950>

Резанова Наталья Валериевна, канд. мед. наук / **Natalia V. Rezanova**, Cand. Sci. (Med.)

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0604-7726>

Круглов Владимир Александрович / Vladimir A. Kruglov

ORCID: <https://orcid.org/0009-0003-3886-2917>

Поступила 26.01.2026

После доработки 04.03.2026

Принята к публикации 05.03.2026

Received January 26, 2026

Revised March 4, 2026

Accepted March 5, 2026







УДК 615.06:615.456

<https://doi.org/10.30895/2312-7821-2026-541>

Обзор | Review



Загрязнение инъекционных лекарственных форм частицами пробки: стратегии минимизации риска (обзор)

М.А. Ярошинский¹ , М.В. Андреева¹ , Д.Г. Кинасов¹ , Е.И. Балакин^{1,✉} , А.Ю. Савченко² ,
Е.А. Царева¹ , О.А. Иванова¹ , В.И. Пустовойт³ 

¹ Акционерное общество «Фарм-Синтез»,
Верейская ул., д. 29, стр. 134, Москва, 121357, Российская Федерация

² Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования
«Национальный исследовательский ядерный университет «МИФИ»,
Каширское ш., д. 31, Москва, 115409, Российская Федерация

³ Федеральное государственное бюджетное учреждение «Государственный научный центр Российской Федерации – Федеральный медицинский биофизический научный центр имени А.И. Бурназяна» ФМБА России,
Живописная ул., д. 46, корп. 8, Москва, 123098, Российская Федерация

✉ Балакин Евгений Игоревич ebalakin@pharm-sintez.ru

РЕЗЮМЕ

ВВЕДЕНИЕ. Загрязнение инъекционных и инфузионных лекарственных препаратов во флаконах непосредственно перед введением пациенту фрагментами пробки (coring) при ее проколе иглой создает прямые риски развития микроэмболии, воспалительных реакций и нарушения дозирования. Стратегия минимизации риска образования частиц в результате прокола пробки готового лекарственного препарата в Российской Федерации в настоящее время не разработана.

ЦЕЛЬ. Определение путей минимизации риска загрязнения инъекционного препарата частицами пробки при проколе пробки флакона иглой.

ОБСУЖДЕНИЕ. Установлено, что эффективной мерой, предотвращающей попадание частиц пробки во флакон, является стандартизация техники прокола пробки: ориентация среза иглы вверх и соблюдение угла введения иглы 45–60° с последующим его увеличением до 90° существенно снижают вероятность фрагментации пробки. Использование игл малого диаметра ($\geq 20G$) и ограничение числа проколов (как можно меньше и на расстоянии не менее 0,75 мм от предыдущего прокола) также способствуют минимизации загрязнения раствора частицами пробки. Обосновано применение игл с фильтром, задерживающих образовавшиеся частицы, а также использование систем замкнутого переноса и предварительно наполненных шприцев для однократного применения, что исключает манипуляции с пробкой. Важными элементами стратегии минимизации рисков являются внедрение обязательного визуального контроля каждой дозы препарата для инъекций перед введением пациенту на темном фоне при интенсивном освещении, а также обучение медицинского персонала технике прокола с использованием симуляционных методик.

ВЫВОДЫ. На основании данных литературы предложена комплексная стратегия минимизации рисков, связанных с фрагментацией пробки при инъекционном и инфузионном применении лекарственных препаратов во флаконах, которая интегрирует технологические, методические и организационные решения. Для практического внедрения рекомендованы стандартизация техники прокола пробки флакона, обучение медицинского персонала технике прокола, позволяющей снизить риск образования частиц пробки, визуальный контроль каждой дозы препарата перед введением, а также использование специализированных медицинских изделий, исключающих манипуляции с пробкой флакона.

© Ярошинский М.А., Андреева М.В., Кинасов Д.Г., Балакин Е.И., Савченко А.Ю., Царева Е.А., Иванова О.А., Пустовойт В.И., 2026
Издатель ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России

Ключевые слова: загрязнение лекарственных препаратов; фрагментация пробки; резиновая пробка; эластомерная пробка; безопасность оборудования; шприцы; лекарственные препараты для инъекций; техника введения иглы; управление рисками; безопасность лекарственных средств; медицинские ошибки

Для цитирования: Ярошинский М.А., Андреева М.В., Кинасов Д.Г., Балакин Е.И., Савченко А.Ю., Царева Е.А., Иванова О.А., Пустовойт В.И. Загрязнение инъекционных лекарственных форм частицами пробки: стратегии минимизации риска (обзор). *Безопасность и риск фармакотерапии*. 2026;14(2):207–215. <https://doi.org/10.30895/2312-7821-2026-541>

Финансирование. Работа выполнена без спонсорской поддержки.

Потенциальный конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Coring of Injectable Dosage Forms: Risk Minimization Strategies (Review)

Milan A. Yaroshinsky¹, Maria V. Andreeva¹, Dmitry G. Kinasov¹, Evgenii I. Balakin¹,
Alla Yu. Savchenko², Ekaterina A. Tsareva¹, Olga A. Ivanova¹, Vasily I. Pustovoyt³

¹ Pharm-Sintez JSC,
29/134 Vereyskaya St., Moscow 121357, Russian Federation

² National Research Nuclear University MEPhI (Moscow Engineering Physics Institute),
31 Kashirskoe Hwy., Moscow 115409, Russian Federation

³ State Research Center – Burnasyan Federal Medical Biophysical Center of Federal Medical Biological Agency,
46 Zhivopisnaya St., Moscow 123098, Russian Federation

✉ Evgenii I. Balakin ebalakin@pharm-sintez.ru

ABSTRACT

INTRODUCTION. Contamination of injection and infusion preparations in the vials with fragments of a punctured stopper (coring) poses direct risks of microembolism, inflammatory reactions in patients, and dosing errors. No risk minimization strategy for coring of a punctured stopper currently exists in the Russian Federation.

AIM. This study aimed to determine the ways to minimize contamination risk of an injectable drug with particles of a vial stopper punctured by a needle.

DISCUSSION. Standardized puncturing technique for vial stoppers was found to be a fundamental preventative measure: puncturing at an angle of 45–60°, followed by a right angle, with the bevel facing upwards, significantly reduces the risk of a fragmented stopper. Using small-gauge needles ($\geq 20G$) and restricting the number of punctures (as few as possible and at least 0.75 mm apart) also minimized coring. Filter needles that trap the resulting particles were substantiated as a reliable technological solution, as well as choosing closed-loop transfer systems and prefilled single-use syringes that prevents any stopper manipulations. The important elements of the strategy include a thorough visual inspection of each dose against a dark background under intense light and training medical personnel to puncture the vials using simulation techniques.

CONCLUSIONS. Based on the references, the strategy offered to minimize the risks associated with the vial stopper fragmentation at injection and infusion integrates technological, methodological, and organizational solutions. For practical implementation, it is recommended to standardize the puncturing technique of the vial stopper; to train medical personnel in puncturing techniques that reduce the risk of forming stopper particles; to visually inspect each dose of the drug before administration; and to use specific medical devices that prevent manipulations with the vial stopper.

Keywords: drug contamination; coring; rubber particulates; elastomeric particulates; injectable medicines; equipment safety; syringes; pharmaceutical preparations; risk management; drug safety; medical errors

For citation: Yaroshinsky M.A., Andreeva M.V., Kinasov D.G., Balakin E.I., Savchenko A.Yu., Tsareva E.A., Ivanova O.A., Pustovoi V.I. Coring of injectable dosage forms: Risk minimization strategies (review). *Safety and Risk of Pharmacotherapy*. 2026;14(2):207–215. <https://doi.org/10.30895/2312-7821-2026-541>

Funding. The study was performed without external funding.

Disclosure. The authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Загрязнение инъекционных и инфузионных препаратов во флаконах частицами пробки (в англоязычной литературе — coring), срезанными в момент ее прокола острым краем иглы, представляет собой серьезную проблему безопасности [1]. Частота обнаружения частиц пробки при наборе препарата из флакона варьирует от 3 до 97% в зависимости от методики анализа, типа иглы и свойств пробки (резиновая, из полимерных материалов) [2, 3]. Такие частицы обнаруживаются практически во всех образцах при микроскопическом исследовании, что подтверждает универсальность проблемы [4, 5].

Риск образования частиц при проколе пробки иглой в значительной степени зависит от характеристик используемых игл и техники прокола. В зависимости от калибра используемой иглы фрагменты резиновых пробок могут варьировать от 29 до 244 мкм в длину и от 14 до 83 мкм в ширину. Частицы размером более 6–8 мкм в диаметре, попадая в сосудистое русло пациента, создают риск развития тяжелых осложнений: тромбоза легочной артерии, нарушения мозгового кровообращения, неврологических осложнений вследствие эмболии, флебита, гранулематозных воспалений, аллергической реакции на латекс [1, 3–6]. Опасным для пациента является также хроническое подкожное введение механических частиц. Например, при многократных инъекциях инсулина мелкие фрагменты резины или латекса, образующиеся при проколе флаконов и картриджей, накапливаются в подкожной клетчатке и могут стать индуктором местных и системных аллергических реакций. В результате нарушается переносимость инъекций инсулина вплоть до невозможности продолжения инсулинотерапии [7].

Блокировка просвета иглы, катетера, инфузионной системы, имплантируемого порта частицами пробки может стать причиной нарушения дозирования, снижения эффективности терапии [3], а при длительном введении препарата — приводить к тяжелым последствиям (эмболии инородным телом с локальной ишемией, формированию гранул, анафилактическим реакциям, развитию органной недостаточности, смерти) [1, 2].

Наличие в растворе для инъекций механических включений, образующихся при проколе пробки, является нарушением требований к качеству препаратов [8, 9]. Стратегия минимизации риска образования частиц в результате прокола пробки готового лекарственного препарата в Российской Федерации в настоящее время не разработана.

Цель работы — определение путей минимизации риска загрязнения инъекционного препарата частицами пробки при проколе пробки флакона иглой.

Для систематизации данных о загрязнении частицами пробки препаратов для инъекций и инфузий проведен поиск полнотекстовых статей на английском и русском языках, описывающих проблему и варианты ее решения, в базах данных PubMed, Lens.org, eLIBRARY.RU, поисковой системе Google Scholar с использованием запросов: (“vial coring” OR “coring phenomenon” OR “rubber stopper coring” OR “elastomeric stopper”) OR (“vials” [Mesh] OR “drug packaging” [Mesh]) AND (“needles” [Mesh] OR “syringes” [Mesh] OR “injections” [Mesh]) AND (“coring” OR “particulate matter” [Mesh] OR “contamination” OR “fragment*”); (“medication vial” OR “pharmacy vial”) AND (coring) OR (“rubber stopper” AND (needle OR puncture)) AND (fragment* OR particulate OR core)). Критерии исключения: комментарии, тезисы конференций, публикации без полного текста. Исключены дубликаты статей. Проведен отбор по заголовкам и аннотациям, после чего проанализирован полный текст для окончательного включения. Из 163 идентифицированных публикаций (документов) отобрано для текущей работы 23, соответствующих критериям включения. Отдельно проведен анализ регуляторных требований Российской Федерации, Европейского союза и США по данному вопросу.

ОСНОВНАЯ ЧАСТЬ

Стандартизация методики прокола пробки флакона

Ориентация среза иглы и угол наклона. Важнейшим элементом методики, направленной на предотвращение образования частиц

пробки при наборе инъекционного препарата из флакона, является контроль ориентации среза иглы. Положение среза иглы вверх, то есть от поверхности пробки, направляет режущую кромку от материала пробки, тем самым минимизируя вероятность срезания частицы, в то время как положение среза иглы вниз приводит к немедленному «закусыванию» и отделению фрагмента. Иглу оптимально вводить под углом 45–60°, постепенно по мере прохождения пробки увеличивая угол наклона до 90° [10]. Иллюстрация техники приведена на *рисунке 1*.

Необходимо отметить, что найденные публикации касались инъекционных препаратов и не относились к флаконам препаратов для инфузий. Реализация такого подхода добавляет всего несколько секунд к процедуре забора препарата при наличии устойчивого моторного на-

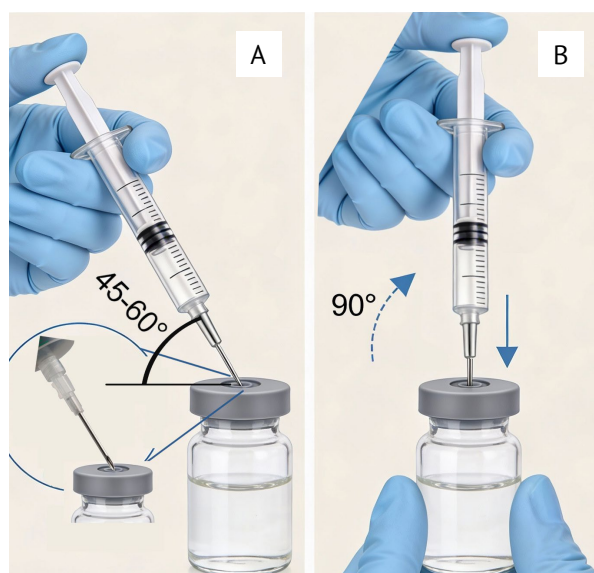


Рисунок подготовлен авторами / The figure was prepared by the authors

Рисунок 1. Техника прокола пробки флакона: А – начало прокола, ориентация среза иглы, положение шприца относительно плоскости поверхности пробки; В – финальный этап прокола, конечное положение шприца перед набором препарата

Figure 1. Vial stopper puncturing technique: А – initial puncturing, needle bevel orientation, syringe position relative to the stopper; В – final puncturing, syringe position prior to drug withdrawal

выка у медицинского персонала. Дополнительные финансовые затраты при этом не требуются.

Описанная методика прокалывания пробки флакона рекомендована Фондом безопасности пациентов в анестезиологии США (Anesthesia Patient Safety Foundation)¹, Институтом безопасного применения лекарственных средств США (Institute for Safe Medication Practices, ISMP)², опубликована в качестве технического меморандума одного из производителей укупорочных систем³. В нормативных документах Российской Федерации описана техника набора лекарственного препарата при введении иглы под углом 90° во флакон⁴.

В то же время в экспериментальном исследовании Т. Chotikawanich и соавт. [4] угол введения иглы не оказывал статистически значимого влияния на частоту образования частиц пробки при ее прокалывании иглами одного диаметра. Однако для игл большого диаметра (18G) угол прокола пробки 45° ассоциировался с наибольшей частотой образования частиц – 56% случаев, тогда как при введении иглы под углом 90° частицы пробки были обнаружены в препаратах в 20% случаев [5].

Калибр и тип иглы. Продемонстрирована прямая зависимость между увеличением калибра иглы (уменьшением ее диаметра) и снижением вероятности образования крупных частиц из резины пробок. В работе [4] показано, что использование иглы 18G приводило к образованию частиц в 38% случаев, тогда как для игл 20G и 21G этот показатель составлял лишь 8 и 6% соответственно. Риск значительно увеличивало использование тупоконечных игл: по данным [11] прокол пробки безопасной тупоконечной иглой приводил к образованию частиц в 40,8% случаев, тогда как для острых игл – только в 4,2%.

С другой стороны, Р. Chennell и соавт. [13], выполнив в контролируемых условиях 640 проколов резиновых пробок, установили, что применение металлических игл с коротким срезом полностью устраняет образование видимых частиц пробки при всех исследованных комбинациях параметров (различные типы эластомеров, толщина пробок и углы введения). Частота загрязнения препарата частицами пробки при использовании стандартных игл с коротким срезом

¹ Roth J, Riess M. Manufacturers can also help reduce the chance of coring. APSF Newsletter.2008;23(1). <https://www.apsf.org/article/manufacturers-can-also-help-reduce-the-chance-of-coring/>

² Patient safety alert: Urgent alert regarding medication vial coring and fragmentation risks. ECRI; 2025. <https://home.ecri.org/blogs/ismp-news/patient-safety-alert-urgent-alert-regarding-medication-vial-coring-and-fragmentation-risks>

³ COR-US-18-000017-012. Технический меморандум компании ALK по правильной технике введения игл во флаконы аллергенных экстрактов для снижения риска загрязнения частицами резиновых пробок. ALK; 2018.

⁴ ГОСТ Р 52623.4-2015. Технологии выполнения простых медицинских услуг инвазивных вмешательств. М.; 2015.

варьировала от 0 до 75% в зависимости от сочетания факторов. При этом выявлено различие между металлическими тупоконечными иглами и пластиковыми безопасными иглами с тупым концом: частота образования загрязняющих частиц составляла 4,2 и 40,8% соответственно, что связывали с различиями в материале изготовления и с качеством обработки режущих кромок. Средняя длина образующихся частиц пробки составляла $0,98 \pm 0,39$ мм, при этом внутренний диаметр широко применяемых игл калибра 18G равен 0,927 мм, то есть большое количество фрагментов может попадать через канал иглы в шприц и далее в организм пациента. Возможность визуального обнаружения частиц в растворе препарата зависела от их окраски: частицы пробки серого цвета было значительно труднее выявить, чем оранжевого или иных контрастных цветов [12].

Выбор оптимального калибра иглы является простым и экономичным техническим решением для минимизации риска образования частиц пробки, однако его применение требует индивидуального подхода с учетом физико-химических свойств лекарственного препарата (включая вязкость), характеристик укупорочных материалов, а также остроты конца иглы [13].

Таким образом, для минимизации риска попадания частиц пробки в организм пациента при применении препаратов для инъекций следует соблюдать технику введения иглы в пробку флакона (под углом $45-60^\circ$ с постепенным увеличением угла до 90°), а также выбирать (при возможности) иглу меньшего диаметра с коротким срезом.

Точка прокола и количество проколов. Центральная область пробки, часто ограниченная выступающим кольцом, конструктивно предназначена для прокола и характеризуется наибольшей прочностью и минимальной толщиной материала, что снижает риск образования фрагментов пробки и их попадания во флакон или шприц. Прокол вблизи края пробки, имеющего большую толщину и неоднородную плотность, значительно увеличивает вероятность механического разрушения материала и образования частиц пробки [3, 14].

Многokратные проколы резиновой пробки закономерно приводят к прогрессирующему нарушению ее целостности, повышая риск загрязнения инъекционного препарата частицами пробки и потенциальной микробной контаминации. В исследовании G.D. Chanana и соавт. [15] показано, что количество частиц пробки в пре-

парате резко возросло после 20–30 проколов. Следовательно, для флаконов, из которых предусмотрен многократный отбор препарата, следует выбирать различные точки для прокола вблизи центра пробки.

Микроскопическое исследование зоны прокола резиновых пробок стоматологических анестетических картриджей иглами калибра 33G показало, что диаметр области прокола составляет $1,50 \pm 0,08$ мм от центра пробки. Данное наблюдение имеет практическое значение для процедур, требующих повторного введения иглы через одну и ту же пробку, например при разведении лекарственных средств в картриджах. Повторное введение иглы в зону диаметром от 1,42 до 1,58 мм от центра пробки повышает вероятность перекрытия линий разреза эластомера и последующего образования фрагментов. Для минимизации риска фрагментации при необходимости повторного прокола рекомендуется смещать точку введения иглы на расстояние не менее 0,75 мм от предыдущего прокола, оставаясь при этом в пределах центральной зоны пробки [16].

Сознательный выбор точки введения иглы, сопровождающийся визуальным осмотром зоны прокола, является критически важным элементом минимизации риска, поскольку как случайное, так и целенаправленное многократное введение иглы в одно и то же место может привести к неконтролируемому повреждению структуры пробки.

Обучение медицинского персонала корректной технике прокола пробки флакона. Для обучения могут быть использованы иллюстративные материалы, хотя на момент написания статьи примеров найти не удалось. Основой при подготовке информации для обучения могут служить материалы Всемирной организации здравоохранения [17], описывающие критически важные элементы стратегии минимизации риска загрязнения инъекционного препарата, которые могут быть дополнены информацией о способах предупреждения загрязнения препарата частицами пробки.

Формирование устойчивого моторного навыка (мышечной памяти) достигается путем многократной отработки манипуляции, поэтому можно использовать для обучения специальные тренировочные флаконы, в которых материал, имитирующий пробку, позволяет визуализировать последствия ошибки, например при нарушении рекомендованной техники образуются видимые фрагменты пробки [10]. Обучение технике прокола пробки флакона в рамках курсов

и мастер-классов позволяет сократить частоту образования частиц пробки примерно на 50% [3].

Совершенствование технологий и оборудования

Иглы с фильтром представляют собой техническое решение, позволяющее предотвратить попадание в организм пациента частиц, образующихся после прокола пробки флакона. Такие иглы оснащены встроенным фильтром с размером пор 5 мкм, изготовленным как правило из нейлона, поливинилиденфторида или политетрафторэтилена, и позволяют эффективно задерживать твердые частицы [18, 19]. Данное устройство рассматривается как эффективный метод предотвращения попадания при наборе в шприц уже образовавшихся частиц пробки в препаратах для внутривенного, интратекального или интравитреального введения [8, 18]. В то же время при наборе препарата с проколом резиновой пробки преимущество игл с фильтром не всегда было очевидным: в исследованиях количество частиц размером ≥ 25 мкм оказалось даже выше, чем при использовании обычных игл. Более того, использование игл с фильтром сопряжено с более высокой стоимостью, чем у обычных игл, потенциальной адсорбцией некоторых лекарственных веществ, обязательной заменой иглы после отбора раствора перед его введением пациенту, отсутствием результатов оценки химической совместимости с лекарственным средством, если игла не идет в комплекте с препаратом, поэтому использование таких игл не всегда целесообразно [8].

Современные технологии упаковки препаратов позволяют полностью устранить риск попадания частиц пробки в готовую лекарственную форму. Системы замкнутого переноса (closed system transfer device), например Chemfort™, механически предотвращают перенос загрязнений из окружающей среды, включая твердые частицы и микробную контаминацию, и выделение (испарение) опасных препаратов, что особенно критично для цитотоксических средств [20].

Еще одним технологическим решением, позволяющим избежать загрязнения препаратов для инъекций частицами пробки, является использование предварительно наполненных шприцов. Такие шприцы представляют собой готовые изделия для однократного приме-

нения, содержащие зарегистрированную лекарственную форму для парентерального применения в виде раствора без этапа восстановления перед введением, при этом укупорочно-упаковочная система одновременно выполняет функцию устройства для введения препарата, что уменьшает число манипуляций с лекарственным средством и снижает риск контаминации и попадания частиц пробки в раствор⁵ [21]. Дальнейшее развитие этой концепции привело к созданию предварительно наполненных двухкамерных шприцов, в которых лиофилизированное лекарственное средство и растворитель хранятся в отдельных камерах и смешиваются непосредственно перед введением [22]. Такие устройства обеспечивают более длительную стабильность биотехнологических и других лабильных препаратов за счет хранения в сухой форме при одновременном сохранении точности дозирования, целостности укупорочно-упаковочной системы и удобства обращения по сравнению с предварительно наполненными шприцами с жидкой формой. Раздельное размещение компонентов в одном изделии и их смешение внутри шприца непосредственно перед инъекцией уменьшает число технологических стадий, снижает риск микробной контаминации, внесения механических включений и ошибок дозирования [22].

Контроль качества препарата перед введением

Визуальный контроль приготовленного к введению препарата является заключительным критически важным барьером для предотвращения попадания в организм пациента инородных частиц [1]. Осмотр шприца после набора препарата должен осуществляться при ярком и равномерном освещении, для повышения контрастности и облегчения визуализации мелких фрагментов рекомендуется использовать монохромный темный фон [2, 13]. В соответствии с требованиями Государственной фармакопеи Российской Федерации, интенсивность освещения должна находиться в диапазоне от 2000 до 3750 люкс. Время просмотра одной емкости должно составлять не менее 3–5 с на черном и белом фоне при плавном вращении или перевороте без встряхивания, что позволяет наблюдать движение частиц и отличать их от пузырьков воздуха⁶. Особое внима-

⁵ ГОСТ Р 59747.8-2021. Шприцы предварительно наполненные. Часть 8. Требования и методы испытаний готовых предварительно наполненных шприцев. М.; 2021.

⁶ ОФС.1.4.2.0005.18. Видимые механические включения в лекарственных формах для парентерального применения и глазных лекарственных формах. Государственная фармакопея Российской Федерации. XIV изд. М.; 2018

ние следует уделять участкам шприца, закрытым градуировочными метками, так как частицы часто маскируются на их фоне [13]. Обязательно проверять каждую дозу препарата перед введением, поскольку даже устройства, предназначенные для фильтрации, сами могут стать источником контаминации частицами [8]. Следует убедиться визуально, что лекарственный препарат пригоден (нет осадка); при обнаружении любых подозрительных включений препарат подлежит утилизации⁷ с обязательной регистрацией инцидента. Информация о выявленных случаях присутствия механических включений должна фиксироваться в медицинской документации и при необходимости направляться в соответствующие органы в рамках системы фармаконадзора для последующего анализа и предотвращения подобных случаев⁸.

Регуляторными требованиями Российской Федерации и Евразийского экономического союза регламентируется контроль качества лекарственного препарата по показателю «механические включения»⁹ и укупорочного материала по показателю «фрагментация»¹⁰. В тесте на «механические включения» проводится оценка включений в растворе без прокола укупорочного средства, чтобы избежать внесения посторонних загрязнений в процессе анализа. Оценка показателя «фрагментация» выполняется на этапе фармацевтической разработки для выбора системы укупорки или при входном контроле укупорочных материалов, оценивается способность эластомерных композиций сохранять целостность при проколе иглой.

Таким образом, контроль образования частиц непосредственно в результате прокола пробки готового лекарственного препарата не регламентирован нормативными документами как часть выпускающего контроля качества.

Обеспечение отсутствия механических включений в момент введения препарата пациенту требует комплексного подхода: производитель лекарственного препарата обязан минимизировать риски на этапе производства за счет технологии укупорки и качества материалов, тогда как медицинский персонал должен минимизировать риски посредством соблюдения надлежащей техники отбора проб и визуального осмотра восстановленного раствора.

Регуляторные требования к визуальному контролю медицинским персоналом парентеральных растворов перед их введением на наличие механических включений существенно различаются между странами по степени детализации и юридической императивности. В Российской Федерации деятельность среднего медицинского персонала регламентируется ГОСТ Р 52623.4-2015¹¹, который предписывает проверку пригодности лекарственного средства по внешнему виду на этапе подготовки к процедуре введения пациенту. Однако формулировка имеет общий характер и не акцентирует внимание на риске образования фрагментов пробки при ее проколе иглой.

В разделе 6.6 Общей характеристики лекарственного препарата¹² есть указание на то, что необходимость проведения различных манипуляций может быть внесена в инструкцию по медицинскому применению конкретного лекарственного препарата. Такой манипуляцией, по мнению авторов, может быть визуальный осмотр раствора на наличие механических включений перед введением препарата пациенту. Ответственность за включение данного требования в инструкцию по медицинскому применению лекарственного препарата закреплена за держателем регистрационного удостоверения, что обеспечивает единообразие практики на уровне всех стран.

⁷ ГОСТ Р 52623.4-2015. Технологии выполнения простых медицинских услуг инвазивных вмешательств. М.; 2015.

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

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

⁹ ОФС.1.4.2.0005.18 Видимые механические включения в лекарственных формах для парентерального применения и глазных лекарственных формах. Государственная фармакопея Российской Федерации. XIV изд. М.; 2018.

ОФС.1.4.2.0006.15 Невидимые механические включения в лекарственных формах для парентерального применения. Государственная фармакопея Российской Федерации. XIV изд. М.; 2018.

ОФС 2.1.9.10 Механические включения: невидимые частицы. Фармакопея ЕАЭС. М.; 2020.

¹⁰ ОФС.2.4.2.5 Резиновые укупорочные средства для упаковки, предназначенной для лекарственных препаратов в виде водных растворов, порошков и лиофилизатов для парентерального применения. Фармакопея ЕАЭС. М.; 2020.

ОФС.1.1.2.0018 Резиновые укупорочные средства для упаковки водных парентеральных лекарственных препаратов, порошков и лиофилизированных порошков. Государственная фармакопея Российской Федерации. XV изд. М.; 2023.

¹¹ ГОСТ Р 52623.4-2015. Технологии выполнения простых медицинских услуг инвазивных вмешательств. М.; 2015.

¹² Guideline on summary of product characteristics (SmPC). Rev. 2. European Commission; 2009.

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

В США рекомендации более конкретные: в 2025 г. Институт безопасной медицинской практики (Institute for Safe Medication Practices, ISMP) опубликовал практические рекомендации по минимизации риска повреждения иглой пробок флаконов с лекарственными препаратами, в которых содержится предупреждение о необходимости осмотра флакона и шприца на наличие частиц пробки¹³. Стандарты инфузионной терапии, разработанные профессиональной организацией медсестер и клиницистов, специализирующихся на инфузионной терапии (Infusion Nurses Society, INS), предполагают обязательный осмотр любого инъекционного раствора на наличие твердых частиц непосредственно перед введением [23].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В результате анализа литературы сформулированы следующие рекомендации по предотвращению загрязнения инъекционных и инфузионных препаратов частицами пробки.

1. Стандартизация техники набора препарата в шприц из флакона: прокалывать пробку иглой срезом вверх под углом 45–60° с последующим увеличением угла до 90°; использовать иглу наименьшего допустимого калибра (предпочтительно 20G и менее); выбирать для прокола центральную зону пробки; не допускать многократные проколы пробки; проводить обу-

чающие мероприятия для медицинского персонала для формирования устойчивых моторных навыков; производителям желательно выбирать контрастные материалы пробки (по отношению к цвету раствора лекарственного препарата).

2. Использование технологических решений: фильтрующих игл для критически важных путей введения (внутривенно, интратекально, интравитреально), систем замкнутого переноса для цитостатиков, предварительно наполненных шприцев для однократного применения (при наличии возможности).

3. Контроль качества препарата перед введением пациенту: обязательный визуальный осмотр каждой дозы инъекционного препарата в шприце и инфузионного раствора во флаконе перед введением пациенту на темном фоне при ярком освещении.

Перспективными направлениями дальнейших исследований являются: углубленное изучение влияния физико-химических свойств новых полимерных материалов пробок на частоту образования частиц; разработка стандартизированных протоколов для оценки эффективности фильтрующих игл с различными лекарственными формами, включая изучение адсорбционной способности фильтров; экономический анализ для определения наиболее рентабельных комбинаций технологических решений в зависимости от профиля медицинского учреждения и нозологии.

Литература / References

1. Hruska JL, Saasouh W, Alhamda MS. Coring revisited: A case report and literature review. *Cureus*. 2022;14(9):e29750. <https://doi.org/10.7759/cureus.29750>
2. Eskander J, Cotte J, Glenn E, et al. The incidence of coring and fragmentation of medication vial rubber stoppers. *J Clin Anesth*. 2015;27(5):442–4. <https://doi.org/10.1016/j.jclinane.2015.01.009>
3. Kordi R, White BF, Kennedy DJ. Possibility and risk of medication vial coring in interventional spine procedures. *PM R*. 2017;9(3):289–93. <https://doi.org/10.1016/j.pmrj.2016.09.003>
4. Chotikawanich T, Kamme T, Khantee S. The impact of needle size and angle on rubber coring after multiple puncturing of multi-dose propofol vial rubber stoppers. *Heliyon*. 2022;8(5):e09389. <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2022.e09389>
5. Mateen MA, Dwivedi D, De A, Haldar A. Fragmentation and coring of a vial – An avoidable threat. *Indian J Anaesth*. 2023;67(10):945–7. https://doi.org/10.4103/ija.ija_941_22
6. Stein HA, Vu BL. Coring: a potential problem in eye surgery. *J Cataract Refract Surg*. 1994;20(2):169–71. [https://doi.org/10.1016/s0886-3350\(13\)80159-9](https://doi.org/10.1016/s0886-3350(13)80159-9)
7. Asakura T. Research regarding proper use of insulin in diabetes patients. *Yakugaku Zasshi*. 2001;121(9):653–61 (In Japanese). <https://doi.org/10.1248/yakushi.121.653>
8. van den Berg RB, Ganesh M, Crul M, et al. Examination of particulate contamination in parenteral injections and infusions following fluid withdrawal utilizing conventional needles and filter needles: Assessment of compliance and comparative analysis. *J Pharm Sci*. 2024;113(9):2668–74. <https://doi.org/10.1016/j.xphs.2024.05.031>
9. van den Berg RB, Serbée-Wijker E, Westerman EM, et al. Particulate contamination in parenteral fluid from glass ampoules: Compliance assessment and comparative analysis of needle types and ampoule-breaking strategies. *Eur J Pharm Sci*. 2025;212:107184. <https://doi.org/10.1016/j.ejps.2025.107184>
10. Roth JV. How to enter a medication vial without coring. *Anesth Analg*. 2007;104(6):1615. <https://doi.org/10.1213/01.ane.0000260552.76585.53>
11. Wani T, Wadhwa A, Tobias JD. The incidence of coring with blunt versus sharp needles. *J Clin Anesth*. 2014;26(2):152–4. <https://doi.org/10.1016/j.jclinane.2013.10.007>
12. Chennell P, Bourdeaux D, Citerne Q, et al. Rubber coring of injectable medication vial stoppers: An evaluation of causal factors. *Pharm Technol Hosp Pharm*. 2016;1(4). <https://doi.org/10.1515/ptph-2016-0015>
13. Campagna R, Pessis E, Guerini H, et al. Occurrence of coring after needle insertion through a rubber stopper: Study with prednisolone acetate. *Eur Radiol*. 2013;23(2):424–7. <https://doi.org/10.1007/s00330-012-2602-3>
14. Ali FS, Schneider EW, Arepalli S, et al. Coring of intravitreal medication vial stoppers: A report from the research in safety and therapeutics committee of the American Society of Retina Specialists. *J Vitreoretinal Dis*. 2025;24741264251356296. <https://doi.org/10.1177/24741264251356296>

¹³ Patient safety alert: Urgent alert regarding medication vial coring and fragmentation risks. ECRI; 2025. <https://home.ecri.org/blogs/ismp-news/patient-safety-alert-urgent-alert-regarding-medication-vial-coring-and-fragmentation-risks>

15. Chanana GD, Guo X, Avis KE, et al. Evaluation of closure integrity after multiple penetrations. *J Parenter Sci Technol.* 1993;47(1):22–5. PMID: [8445495](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8445495/)
16. Inoue T, Yamamoto T. Adrenaline dilution in dental local anesthetic: A preliminary study to prevent coring in cartridges. *J Dent Anesth Pain Med.* 2024;24(6):415–20. <https://doi.org/10.17245/jdapm.2024.24.6.415>
17. Hutin Y, Hauri A, Chiarello L, et al. Best infection control practices for intradermal, subcutaneous, and intramuscular needle injections. *Bull World Health Organ.* 2003;81(7):491–500. PMID: [12973641](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12973641/)
18. Montero JA, Ruiz-Moreno JM, Sanchis-Merino E. Intravitreal ranibizumab, with or without filter? *Acta Ophthalmol.* 2012;90(5):e405–6. <https://doi.org/10.1111/j.1755-3768.2011.02278.x>
19. Henretig FM, Mechem C, Jew R. Potential use of autoinjector-packaged antidotes for treatment of pediatric nerve agent toxicity. *Ann Emerg Med.* 2002;40(4):405–8. <https://doi.org/10.1067/mem.2002.126779>
20. Wilkinson AS, Walker KE, Ozolina L, et al. Integrity performance assessment of a closed system transfer device syringe adaptor lock as a terminal closure for Luer–Lock syringes. *Eur J Hosp Pharm.* 2023;31(1):50–6. <https://doi.org/10.1136/ejpharm-2021-003148>
21. Bello W, Pezzatti J, Rudaz S, Sadeghipour F. Study of leachable compounds in hospital pharmacy-compounded prefilled syringes, infusion bags and vials. *J Pharm Sci.* 2024;113(11):3227–37. <https://doi.org/10.1016/j.xphs.2024.08.004>
22. Ingle RG, Fang WJ. Prefilled dual chamber devices (DCDs) – Promising high-quality and convenient drug delivery system. *Int J Pharm.* 2021;597:120314. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2021.120314>
23. Nickel B, Gorski L, Kleidon T, et al. Infusion therapy standards of practice, 9th edition. *J Infus Nurs.* 2024;47(15):S1–285. <https://doi.org/10.1097/nan.0000000000000532>

Вклад авторов. Все авторы подтверждают соответствие своего авторства критериям ICMJE. Наибольший вклад распределен следующим образом: *Ярошинский М.А.* – концепция работы; *Андреева М.В.* – формулировка выводов; *Кинасов Д.Г., Балакин Е.И.* – написание текста рукописи; *Царева Е.А., Иванова О.А.* – работа с источниками литературы; *Савченко А.Ю., Пустовойт В.И.* – утверждение окончательной версии рукописи для публикации.

Author contributions. All authors confirm that they meet the ICMJE criteria for authorship. The most significant contributions were as follows. *Milan A. Yaroshinsky* conceptualized the study. *Maria V. Andreeva* formulated the conclusions. *Dmitry G. Kinasov, Evgenii I. Balakin* drafted the manuscript. *Ekaterina A. Tsareva, Olga A. Ivanova* worked with literature sources. *Alla Yu. Savchenko, Vasily I. Pustovoyt* approved the final version of the manuscript for publication.

ОБ АВТОРАХ / AUTHORS

Ярошинский Милан Анатольевич / Milan A. Yaroshinsky

ORCID: <https://orcid.org/0009-0008-5302-7609>

Андреева Мария Владимировна / Maria V. Andreeva

ORCID: <https://orcid.org/0009-0008-9805-2402>

Кинасов Дмитрий Гургенович, канд. фарм. наук / Dmitry G. Kinasov, Cand. Sci. (Pharm.)

ORCID: <https://orcid.org/0009-0009-5487-6781>

Балакин Евгений Игоревич, канд. мед. наук / Evgenii I. Balakin, Cand. Sci. (Med.)

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5545-135X>

Савченко Алла Юрьевна, канд. мед. наук / Alla Yu. Savchenko, Cand. Sci. (Med.)

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2734-5036>

Царева Екатерина Алексеевна / Ekaterina A. Tsareva

ORCID: <https://orcid.org/0009-0005-6132-6367>

Иванова Ольга Андреевна / Olga A. Ivanova

ORCID: <https://orcid.org/0009-0002-5087-6724>

Пустовойт Василий Игоревич, д-р мед. наук / Vasily I. Pustovoyt, Dr. Sci. (Med.)

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3396-5813>

Поступила 06.11.2025

После доработки 27.01.2026

Принята к публикации 05.03.2026

Online first 14.04.2026

Received November 6, 2025

Revised January 27, 2026

Accepted March 5, 2026

Online first April 14, 2026

УДК 615.03:615.281.8:578.825.1

<https://doi.org/10.30895/2312-7821-2026-14-2-216-224>

Научно-методическая статья | Scientific methodology article



Программа клинических исследований лекарственных препаратов для терапии лабиального герпеса: анализ руководства FDA

Н.Н. Еременко^{1,2}, Ю.В. Чернова¹, С.Ю. Сереброва^{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 имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2, Москва, 119991, Российская Федерация

✉ Наталья Николаевна Еременко eremenko@expmed.ru

РЕЗЮМЕ

ВВЕДЕНИЕ. Герпетические инфекции – одни из самых распространенных вирусных заболеваний человека, отнесены Европейским региональным бюро ВОЗ в группу болезней, которые определяют будущее инфекционной патологии. На данный момент в Российской Федерации и Евразийском экономическом союзе (ЕАЭС) отсутствуют документы, содержащие рекомендации по проведению клинических исследований лекарственных препаратов для лечения лабиального герпеса, в которых был бы регламентирован необходимый объем данных при регистрации новых препаратов. В связи с этим целесообразно проанализировать мировую регуляторную практику, в том числе подходы ведущих агентств, таких как Управление по контролю за качеством продуктов питания и лекарственных средств США (FDA).

ЦЕЛЬ. Оценка возможности использования и адаптации методического подхода FDA при подготовке российского руководства по планированию программы клинических исследований новых лекарственных препаратов для лечения лабиального герпеса.

ОБСУЖДЕНИЕ. Обзор нормативных и методических документов выявил, что в настоящее время существует лишь одно специализированное руководство по проведению клинических исследований новых лекарственных препаратов для лечения лабиального герпеса, подготовленное FDA (Руководство FDA). В Руководстве FDA определены особенности проведения клинических фармакологических исследований и подтверждающих клинических исследований (выбор популяции исследования, дизайна и длительности клинических исследований, выбор первичных и вторичных конечных точек для оценки эффективности, оценка безопасности), а также особенности проведения подтверждающих клинических исследований у детей. Сопоставление с нормативной документацией Российской Федерации и ЕАЭС показало, что представленные в Руководстве FDA методологические решения не противоречат общим принципам организации клинических исследований, закрепленным в действующих документах.

ВЫВОДЫ. Положения Руководства FDA соответствуют всем требованиям, необходимым при планировании программы клинических исследований, и могут быть положены в основу руководства, разрабатываемого для проведения клинических исследований в Российской Федерации и государствах – членах ЕАЭС с учетом региональных особенностей.

Ключевые слова: вирус простого герпеса; лабиальный герпес; ВПГ-1; противовирусные средства; первичная конечная точка; резистентность; FDA; регистрация лекарственных средств; клинические исследования

© Еременко Н.Н., Чернова Ю.В., Сереброва С.Ю. 2026
Издатель ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России

Для цитирования: Еременко Н.Н., Чернова Ю.В., Сереброва С.Ю. Программа клинических исследований лекарственных препаратов для терапии лабиального герпеса: анализ руководства FDA. *Безопасность и риск фармакотерапии*. 2026;14(2):216–224. <https://doi.org/10.30895/2312-7821-2026-14-2-216-224>

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. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Clinical Trial Program for Drugs for the Treatment of Herpes Labialis: An Analysis of FDA Guidance

Natalia N. Eremenko^{1,2,✉} , Yuliya V. Chernova¹ , Svetlana Yu. Serebrova^{1,2} 

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

² I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University),
8/2 Trubetskaya St., Moscow 119991, Russian Federation

✉ Natalia N. Eremenko eremenko@expmed.ru

ABSTRACT

INTRODUCTION. Herpesvirus infections are among the most common viral diseases in humans and have been classified by the WHO Regional Office for Europe as a group of diseases that determine the future of infectious pathology. Currently, the Russian Federation and the Eurasian Economic Union (EAEU) lack documents providing recommendations on conducting clinical trials of drugs for the treatment of herpes labialis that would establish the required scope of data for the registration of new products. Therefore, it is pertinent to analyze global regulatory practices, including the approaches of leading agencies such as the US Food and Drug Administration (FDA).

AIM. This study aimed to assess the feasibility of using and adapting the FDA methodological approach when developing a Russian guidance on planning a clinical trial program for new drugs for the treatment of herpes labialis.

DISCUSSION. A review of regulatory and methodological documents revealed that currently only one specialized guidance exists on conducting clinical trials of new drugs for the treatment of herpes labialis, prepared by the FDA (FDA Guidance). The FDA Guidance defines the specific features of conducting clinical pharmacology studies and confirmatory clinical trials (selection of the study population, design and duration of clinical trials, selection of primary and secondary efficacy endpoints, and safety assessment), as well as the specific features of conducting confirmatory clinical trials in children. A comparison with the regulatory documents of the Russian Federation and the EAEU showed that the methodological solutions presented in the FDA Guidance do not contradict the general principles of clinical trial conduct established in the current documents.

CONCLUSIONS. The provisions of the FDA Guidance meet all the requirements necessary for planning a clinical trial program and can serve as a basis for the guidance being developed for conducting clinical trials in the Russian Federation and the EAEU member states, taking into account regional specifics.

Keywords: herpes simplex virus; herpes labialis; HSV-1; antiviral drugs; primary endpoint; resistance; FDA; drug registration; clinical trials

For citation: Eremenko N.N., Chernova Yu.V., Serebrova S.Yu. Clinical trial program for drugs for the treatment of herpes labialis: An analysis of FDA guidance. *Safety and Risk of Pharmacotherapy*. 2026;14(2):216–224. <https://doi.org/10.30895/2312-7821-2026-14-2-216-224>

Funding. This study was conducted at 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 state registration No. 124022300127-0).

Disclosure. The authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

В 2025 г. Международным советом по гармонизации технических требований к лекарственным средствам для медицинского применения (International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use, ICH) утверждена новая редакция международного стандарта Правил надлежащей клинической практики (ICH GCP E6(R3))¹. Соблюдение единых принципов проведения клинических исследований (КИ) способствует взаимному признанию результатов КИ между странами, уменьшению необходимости повторных исследований и повышению экспортного потенциала лекарственных препаратов (ЛП). Новые правила создают единые и современные условия для проведения КИ, что упрощает интеграцию результатов на международном уровне и поддерживает развитие фармацевтической отрасли.

Герпетические инфекции остаются одними из наиболее распространенных вирусных заболеваний среди населения. Согласно оценкам Европейского регионального бюро Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), герпесвирусные инфекции включены в число заболеваний, формирующих будущее инфекционной патологии. Одной из наиболее частых форм инфекций, вызванных вирусами семейства герпесвирусов, является рецидивирующий лабиальный герпес (РЛГ), преимущественно вызываемый вирусом простого герпеса первого типа (ВПГ-1)².

В официальной статистике Роспотребнадзора за 2024–2025 гг. лабиальный герпес (ЛГ) не выделяется отдельно; серопревалентность ВПГ-1 (доля людей в популяции с положительным результатом серологического теста на антитела к возбудителю ВПГ-1 в сыворотке крови) в Российской Федерации достигает 99–100%, рецидивы отмечаются у 15–40% инфицированных [1, 2].

На данный момент в Российской Федерации и в государствах — членах Евразийского экономического союза (ЕАЭС) отсутствуют документы, содержащие рекомендации по клиническому изучению ЛП для лечения ЛГ. Руководство по общим вопросам клинических исследований

(далее — Рекомендации ЕЭК)³ устанавливает общие принципы КИ ЛП и гармонизировано с ICH GCP E6(R3), однако не содержит специфических рекомендаций по РЛГ. Создание российского руководства по планированию программы КИ новых ЛП для лечения ЛГ необходимо для создания научно обоснованной базы при разработке эффективных и безопасных ЛП для лечения ЛГ и будет полезно разработчикам ЛП, клиническим фармакологам и биостатистикам, экспертам регуляторных органов стран ЕАЭС, а также фармацевтическим компаниям. По состоянию на январь 2026 г. существует единственное специализированное руководство⁴, разработанное Управлением по контролю за качеством продуктов питания и лекарственных средств США (Food and Drug Administration, FDA).

Цель работы — оценка возможности использования и адаптации методического подхода FDA при подготовке российского руководства по планированию программы клинических исследований новых лекарственных препаратов для лечения лабиального герпеса.

Поиск регуляторных документов, регламентирующих проведение клинических исследований ЛП для лечения ЛГ, был выполнен на официальных сайтах международных организаций ВОЗ⁵, ICH⁶, а также регуляторных органов государств — членов ЕАЭС⁷, стран Европы — Европейского агентства по лекарственным средствам (European Medicines Agency, EMA)⁸, США — FDA⁹ и ряда других; поиск результатов клинических исследований ЛП для лечения ЛГ проводили в электронных базах данных и библиотеках ScienceDirect, Cochrane Library, PubMed, в международном реестре КИ ClinicalTrials.gov, в поисковой системе Google Академия. Для поиска использованы ключевые термины: medicinal products for treatment labial herpes; herpes simplex virus; herpes labialis; antiviral drugs; registration of medicinal products; и фильтры: pharmaceutical guidelines; pharmaceutical guidance. Дополнительную проверку достаточности поиска источников литературы проводили с помощью сервиса Connected Papers¹⁰. Поиск документов, находящихся

¹ ICH E6(R3) Harmonised guideline. Guideline for good clinical practice. ICH; 2025.

² <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/herpes-simplex-virus>

³ Рекомендации Коллегии ЕЭК от 17.07.2018 № 11 «О Руководстве по общим вопросам клинических исследований».

⁴ [Recurrent herpes labialis: Developing drugs for treatment and prevention. Guidance for industry.](#) FDA, CDER; 2017.

⁵ <https://www.who.int/>

⁶ <https://www.ich.org/>

⁷ <https://eec.eaeunion.org>

⁸ <https://www.ema.europa.eu/en/homepage>

⁹ <https://www.fda.gov>

¹⁰ <https://www.connectedpapers.com/>

ся в открытом доступе, проводили по состоянию на октябрь 2025 г. По результатам поиска найдено 156 документов, из которых для анализа было отобрано 28 источников, которые соответствовали ключевым терминам и фильтрам.

ОСНОВНАЯ ЧАСТЬ

Актуальность разработки лекарственных препаратов для лечения лабиального герпеса

Целью применения противовирусных ЛП при лечении ЛГ является подавление репликации вируса, что способствует сокращению продолжительности симптомов и ускоряет заживление поражений, восстанавливая нормальное состояние кожи. Поскольку эпизоды РЛГ имеют самоограничивающийся характер и длятся в среднем от 5 до 10 сут, терапию аналогами нуклеозидов следует начинать как можно раньше для достижения оптимального терапевтического эффекта [1, 3, 4].

Рост резистентности ВПГ к аналогам нуклеозидов, в частности к ацикловиру, становится устойчивой тенденцией, что усложняет лечение РЛГ. По данным различных исследований, у 5–7% пациентов развивается резистентность к ацикловиру [5–7], особенно при длительном или повторном применении препарата.

В исследовании S.T. Ellison и соавт. (2025) также показана ограниченная эффективность в предотвращении субклинического выделения вируса ВПГ при стандартной терапии ЛГ ацикловиrom [8]. Резистентность герпесвирусов (преимущественно ВПГ-1 и ВПГ-2) к ацикловиру и другим аналогам нуклеозидов развивается из-за генетических мутаций, приводящих к дефициту или потере активности вирусной тимидинкиназы, — фермента, который играет ключевую роль в репликации ВПГ-1. Противовирусные препараты, действующие на геликазу/примазу ВПГ или пути репликации, демонстрируют схожую с ацикловиrom эффективность в различных типах клеток. Авторы использовали 3D-биопечатные эквиваленты человеческой кожи, которые воспроизводят многослойную структуру эпидермиса и дермы, позволяя моделировать ВПГ-1/2-инфекцию на эпителиальных и стромальных клетках. В формате 96-луночного планшета был проведен скрининг 738 соединений с широким спектром мишеней и механизмов действия, были выявлены активные противовирусные препараты, включая 23 известных или экспериментальных средства против ВПГ-1.

Несмотря на эффективность нуклеозидных аналогов в купировании обострений, частые рецидивы (до 6 раз в год), развитие резистентности у иммунокомпрометированных пациентов и отсутствие препаратов для эрадикации латентной инфекции определяют необходимость инновационных подходов в терапии РЛГ, разработку и изучение в КИ новых ЛП для терапии РЛГ.

Обзор требований регуляторных документов

Ключевыми документами ВОЗ, в которых упоминается ЛГ, в частности терапия ЛГ нуклеозидными аналогами, являются: WHO guidelines for the treatment of genital herpes simplex virus (2016), WHO model list of essential medicines (21st/22nd List, 2019/2021), WHO consolidated guidelines on HIV prevention, testing, treatment, service delivery and monitoring: recommendations for a public health approach (2021). Данные документы являются доказательной базой терапии ЛГ, но не содержат информации по программе КИ ЛП для терапии ЛГ.

Ключевыми документами ИСН, которые представляют собой «стандартный набор» для оценки эффективности лекарственных средств (Efficacy guidelines ICH) в клинической фармакологии, являются:

- ICH E6(R3) Guideline for Good Clinical Practice (2025), описывающий общие принципы КИ, применимые к ЛП, независимо от фармако-терапевтической группы, описан выбор дизайна, этические вопросы и вопросы мониторинга безопасности;
- ICH E8(R1) General Considerations for clinical studies (2022), посвященный общим принципам планирования, дизайна, проведения и анализа КИ;
- ICH E9 Statistical Principles for Clinical Trials (1998), описывающий статистические принципы планирования, проведения, анализа и интерпретации КИ ЛП;
- ICH E10 Choice of Control Group and related issues in clinical trials (2000), содержащий информацию по выбору контрольных групп (плацебо, активный контроль) в КИ.

Данные документы применяются для проведения КИ и регистрации ЛП в странах — участницах ИСН. В странах Европейского союза (ЕМА) они обеспечивают полную гармонизацию КИ и регистрации ЛП, в Японии (PMDA) интегрированы в национальное регулирование, а в США (FDA) обязательны с учетом обновлений (например, E6(R3) — 2025 г.).

В Российской Федерации и странах ЕАЭС положения ICH включены в Правила надлежащей клинической практики Евразийского экономического союза (с обновлением 2025 г.)¹¹ и Рекомендации ЕЭК¹², что обеспечивает применение единых стандартов надлежащей клинической практики (GCP).

Анализ отобранных для исследования нормативных и методических документов выявил, что подавляющее большинство документов содержит информацию об общих принципах GCP и регистрации ЛП, отсутствует детальное описание дизайна КИ, характеристик целевой популяции пациентов и специфических конечных точек, относящихся именно к ЛГ. Несмотря на высокую распространенность ЛГ, специализированный регуляторный документ в Российской Федерации и странах ЕАЭС отсутствует, вероятно, отчасти из-за того, что данное заболевание воспринимается регуляторными органами как менее приоритетное по сравнению с системными или генитальными формами ВПГ-инфекции. Высокая степень международной гармонизации (стандарты ICH GCP E6(R3)) позволяет использовать универсальные требования GCP без создания отдельных руководств. В то же время в FDA существует специализированное руководство «Рецидивирующий герпес губ: разработка лекарственных препаратов для лечения и профилактики» (далее – Руководство FDA)¹³. На следующем этапе исследования было проанализировано Руководство FDA для оценки возможности использования при разработке российского документа.

Основные требования Руководства FDA

Согласно Руководству FDA программа фармакологических и токсикологических исследований противогерпетических лекарственных средств должна разрабатываться в соответствии с действующими руководствами по проведению доклинических исследований лекарственных средств, с учетом требований к изучению продолжительности, графику проведения исследований и оценке местной переносимости, включая фиксированные комбинации лекарственных средств. Результаты доклинических исследований специфической противогерпетической активности служат основой для выбора дозы

на клиническом этапе разработки ЛП с целью подтверждения противовирусного эффекта, при этом исследование специфической активности на животных моделях не является обязательным.

Клинические исследования. Программа разработки пероральных или местных исследуемых ЛП для лечения лабиального герпеса начинается со стандартных исследований безопасности I фазы, оценивающих фармакокинетику и переносимость. После завершения I фазы следует переходить к исследованиям II фазы для определения оптимальной дозы с балансом эффективности и безопасности перед следующим этапом – КИ III фазы. Данное положение Руководства FDA согласуется с принципами проведения КИ, изложенными в Рекомендациях ЕЭК.

В Руководстве FDA детально описаны условия подтверждения эффективности разрабатываемого противогерпетического препарата: необходимы два адекватно контролируемых рандомизированных КИ III фазы, в которых используется дизайн исследования превосходства (superiority trial) терапии препаратом над сравнимой терапией для обоснования заявленных показаний к применению. Одного КИ, которое охватывает оба показания – лечение ЛГ и профилактику ЛГ, может быть достаточно для подтверждения эффективности и безопасности обоих показаний при достижении достаточной мощности исследования. В случае если изучаемый препарат уже одобрен для лечения РЛГ и разрабатывается для профилактики ЛГ, то одно КИ, результаты которого демонстрируют эффективность по сравнению с плацебо, может считаться достаточным доказательством эффективности для данного показания.

Популяция клинического исследования. Исследуемая популяция должна включать иммунокомпетентных взрослых (старше 18 лет) и подростков (старше 12 лет) с риском развития РЛГ, определяемым как наличие не менее четырех эпизодов в год, подтвержденных клинически или лабораторно. Наличие частых рецидивов (≥ 4 эпизодов в год) обеспечивает возможность инициации лечения на продромальной стадии или при появлении первых симптомов. Иммуносупрессированные лица исключаются из выборки, чтобы исследование отражало противовирусную активность именно у типичных (иммунокомпе-

¹¹ Решение Совета ЕЭК от 03.11.2016 № 79 «Об утверждении Правил надлежащей клинической практики Евразийского экономического союза».

¹² Рекомендации Коллегии ЕЭК от 17.07.2018 № 11 «О Руководстве по общим вопросам клинических исследований».

¹³ [Recurrent herpes labialis: Developing drugs for treatment and prevention. Guidance for industry.](#) FDA, CDER; 2017.

тентных) пациентов. Дети в возрасте 6–12 лет могут быть включены в исследование при условии, что профиль безопасности препарата это допускает (например, для местных форм).

Дизайн подтверждающих клинических исследований. В Руководстве FDA представлены строгие требования к дизайну подтверждающих исследований III фазы для лечения РЛГ. Подчеркнута необходимость двойных слепых плацебо-контролируемых исследований с ранним началом терапии, в которых пациент самостоятельно начинает прием исследуемого препарата (или плацебо) при появлении первых признаков или симптомов рецидива ЛГ. Обосновано предпочтение исследования с доказательством превосходства (superiority) над плацебо для оценки лечения РЛГ, поскольку при короткой продолжительности эпизодов (5–10 дней) необходим строгий контроль для демонстрации клинически значимого эффекта. Данный дизайн обеспечивает высокую надежность подтверждения эффективности с минимальным влиянием спонтанной ремиссии и плацебо-эффекта [9]. Кроме того, в Руководстве FDA допускается проведение КИ с использованием активного контроля — зарегистрированного ЛП для лечения РЛГ. Открытый дизайн КИ не считается приемлемым для подтверждения эффективности ЛП при терапии РЛГ.

В Руководстве FDA обоснована неприемлемость исследований с доказательством не меньшей эффективности (noninferiority) для оценки лечения РЛГ из-за умеренного и непостоянного эффекта зарегистрированных препаратов (около 0,5 дня разницы во времени до улучшения симптомов), а также из-за недостаточной предсказуемости ожидаемых результатов для определения приемлемой границы не меньшей эффективности.

Критерии оценки эффективности. В Руководстве FDA детализированы основные показатели эффективности для лечения ЛГ. Первичная конечная точка определяется как время от начала терапии до полного заживления первичных поражений (отслоения корочки) (Date of Erosion, DOE) у пациентов с везикулярными поражениями. Если первичные поражения не имели везикулярной формы, DOE рассчитывается как время от начала лечения до восстановления нормального состояния кожи или прекращения симптомов. DOE является наиболее точным параметром оценки эффективности терапии РЛГ на сегодняшний день, так как отражает воздействие лечения на весь эпизод, включая все стадии. Выбор конечной точки согласуется с Реко-

мендациями ЕЭК, так как отражает клинически значимый эффект.

В Руководстве FDA указано на необходимость строгих методологических положений в протоколах КИ лечения РЛГ. Так, необходимо предусмотреть: периодичность оценок во время острых эпизодов; ежедневное наблюдение до полного выздоровления; ведение дневника пациентом минимум с двумя записями в день, фиксацией времени и описанием локального и общего состояния. Такой регламент минимизирует субъективность данных и повышает точность измерения продолжительности эпизода.

Для вычисления первичной конечной точки DOE положения руководства требуют представить средние и медианные значения. Минимальная разница в значениях DOE, считающаяся клинически значимой, согласно положению Руководства FDA, должна составлять 1–2 дня по средним и медианным значениям между группами лечения.

Вторичные конечные точки могут включать снижение количества язвенных поражений, уменьшение болевого синдрома или увеличение числа прерванных поражений.

Клинические исследования с участием особых групп пациентов. Согласно Руководству FDA при разработке педиатрических ЛП важно учитывать множество факторов, среди которых ключевыми являются форма выпуска ЛС и его безопасность. Поскольку клиническое течение и патофизиология РЛГ у взрослых и детей от 6 до 17 лет сходны, а ожидаемый эффект ЛП в обеих возрастных группах примерно одинаков, допускается перенос данных (экстраполяция) о противогерпетической эффективности ЛП из взрослой популяции на педиатрическую. При этом для подобного расширения показаний достаточно проведения фармакокинетических исследований (при системной абсорбции препарата) и оценки безопасности. У детей младше 6 лет с ЛГ чаще встречается первичная, а не рецидивирующая инфекция. Особенности КИ с участием педиатрической популяции (пациенты в возрасте 6–17 лет):

- противовирусные ЛП с благоприятным соотношением ожидаемой пользы к возможному риску необходимо исследовать в КИ с участием детей 6–11 лет с минимальным числом участников 50 пациентов для точного подбора дозы и оценки профиля безопасности;
- те же препараты должны быть изучены в КИ с участием подростков в возрасте 12–17 лет с минимальным числом участников.

В Федеральном законе № 61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств»¹⁴ устанавливаются более строгие требования в отношении проведения КИ у детей, чем в Руководстве FDA. Так, согласно действующей редакции Федерального закона (ст. 43, ч. 5), включение в КИ новых ЛП популяции детей возможно, «только если его проведение необходимо для укрепления здоровья детей или профилактики инфекционных заболеваний в детском возрасте либо если целью такого исследования является получение данных о наилучшей дозе ЛП для лечения детей. В этих случаях такому исследованию должно предшествовать КИ ЛП для медицинского применения на совершеннолетних гражданах, за исключением случаев, если исследуемый ЛП для медицинского применения предназначен исключительно для использования несовершеннолетними гражданами».

Таким образом, подходы FDA и Российской Федерации гармонизированы в отношении экстраполяции данных эффективности при изучении новых ЛП со взрослой популяции на педиатрическую, но в Российской Федерации более строгие регуляторные требования для включения детей в КИ.

Выбор дозы. Для выбора оптимальной дозы в исследованиях III фазы в Руководстве FDA рекомендовано опираться на данные доклинических испытаний на животных и КИ с изучением различных доз. Особое значение имеет изуче-

ние фармакодинамических параметров, таких как скорость элиминации вируса и время заживления поражений. В некоторых случаях допустимо использование нескольких путей введения препарата, каждый из которых требует отдельного подхода к выбору дозы, а также оценке безопасности и эффективности. Например, если препарат применяется перорально и местно, для каждого способа приема необходимо определить и исследовать подходящую дозу.

Оценка безопасности. При анализе безопасности исследуемых ЛП для лечения ЛГ, согласно положениям Руководства FDA, необходимо учитывать способ введения препарата. Для ЛП местного применения могут потребоваться специальные исследования безопасности, оценка местной переносимости. Отмечена необходимость обеспечения достаточного числа участников исследования, чтобы сформировать приемлемую базу данных по безопасности нового ранее не одобренного препарата, предназначенного для длительного применения с целью профилактики ЛГ. Размер выборки для оценки безопасности должен составить не менее 1000 пациентов, получающих выбранную дозу пероральных или местных ЛП с системным всасыванием; для местных ЛП без системного всасывания размер выборки может варьировать от 500 до 1000 пациентов.

На рисунке 1 приведена обобщающая схема КИ лекарственных препаратов для терапии ла-

Два подтверждающих клинических исследования III фазы <i>Two confirmatory phase III clinical trials</i>			
Оценка эффективности <i>Efficacy assessment</i>			Оценка безопасности <i>Safety assessment</i>
Дизайн клинического исследования Только исследования превосходства препарата над сравнимой терапией <i>Clinical trial design</i> <i>Superiority trials only (investigational drug vs. comparator therapy)</i>	Первичная конечная точка Время от начала терапии до полного заживления первичных поражений (отслоения корочки, DOE) у пациентов с везикулярными поражениями <i>Primary endpoint</i> <i>Time from initiation of therapy to complete healing of primary lesions (loss of crust; duration of episode [DOE]) in patients with vesicular lesions</i>	Субъекты исследования Иммунокомпетентные взрослые, подростки с 12 лет (≥4 рецидивов/год); исследования у детей: допускается экстраполяция эффективности лекарственного препарата со взрослой популяции на детей с 6–17 лет с изучением фармакокинетики лекарственного препарата <i>Study subjects</i> <i>Immunocompetent adults, adolescents aged 12 years and older (≥4 recurrences/year); pediatric studies: extrapolation of efficacy from adults to children 6–17 years of age is acceptable, provided a pharmacokinetic study of the drug is conducted</i>	Размер выборки Не менее 1000 пациентов для лекарственного препарата с системным всасыванием; 500–1000 пациентов — для лекарственного препарата без системного всасывания <i>Sample size</i> <i>At least 1,000 patients for drugs with systemic absorption; 500–1,000 patients for drugs without systemic absorption</i>

Рисунок подготовлен авторами по данным источника¹⁵ / The figure was prepared by the authors based on data from reference¹⁵

Рисунок 1. Программа клинических исследований лекарственного препарата для терапии лабиального герпеса
Figure 1. Clinical trial program of a drug for the treatment of herpes labialis

¹⁴ Федеральный закон от 12.04.2010 № 61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств».

биального герпеса на основе положений Руководства FDA.

Сравнительный анализ Руководства FDA и Рекомендаций ЕЭК показал, что Руководство FDA детализирует и конкретизирует общие принципы Рекомендаций ЕЭК для РЛГ, что позволяет сделать заключение о возможности использования Руководства FDA для подготовки руководства по планированию программы КИ новых ЛП для лечения ЛГ в Российской Федерации и других государствах – членах ЕАЭС.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В большинстве стран, включая Российскую Федерацию и другие страны ЕАЭС, отсутствуют специализированные регуляторные документы по ЛГ. Имеющиеся документы регламентируют лишь общие принципы GCP и регистрации, не затрагивая специфику дизайна КИ. Анализ единственного специализированного Руководства FDA (США) по КИ ЛП для лечения ЛГ показал наличие в нем структурированного подхода к планированию программы КИ новых ЛП:

- включение иммунокомпетентных взрослых или подростков, подверженных риску раз-

вития РЛГ, с минимум четырьмя рецидивами в год;

- проведение двойных слепых плацебо-контролируемых исследований с акцентом на раннее начало терапии и тестированием гипотезы превосходства;
- использование в качестве основного критерия эффективности времени до полного заживления первичных поражений, измеряемое с момента начала терапии у пациентов с везикулярными высыпаниями;
- определение клинически значимой разницы как времени заживления между группами не менее 1–2 сут по среднему и медианному значениям;
- оценка стандартных параметров безопасности.

Соответствие положений Руководства FDA всем требованиям, необходимым при планировании программы КИ, позволяет использовать его в качестве основы руководства, разрабатываемого для проведения КИ новых ЛП для лечения ЛГ в Российской Федерации и государствах – членах ЕАЭС.

Литература / References

1. Шульженко АЕ, Щубелко РВ, Зуйкова ИН. Герпесвирусные инфекции у взрослых – в фокусе лабиальный герпес. РМЖ. Медицинское обозрение. 2024;8(11):674–8.
Shulzhenko AE, Shchubelko RV, Zuiikova IN. Herpesvirus infections in adults – labial herpes case study. *Russian Medical Inquiry*. 2024;8(11):674–8 (In Russ.).
<https://doi.org/10.32364/2587-6821-2024-8-11-11>
2. Khryanin A, Reshetnikov O, Kandrushina M. P1-S1.20 Seroprevalence of herpes simplex virus type I and II infections in Russian Federation. *Sex Transm Infect*. 2011;87(Suppl 1):A107–8.
<https://doi.org/10.1136/sextrans-2011-050108.20>
3. Al-Zuhair S. A comprehensive overview of epidemiology, pathogenesis and the management of herpes labialis. *Viruses*. 2023;15(1):225.
<https://doi.org/10.3390/v15010225>
4. Starink MV. What is known about the diagnosis and treatment of herpes labialis? *Ned Tijdschr Tandheelkd*. 2023;130(5):217–20 (In Dutch).
<https://doi.org/10.10517/ntvt.2023.05.22089>
5. Dähne T, Jaki L, Gosert R, et al. Herpes simplex virus and drug resistance – comprehensive update on resistance mutations and implications for clinical management: A narrative review. *Clin Microbiol Infect*. 2025;31(9):1484–90.
<https://doi.org/10.1016/j.cmi.2025.04.046>
6. Griffin K. What is the best treatment for herpes labialis. *Evid-Based Pract*. 2020;23(1):11–2.
<https://doi.org/10.1097/EBP.0000000000000362>
7. Sharma D, Sharma S, Akojwar N, et al. An insight into current treatment strategies, their limitations, and ongoing developments in vaccine technologies against herpes simplex infections. *Vaccines (Basel)*. 2023;17(11):206.
<https://doi.org/10.3390/vaccines11020206>
8. Ellison ST, Hayman I, Derr K, et al. Limitations of acyclovir and identification of potent HSV antivirals using 3D bioprinted human skin equivalents. *Nat Commun*. 2025;16(1):9200.
<https://doi.org/10.1038/s41467-025-64245-w>
9. Kawashima M, Watanabe D, Fujio K, Komazaki H. A phase 3, randomized, double-blind, placebo-controlled study evaluating a single, patient-initiated dose of amenamevir for recurrent herpes labialis. *J Dermatol*. 2022;50(3):311–8.
<https://doi.org/10.1111/1346-8138.16608>

¹⁵ Recurrent herpes labialis: Developing drugs for treatment and prevention. Guidance for industry. FDA, CDER; 2017.

Вклад авторов. Все авторы подтверждают соответствие своего авторства критериям ICMJE. Наибольший вклад распределен следующим образом: *Еременко Н.Н.* – концепция и планирование исследования, сбор и систематизация данных литературы, участие в формулировке выводов; *Чернова Ю.В.* – анализ литературы, написание текста рукописи; *Сереброва С.Ю.* – редактирование текста рукописи, утверждение окончательного варианта рукописи для публикации.

Использование генеративного искусственного интеллекта. Авторы заявляют, что не использовали генеративный ИИ при подготовке рукописи.

Author contributions. All authors confirm that they meet the ICMJE criteria for authorship. The most significant contributions were as follows. *Natalia N. Eremenko* developed the research concept, collected and systematized the literature data, and contributed to the formulation of the conclusions. *Yuliya V. Chernova* analyzed the literature and wrote the manuscript. *Svetlana Yu. Serebrova* edited the manuscript and approved the final version of the manuscript for publication.

Use of generative artificial intelligence. The authors declare that no generative AI was used during the preparation of this manuscript.

ОБ АВТОРАХ / AUTHORS

Еременко Наталья Николаевна, канд. мед. наук, доцент / **Natalia N. Eremenko**, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2385-7114>

Юлия Вадимовна Чернова / **Yuliya V. Chernova**
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5430-8671>

Сереброва Светлана Юрьевна, д-р мед. наук / **Svetlana Yu. Serebrova**, Dr. Sci. (Med.)
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7163-7119>

Поступила 29.12.2025

После доработки 14.04.2026

Принята к публикации 09.06.2026

Received December 29, 2025

Revised April 14, 2026

Accepted June 9, 2026

УДК. 615.03:616.1:616.12-008.331.1:615.225
<https://doi.org/10.30895/2312-7821-2026-14-2-225-236>



Оригинальная статья | Original article

Влияние аллеля D гена ACE (rs1799752) на эффективность ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента: пилотное исследование

О.В. Комарова , Б.И. Кантемирова , А.Н. Романова , Д.А. Горшков 

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Астраханский государственный медицинский университет»
Министерства здравоохранения Российской Федерации
ул. Бакинская, д. 121, г. Астрахань, 414000, Российская Федерация

✉ Комарова Ольга Владимировна kaf_farm@astgmu.ru; olha437@yandex.ru

РЕЗЮМЕ

ВВЕДЕНИЕ. Артериальная гипертензия остается одной из ведущих причин сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности, однако данные о влиянии генетических полиморфизмов на эффективность и безопасность ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ) противоречивы и фрагментарны. Эффективность антигипертензивной терапии может также снижаться при курении, избыточной массе тела, избыточном потреблении соли, наличии сахарного диабета 2 типа (СД2). Комплексная оценка влияния полиморфизмов гена ACE и конфаундеров позволит корректно интерпретировать причины вариабельности эффективности терапии иАПФ и оптимизировать терапию.

ЦЕЛЬ. Оценка влияния аллеля D гена ACE (I/D (rs1799752)) и сопутствующих конфаундеров (возраст, пол, курение, избыточная масса тела, избыточное потребление соли, СД2) на эффективность применения иАПФ у пациентов с артериальной гипертензией в рамках пилотного исследования для прогнозирования достижения целевого значения артериального давления (АД).

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ. Проведено пилотное фармакогенетическое исследование с участием 90 амбулаторных пациентов обоего пола с впервые установленным диагнозом «артериальная гипертензия» в период с февраля по май 2025 г. Результаты генотипирования образцов крови проверяли на корректность распределения генотипов по уравнению Харди–Вайнберга с учетом поправки на малые группы. Количественные данные подвергали проверке на нормальность распределения выборки. Корреляционную зависимость рассчитывали при помощи точного критерия Фишера (95% ДИ) с дополнительной оценкой силы связи параметров по V Крамеру. Построена AUC-ROC прогностическая модель с оценкой чувствительности и специфичности влияния генотипа на достижение пациентами целевых значений АД <140/90 мм рт. ст.

РЕЗУЛЬТАТЫ. После проведения терапии иАПФ 39 пациентов достигли целевых значений АД (II – 34 (87,2%); ID – 5 (12,8%); DD – 0 (0%)), не достиг 51 пациент (II – 1 (0,7%); ID – 33 (67,4%); DD – 17 (33,3%)). Наличие полиморфного аллеля D гена ACE (rs1799752) было статистически значимо ассоциировано с недостижением целевых значений АД на фоне терапии иАПФ (точный критерий Фишера, $p < 0,001$; V Крамера 0,82); ROC-анализ числа аллелей D продемонстрировал высокую дискриминационную способность в прогнозировании недостижения целевого АД (AUC=0,947; 95% ДИ: 0,899–0,996). Среди анализируемых конфаундеров статистически значимая связь с недостижением целевого АД выявлена для избыточного потребления соли ($p < 0,05$), тогда как пол, возраст, наличие СД2, курение и избыточная масса тела не имели значимой ассоциации с частотой достижения целевых значений АД ($p > 0,05$).

ВЫВОДЫ. У пациентов в изученной выборке повышенный риск недостижения целевого АД на фоне терапии иАПФ был ассоциирован с носительством аллеля D гена ACE (rs1799752) и избыточным потреблением соли,

тогда как другие конфаундеры не продемонстрировали клинически значимой прогностической роли. Данные получены на однородной выборке небольшого объема, поэтому их следует рассматривать как предварительные. Необходимо подтверждение в более крупных многоцентровых исследованиях.

Ключевые слова: артериальная гипертензия; артериальное давление; полиморфизм генов; генотип; аллель D; фармакогенетика; фармакогенетическое тестирование; ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента; периндоприл; лизиноприл; эналаприл; фозиноприл; рамиприл; пилотное исследование

Для цитирования: Комарова О.В., Кантемирова Б.И., Романова А.Н., Горшков Д.А. Влияние аллеля D гена ACE (rs1799752) на эффективность ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента: пилотное исследование. *Безопасность и риск фармакотерапии*. 2026;14(2):225–236.
<https://doi.org/10.30895/2312-7821-2026-14-2-225-236>

Финансирование. Работа выполнена без спонсорской поддержки.

Потенциальный конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Effect of ACE Gene D Allele (rs1799752) on Efficacy of Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors: A Pilot Study

Olga V. Komarova , Bela I. Kantemirova , Alexandra N. Romanova , Dmitriy A. Gorshkov 

Astrakhan State Medical University,
121 Bakinskaya St., Astrakhan 414000, Russian Federation

✉ Olga V. Komarova kaf_farm@astgmu.ru; olha437@yandex.ru

ABSTRACT

INTRODUCTION. Arterial hypertension remains one of the leading causes of cardiovascular morbidity and mortality, however, data on the effect of genetic polymorphisms on the efficacy and safety of angiotensin-converting enzyme (ACE) inhibitors are contradictory and fragmentary. The effectiveness of antihypertensive therapy may also decrease with smoking, overweight, excessive salt intake, and type 2 diabetes mellitus (T2DM). A comprehensive assessment of the effect of ACE gene polymorphisms and confounders will allow correct interpretation of the causes of variability in the effectiveness of ACE inhibitors and optimization of therapy.

AIM. This study aimed to evaluate the effect of the ACE gene D allele (I/D rs1799752) and concomitant confounders (age, sex, smoking, overweight, excess salt intake, type 2 diabetes mellitus) on the efficacy of ACE inhibitors in patients with arterial hypertension in a pilot study, and to determine the feasibility of genotyping for predicting achievement of target blood pressure.

MATERIALS AND METHODS. A pilot pharmacogenetic study was conducted with the participation of 90 ambulatory patients of both sexes with newly diagnosed arterial hypertension in the period from February to May 2025. Genotyping results of blood samples was tested for Hardy–Weinberg equilibrium with a correction for small groups. Quantitative data were tested for normality. The correlation was assessed using Fisher's exact test (95% CI) with Cramér's V for strength of association. An AUC-ROC prognostic model was built to assess the sensitivity and specificity of the effect of genotype on achieving target blood pressure (BP) <140/90 mmHg.

RESULTS. After receiving ACE inhibitor therapy, 39 patients achieved target blood pressure values (II – 34 (87.2%); ID – 5 (12.8%); DD – 0 (0%)), while 51 patients did not (II – 1 (0.7%); ID – 33 (67.4%); DD – 17 (33.3%)). The polymorphic ACE gene D allele (rs1799752) was significantly associated with failure to achieve target BP on ACE inhibitor therapy (Fisher's exact test, $p < 0.001$; Cramér's $V = 0.82$). ROC analysis of the number of D alleles showed high discriminatory ability for predicting target BP failure (AUC=0.947; 95% CI: 0.899–0.996). Among confounders, excess salt intake was significantly associated with target BP failure ($p < 0.05$), whereas sex, age, type 2 diabetes mellitus, smoking, and overweight showed no significant association ($p > 0.05$).

CONCLUSIONS. Carriage of the ACE gene D allele (rs1799752) and excess salt intake were associated with an increased risk of failing to achieve target BP on ACE inhibitor therapy, while other confounders demonstrated

no clinically significant predictive role. Because of the small sample size and homogeneity, these findings should be considered preliminary and require confirmation in larger multicenter studies.

Keywords: arterial hypertension; blood pressure; genetic polymorphism; genotype; D allele; pharmacogenetics; pharmacogenetic testing; angiotensin-converting enzyme inhibitors; perindopril; lisinopril; enalapril; fosinopril; ramipril; pilot study

For citation: Komarova O.V., Kantemirova B.I., Romanova A.N., Gorshkov D.A. Effect of ACE gene D allele (rs1799752) on efficacy of angiotensin-converting enzyme inhibitors: A pilot study. *Safety and Risk of Pharmacotherapy*. 2026;14(2):225–236. <https://doi.org/10.30895/2312-7821-2026-14-2-225-236>

Funding. The study was performed without external funding.

Disclosure. The authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Артериальная гипертензия (АГ) является одним из основных неинфекционных мультифакториальных сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), приводящих к инвалидизации и преждевременной смертности трудоспособного населения. По данным Всемирной организации здравоохранения¹ от ССЗ в мире ежегодно умирает более 20 млн человек, что подтверждает необходимость разработки инновационных подходов к их лечению. Одним из таких подходов является активное внедрение в клиническую практику фармакогенетического тестирования, позволяющего не только прогнозировать эффективность медикаментозной терапии, но и определять предрасположенность пациентов к развитию ССЗ по их генотипу [1].

Полиморфизмы генов метаболизма липидов и ренин-ангиотензин-альдостероновой системы напрямую ассоциированы с предрасположенностью к развитию АГ [2], эссенциальной гипертензии [3–5], хронической болезни почек [6], ишемической болезни сердца [7] и ишемического инсульта [8]. К наиболее клинически значимым генам-кандидатам ренин-ангиотензин-альдостероновой системы относят ген ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) ACE (I/D (rs1799752)), однонуклеотидный полиморфизм которого ранее обозначали как rs4340, rs13447447 или rs4646994 [5]. Полиморфизм гена ACE (I/D (rs1799752)) у человека обусловлен наличием или отсутствием Alu-повтора в 16-м интроне, локализованном на длинном плече 17-й хромосомы в локусе 17q23. Данный полиморфизм формирует три генотипических варианта: II, ID, DD, которые, несмотря на интронную локализацию, ассоциированы с различными уровнями экспрессии гена и активности циркулиру-

ющего АПФ в крови [9]. Носительство аллеля D у здоровых людей ассоциировано с повышенным уровнем АПФ в сыворотке крови, тогда как носительство аллеля I – со сниженным [9, 10].

Полиморфизм ACE (I/D (rs1799752)) рассматривается не только как маркер генетической предрасположенности к ССЗ, но и как потенциальный фармакогенетический фактор. В сочетании с изменяемыми факторами образа жизни генетические полиморфизмы влияют на фармакологический ответ при терапии антигипертензивными препаратами, в частности иАПФ [11]. Согласно клиническим рекомендациям² к основным факторам, ассоциированным с недостаточным контролем АД и прогрессированием ССЗ, относят: избыточное потребление соли, курение, наличие сопутствующего сахарного диабета 2 типа (СД2), избыточную массу тела. Оценка указанных конфаундеров необходима для более корректной интерпретации потенциального вклада полиморфизма гена ACE (I/D (rs1799752)) в варибельность эффективности терапии иАПФ.

Цель работы – оценка влияния аллеля D гена ACE (I/D (rs1799752)) и сопутствующих конфаундеров (возраст, пол, курение, избыточная масса тела, избыточное потребление соли, СД2) на эффективность применения иАПФ у пациентов с артериальной гипертензией в рамках пилотного исследования для прогнозирования достижения целевого значения артериального давления.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Описание исследования. Проведено проспективное одноцентровое наблюдательное фармакогенетическое когортное исследование, направленное на выявление генетических предикторов ответа на терапию иАПФ. Отбор пациентов для участия в исследовании про-

¹ Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ). ВОЗ; 2021. [https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/cardiovascular-diseases-\(cvds\)](https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/cardiovascular-diseases-(cvds))

² Артериальная гипертензия у взрослых. Клинические рекомендации. Минздрав России; 2024.

водили на базе кардиологического отделения федерального государственного бюджетного учреждения «Федеральный центр сердечно-сосудистой хирургии» Министерства здравоохранения Российской Федерации (г. Астрахань) с февраля по май 2025 г. Критерии включения: возраст ≥ 18 лет; впервые установленный диагноз АГ в структуре ССЗ, сопровождающегося патологическим повышением АД; впервые назначенная длительная антигипертензивная терапия препаратами группы иАПФ. Критерии невключения: наличие в анамнезе длительного приема альтернативной антигипертензивной терапии, в том числе комбинированной с иАПФ (иАПФ + блокатор кальциевых каналов, иАПФ + диуретик); клинически значимые взаимодействия с другими лекарственными препаратами (нестероидные противовоспалительные средства, глюкокортикостероиды, симпатомиметики и/или деконгестанты, гормональные контрацептивы, препараты эритропоэтина), недостаток массы тела (ИМТ $<18,6$).

Исследование одобрено локальным этическим комитетом Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Астраханский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (протокол от 25.12.2024 № 11). Участие в исследовании носило добровольный информированный конфиденциальный характер.

Характеристика пациентов и схема антигипертензивной терапии. Из 118 отобранных пациентов обоего пола в исследование включены 90 человек, которые были согласны на проведение генотипирования для определения полиморфизма гена ACE (I/D (rs1799752)). Из них часть пациентов ($n=22$) имели в анамнезе сопутствующий СД2 и принимали метформин (1000 мг 1 раз/сут). Пациенты получали следующие иАПФ в максимальной суточной дозе: периндоприл (8 мг 1 раз/сут), лизиноприл (20 мг 2 раза/сут), эналаприл (20 мг 2 раза/сут), фозиноприл (20 мг 2 раза/сут), рамиприл (10 мг 1 раз/сут). Максимальная суточная доза была назначена пациентам по медицинским показаниям, учитывая их жалобы, возраст, отсутствие раннего комплексного медикаментозного лечения АГ. У всех пациентов отсутствовали нежелательные реакции, прямо и косвенно повышающие показатели АД.

Длительность терапии у всех пациентов составляла 4 нед., в течение которых еженедель-

но проводили повторные осмотры и контроль АД в лечебно-профилактическом учреждении (ЛПУ) с фиксацией значений АД в амбулаторной карте пациентов. Измерение АД в ЛПУ проводил медицинский персонал с помощью механического тонометра B. Well MED-61 (№ РД-62688/24203 от 07.05.2024). Ежедневный контроль АД пациенты проводили самостоятельно при помощи автоматических тонометров разных производителей. Самостоятельные измерения АД, проводимые пациентами вне ЛПУ, в исследовании не учитывали. Согласно клиническим рекомендациям³ при измерении АД у взрослых пациентов в ЛПУ референсным значением достижения целевых показателей считали АД $<140/90$ мм рт. ст., а недостижение целевых показателей при АД $\geq 140/90$ мм рт. ст.

Генотипирование полиморфизма ACE I/D проводили методом аллель-специфичной полимеразной цепной реакции (ПЦР) в режиме реального времени (Real-Time PCR) с дополнительной амплификацией на приборе CFX96 Touch Real-Time PCR Detection System (Bio-Rad Laboratories, Inc., США). Материалом для исследования служило 3–5 мл венозной крови, отобранной с помощью вакуумной системы VACUETTE® (Greiner Bio-One, Австрия) в пробирки с ЭДТА (этилендиаминтетраацетат). Забор крови проводил медицинский работник в условиях ЛПУ в рамках основного забора крови для определения клинических и биохимических показателей. Для выделения ДНК использовали набор реагентов «М-Сорб-Кровь» (на магнитных частицах) (кат. № HG-502-100). Для определения полиморфизмов в гене ACE использовали набор реагентов «Alu I/D гена ACE (rs4646994)» (кат. № NP-519-100). В результате исследования пациенты были распределены на три группы в зависимости от генотипа: дикий генотип (II), гетерозиготный (ID) и гомозиготный (DD) полиморфные генотипы.

Оценка влияния других факторов. В рамках анализа взаимосвязи между факторами риска ССЗ и эффективностью терапии иАПФ оценивали влияние на результаты исследования основных факторов риска⁴: возраст (≥ 55 лет у мужчин, ≥ 65 лет у женщин), пол (мужчины > женщины), курение, избыточная масса тела (индекс массы тела (ИМТ) $>24,9$), избыточное потребление соли (>5 г/сут), наличие сопутствующего СД2. Дополнительно оценивали влияние полиморфного аллеля D гена ACE (I/D (rs1799752)). Избыточную

³ Артериальная гипертензия у взрослых. Клинические рекомендации. Минздрав России; 2024.

⁴ Там же.

массу тела определяли по ИМТ ($>24,9$ – избыточная масса тела; $<24,9$ – нормальное телосложение) согласно классификации Всемирной организации здравоохранения.

Статистический анализ. Данные были разделены на два типа: категориальные, свидетельствующие об исходе терапии, наличии/отсутствии заболеваний, а также количественные: возраст, ИМТ, значения систолического артериального давления (САД) и диастолического артериального давления (ДАД). Для выбора наиболее эффективного метода сравнения групп пациентов согласно их генотипу количественные переменные были проверены на нормальность распределения в выборке. Полученный тип распределения определил выбор параметрических методов анализа для выявления взаимосвязи между возрастом пациентов и достижением целевых значений АД. Тест Ливиня позволил выявить статистически значимые различия изучаемых дисперсий ($p < 0,05$), что потребовало проведения расчета t -критерия Стьюдента для оценки возраста ($p = 0,278$), САД ($p = 0,38$), ДАД ($p = 0,84$) и использования дополнительной модификации Уэлча в расчете ИМТ ($p = 0,019$). Корректность распределения генотипов оценивали путем проверки соответствия наблюдаемых частот по уравнению Харди–Вайнберга с учетом поправки на малую выборку пациентов ($n = 90$).

Взаимосвязь категориальных переменных рассчитывали при помощи оценки точного критерия Фишера (95% доверительный интервал (ДИ)). Силу взаимосвязи изучаемых показателей анализировали при помощи оценки V Крамера. В рамках исследования проведен ROC-анализ, определяющий вероятность недостижения пациентами целевых значений АД при наличии полиморфного аллеля D в генотипе. Данные по представленным генотипам (II, ID, DD) имели дискретный характер: 0 – отсутствие аллеля D (генотип II); 1 – наличие одного аллеля D (генотип ID); 2 – наличие двух аллелей D (генотип DD), и их относили к количественным переменным.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Пациенты, принявшие участие в исследовании, в большинстве случаев входили в категорию пожилых ($65,8 \pm 10,1$ года, 95% ДИ: 63,6–67,9) и были преимущественно мужского пола (65,6%, 59 из 90 пациентов). ИМТ участников исследования составил $30,2 \pm 5,8$ (95% ДИ: 28,9–31,4). Распределение генотипов пациентов в исследуемой выборке соответствовало ожидаемым частотам

по уравнению Харди–Вайнберга ($p > 0,05$) с учетом поправки на малую выборку ($n = 90$). В *таблице 1* представлена общая характеристика пациентов, принявших участие в исследовании.

Распределение показателей возраста, ИМТ, САД, ДАД пациентов, полученных из амбулаторных карт, соответствовало критериям нормальности (*табл. 2*), поэтому для дальнейшего изучения взаимосвязи показателей использовали методы параметрической статистики (t -критерий Стьюдента с учетом модификации Уэлча). Выбор метода для анализа об основывали результатами теста Ливиня для возраста ($p = 0,278$), САД ($p = 0,36$), ДАД ($p = 0,84$) и ИМТ ($p = 0,019$) пациентов. При $p < 0,05$ различия дисперсий были статистически значимыми, поэтому их равенство не предполагали и проводили дополнительную корректировку, учтенную модификацией Уэлча.

После проведения терапии иАПФ 39 пациентов достигли целевых значений АД (II – 34 (87,2%); ID – 5 (12,8%); DD – 0 (0%)), 51 пациент не достиг (II – 1 (0,7%); ID – 33 (67,4%); DD – 17 (33,3%)).

Прогностическую значимость полиморфизма ACE (rs1799752) в отношении недостижения целевых значений АД оценивали методом ROC-анализа (*рис. 1*), используя в качестве тестовой переменной число аллелей D (0 – II, 1 – ID, 2 – DD).

Площадь под ROC-кривой составила 0,947 с 95% ДИ: 0,899–0,996; $p < 0,001$. Оптимальное пороговое значение (cut-off) для числа аллелей D составило 0,5 (генотипы ID+DD), при котором чувствительность прогнозирования недостижения целевого АД была 98,0%, специфичность – 87,2%. При более жестком пороге (только генотип DD) наблюдали максимальную специфичность (100%) при снижении чувствительности до 33,3%.

Средний возраст пациентов, не достигших целевых значений АД ($n = 51$), составил $65,1 \pm 9,2$ года (95% ДИ: 62,5–67,6), достигших целевых значений АД ($n = 39$) – $66,7 \pm 11,1$ года (95% ДИ: 63,2–70,1). Ассоциации между возрастом исследуемых пациентов и частотой достижения целевых значений АД после приема иАПФ выявлено не было ($p > 0,05$). Анализ ИМТ не выявил взаимосвязи между показателем и частотой достижения пациентами целевых значений АД ($p > 0,05$). Показатели ИМТ пациентов, достигших целевых значений АД ($30,6 \pm 6,7$; 95% ДИ: 28,5–32,7), и пациентов, их не достигших ($29,8 \pm 5,07$; 95% ДИ: 28,4–31,2), были сходными.

Для анализа номинальных переменных (пол, курение, избыточная масса тела, нормальное/избыточное потребление соли, наличие/отсутствие

Таблица 1. Общая характеристика пациентов, принявших участие в исследовании

Table 1. General characteristics of the patients included in the study

Параметр <i>Parameter</i>	Показатель <i>Parameter value</i>		p-value
	Мужчины <i>Men (n=59)</i>	Женщины <i>Women (n=31)</i>	
Генетические показатели / <i>Genetic indicators</i>			
II, n=35 (38,9%)	23	12	0,881
ID, n=38 (42,3%)	24	14	
DD, n=17 (18,8%)	12	5	
I, n=108 (59,4%)	70	38	
D, n=72 (40,6%)	48	24	
DD+ID, n=55 (61,1%)	36	19	
Клинические показатели / <i>Clinical indicators</i>			
Возраст, лет (M±SD) <i>Age, years (M±SD)</i>	63,8±10,4 95% ДИ/СІ: 61,2–66,6	69,6±8,3 95% ДИ/СІ: 66,4–72,7	0,009*
Систолическое артериальное давление после иАПФ, мм. рт. ст. (M±SD) <i>Systolic blood pressure after ACE inhibitors, mm Hg (M±SD)</i>	147,1±20,8 95% ДИ/СІ: 141,8–152,4	145,5 ±19,4 95% ДИ/СІ: 138,7–152,3	0,71
Диастолическое артериальное давление после иАПФ, мм. рт. ст. (M±SD) <i>Diastolic blood pressure after ACE inhibitors, mm Hg (M±SD)</i>	84,6±5,5 95% ДИ/СІ: 83,2–86,0	86,1±5,4 95% ДИ/СІ: 84,2–88,0	0,22
Сахарный диабет 2 типа, n (%) <i>Type 2 diabetes mellitus, n (%)</i>	15 (68,2%)	7 (31,8%)	0,80
Курение, n (%) <i>Smoking, n (%)</i>	29 (96,7%)	1 (3,3%)	<0,001*
ИМТ (M±SD) <i>BMI (M±SD)</i>	29,4±5,1 95% ДИ/СІ: 28,1–30,7	31,8±6,8 95% ДИ/СІ: 29,2–34,3	0,045*
Потребление соли (>5 г/сут), n (%) <i>Salt intake (>5 g/day), n (%)</i>	23 (63,9%)	13 (36,1%)	0,82
Избыточная масса тела (ИМТ>24,9), n (%) <i>Overweight (BMI>24.9), n (%)</i>	49 (65,3%)	26 (34,7%)	0,92

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

Примечание. M – среднее; SD – стандартное отклонение; иАПФ – ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента; ИМТ – индекс массы тела; II – гомозиготный дикий (здоровый) генотип; ID – гетерозиготный генотип; DD – гомозиготный генотип по полиморфному аллелю D; I – суммарное количество аллелей I; D – суммарное количество полиморфных аллелей D; DD+ID – носители полиморфного аллеля D.

* Различия статистически значимы (p<0,05).

Note. M, mean; SD, standard deviation; ACE inhibitors, angiotensin-converting enzyme inhibitors; BMI, body mass index; II, number of patients with the wild-type genotype; ID, number of patients with the heterozygous genotype; DD, number of patients with the homozygous genotype for the polymorphic D allele; I, total number of I alleles in the study cohort; D, total number of polymorphic D alleles in the study cohort; DD+ID, number of patients carrying the polymorphic D allele.

* Statistically significant (p<0.05).

СД2, полиморфный аллель D) относительно достижения/недостижения целевых значений АД использовали точный критерий Фишера (табл. 3).

В исследуемой когорте пол пациентов, статус курения, избыточная масса тела и наличие СД2 не имели статистически значимого влияния на частоту достижения пациентами целевых значений АД после применения иАПФ (p>0,05 для всех сравнений). Расчет V Крамера для этих переменных показал незначительную

и слабую связь с исходом лечения, что позволило рассматривать представленные конфаундеры как возможные сопутствующие факторы, но не как определяющие детерминанты эффективности терапии иАПФ в рамках данной выборки (n=90). Для избыточного потребления соли (>5 г/сут) и наличия полиморфного аллеля D гена ACE выявлена статистически значимая связь с недостижением целевых значений АД (p<0,05 и p<0,001 соответственно). Величина V Крамера (проанализированная согласно рекомендациям

Таблица 2. Результаты проверки на нормальность распределения исследуемых показателей у пациентов, генотипированных по ACE (rs1799752)

Table 2. Results of normality testing for the studied parameters in patients genotyped for ACE (rs1799752)

Параметр <i>Parameter</i>	Критерии нормальности распределения <i>Normality criteria</i>				Вывод о распределении <i>Distribution conclusion</i>
	Критерий Колмогорова–Смирнова <i>Kolmogorov–Smirnov test (n>50)</i>	Асимметрия <i>Skewness (n<200)</i>	Экссесс <i>Kurtosis (n<200)</i>	Анализ гистограммы <i>Histogram analysis</i>	
Возраст <i>Age</i>	0,11*	$Z= -0,80 <1,96^*$	$Z=0,26<1,96^*$	Один холм с симметричными склонами, график «колоколообразной» формы <i>Unimodal, symmetric, bell-shaped histogram</i>	Распределение нормальное <i>Normal distribution</i>
Индекс массы тела <i>Body mass index</i>	0,20*	$Z=2,28>1,96$	$Z= -0,48 <1,96^*$		
Систолическое артериальное давление <i>Systolic blood pressure</i>	0,15*	$Z= -0,13 <1,96^*$	$Z= -2,58 >1,96$		
Диастолическое артериальное давление <i>Diastolic blood pressure</i>	0,24*	$Z=0,46<1,96^*$	$Z= -2,18 >1,96$		

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

* Параметр отвечает критериям нормальности распределения.

* The parameter meets the normality criteria.

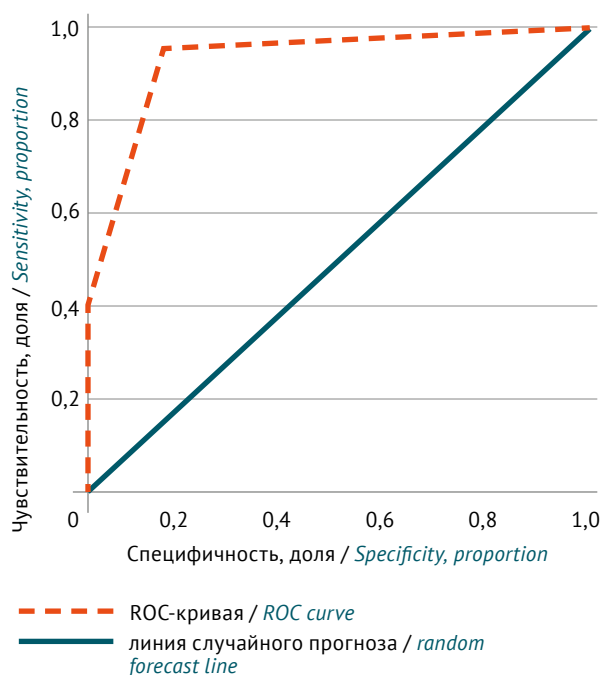


Рисунок 1. ROC-кривая оценки прогностической значимости количества полиморфных аллелей D в генотипе ACE при прогнозировании неэффективности снижения артериального давления ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента

Figure 1. ROC curve for assessing the predictive significance of the number of polymorphic D alleles in the ACE genotype for nonresponse to angiotensin-converting enzyme inhibitor therapy in lowering blood pressure

L.M. Rea и R.A. Parker⁵) указывает на заметную, хотя и не сильную, ассоциацию.

ОБСУЖДЕНИЕ

В исследуемой когорте пациентов с АГ, находящихся на амбулаторном лечении, носительство аллеля D гена ACE (rs1799752) было ассоциировано с повышенной вероятностью недостижения целевого АД (ОШ=10,7; 95% ДИ: 4,6–24,7; $p<0,001$). Биологической основой выявленной ассоциации может быть связь генотипа DD с повышенной экспрессией и активностью АПФ [9, 10], что, вероятно, требует более полной блокады ренин-ангиотензин-альдостероновой системы для достижения антигипертензивного эффекта. Полученные данные согласуются с результатами фармакогенетических исследований, в которых показано, что делеция гена ACE может модифицировать ответ на терапию иАПФ [12–14], а также с выводами систематического обзора [15], где отмечена потенциальная связь ACE I/D с вариабельностью ответа на применение иАПФ.

В исследовании F. Heidari и соавт. (2015) на фоне 24-недельной терапии иАПФ было отмечено выраженное снижение САД (II – $3,0\pm 0,2$ мм рт. ст., ID – $4,1\pm 3,3$ мм рт. ст., DD – $18,5\pm 8,1$ мм рт. ст., $p=0,0001$) и ДАД (II – $0,11\pm 6,1$ мм рт. ст., ID – $9,1\pm 3,5$ мм рт. ст., DD – $15,29\pm 7,1$ мм рт. ст., $p=0,0001$) у пациентов

⁵ Rea LM, Parker RA. Designing and conducting survey research: a comprehensive guide. San Francisco: Jossey-Bass; 1992.

Таблица 3. Ассоциация потенциальных конфаундеров с достижением целевых значений артериального давления у пациентов после применения ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ), оценка с использованием точного критерия Фишера

Table 3. Association of potential confounders with achievement of target blood pressure after treatment with angiotensin-converting enzyme inhibitors (ACE inhibitors), assessed by Fisher's exact test

Конфаундеры <i>Confounders</i>	Оценка связи V Крамера <i>Evaluation of Cramer's V association</i>	Пациенты после терапии иАПФ, чел. <i>Patients treated with ACE inhibitor, n</i>		Точный критерий Фишера <i>Fisher's exact test</i>
		Артериальное давление ≥140/90 мм рт. ст. <i>Blood pressure ≥140/90 mm Hg n=51</i>	Артериальное давление <140/90 мм рт. ст. <i>Blood pressure <140/90 mm Hg n=39</i>	
Женщины (n=31) <i>Women (n=31)</i>	0,02	18	13	0,85
Мужчины (n=59) <i>Men (n=59)</i>		33	26	
Курение (n=30) <i>Smoking (n=30)</i>	0,048	16	14	0,66
Избыточная масса тела (индекс массы тела >24,9) (n=75) <i>Overweight (body mass index >24.9) (n=75)</i>	0,03	42	33	0,77
Избыточное потребление соли (>5 г/сут) (n=36) <i>Excessive salt intake (>5 g/day) (n=36)</i>	0,26	26	10	0,018*
Сахарный диабет 2 типа (n=22) <i>Type 2 diabetes mellitus (n=22)</i>	0,08	14	8	0,47
Полиморфный аллель D (n=55) <i>Polymorphic D allele (n=55)</i>	0,86	50	5	<0,001*

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

Примечание. * Различия статистически значимы (p<0,05).

Note. * Statistically significant (p<0.05).

с генотипом DD [14]. Данные популяционного исследования свидетельствуют о том, что наличие полиморфного генотипа DD ассоциировано с более выраженным ответом на терапию иАПФ и подтверждаются выводами систематического обзора [15]. В обзоре 25 исследований (2013–2023 гг.) [12] показано, что у пациентов с генотипом DD наиболее часто отмечали снижение эффективности терапии иАПФ в отличие от пациентов с генотипом II и ID. Результаты проспективного клинического исследования [13] показали, что при наличии полиморфного аллеля D в генотипе повышенная доза иАПФ позволяет нивелировать риски смертности и трансплантации сердца у пациентов с систолической дисфункцией сердца. Авторы отмечают, что при приеме низких доз иАПФ шансы выживаемости пациентов уменьшались в зависимости от количества полиморфных аллелей D (через 1 год – II→ID→DD: 86%→77%→71%; через 2 года: II→ID→DD: 79%→66%→59%, p=0,032).

По данным ряда исследований, частоты генотипов полиморфизма ACE I/D (rs1799752) значимо различаются между этническими группами в Российской Федерации [16]. Доля аллеля D у русских составляет 50–60%, тогда как у бурятов 38%, якутов 46,9%, шорцев 33% (ниже, что ближе к азиатскому типу) [17–19], что следует учитывать при терапии иАПФ.

Неоднородность данных (различия в частотах аллелей, клинической структуре выборок и популяционно-специфичных факторах среды) и отсутствие единой методологии оценки терапии иАПФ затрудняют интерпретацию и указывают на необходимость дальнейшего фармакогенетического изучения эффективности иАПФ [20].

ROC-анализ показал потенциальную прогностическую значимость числа полиморфных аллелей D при оценке вероятности недостижения целевых значений АД. Переменная «число аллелей D» имеет дискретный характер (три уровня). Также следует учитывать небольшое количество участников исследования (n=90), вместе это мо-

жет приводить к завышенной оценке площади под ROC-кривой и широкому 95% ДИ. В связи с этим полученные показатели AUC, чувствительности и специфичности требуют подтверждения на более крупных и разнородных выборках пациентов. Международная база данных фармакогенетических исследований ClinPGx⁶ относит полиморфизм (rs1799752) к уровню доказательности 2А и 3 (от умеренной подтвержденной до ограниченной/предварительной ассоциации «ген-препарат»), что свидетельствует о необходимости проведения проспективных многоцентровых фармакогенетических исследований.

В исследуемой выборке пациентов единственным модифицируемым фактором риска, показавшим значимую связь с эффективностью терапии иАПФ, оказалось избыточное потребление соли. Высокое потребление соли может снижать эффективность иАПФ за счет увеличения объема циркулирующей крови и сердечного выброса; смещения баланса натрий-зависимых механизмов регуляции АД в сторону сохранения гипертензии, а также активации альтернативных прессорных путей, включая симпатoadrenalовую систему и эндотелиальные механизмы [21, 22]. Обнаруженная в исследовании умеренная сила связи (*V* Крамера 0,26) свидетельствует о том, что влияние соли клинически значимо, но не является единственным фактором, определяющим эффективность лечения.

Не было выявлено статистически значимой ассоциации между частотой достижения целевых значений АД на фоне 4-недельного приема иАПФ и такими факторами риска, как возраст, пол пациентов, курение, избыточная масса тела и наличие СД2. Полученные результаты во многом противоречат данным ранее опубликованных исследований, в которых данные параметры рассматривались как значимые предикторы ответа на антигипертензивную терапию. Так, в исследовании G. Тосси и соавт. (2020), проведенном в условиях реальной клинической практики, пациенты, получавшие антигипертензивную монотерапию иАПФ, редко (12,7%) достигали целевых значений АД [23]. При этом добавление других классов антигипертензивных средств к терапии статистически значимо увеличивало шансы достижения целевого значения АД (18,2% при двойной комбинации, т.е. применении двух антигипертензивных препаратов разных классов; 22,2% при тройной комбинации). В исследованиях А. Kiselev и соавт. [24] и В. Hitij и соавт.

[25] показана связь возраста, пола и избыточной массы тела с более низкой частотой контроля АД. Следует отметить, что в большинстве исследований анализировались более длительные и комбинированные схемы антигипертензивной терапии, а также более клинически разнородные выборки пациентов, чем в данном исследовании, что ограничивает прямое сопоставление результатов.

В настоящем исследовании наличие СД2 не было ассоциировано с частотой достижения целевых значений АД на фоне терапии иАПФ. Полученные результаты следует интерпретировать с учетом особенностей исследуемой выборки. У пациентов с СД2 иАПФ являются препаратами выбора благодаря нефро- и кардиопротективным эффектам блокады ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, при этом часть пациентов (*n*=22) дополнительно получала терапию метформином, способную косвенно влиять на сосудистые и метаболические параметры [26]. Ограниченная продолжительность наблюдения, отсутствие длительного предшествующего антигипертензивного лечения и сопутствующих осложнений СД2 могли снижать выраженность различий между исследуемыми группами и, как следствие, привести к отсутствию связи с недостижением целевого АД.

Полученные данные требуют многоцентровой проверки перед имплементацией на группы пациентов с ССЗ. Проведенные в разных странах исследования свидетельствуют о разнородности данных.

Ограничения исследования

Исследование проведено в формате нерандомизированного пилотного проекта без группы сравнения, что ограничивает возможность полного контроля систематических ошибок. В связи с небольшим объемом выборки (*n*=90) результаты представлены в абсолютных числах, процентное соотношение рассчитано не было. К дополнительному ограничению следует отнести объединение в одну аналитическую группу пациентов, принимающих разные препараты группы иАПФ, фармакокинетические и фармакодинамические особенности которых могут по-разному влиять на выраженность антигипертензивного эффекта. Оценка достижения целевых значений АД основана на данных амбулаторных измерений, зафиксированных в ЛПУ, при этом не учитывали данные самостоятельно-

⁶ <https://www.clinpgx.org/>

го мониторинга, проведенного пациентами вне медицинской организации, что могло повлиять на точность оценки исхода. Длительность наблюдения составила 4 недели, что позволяет судить преимущественно о начальном гипотензивном эффекте, но является недостаточным для оценки устойчивости контроля АД и долгосрочной эффективности терапии.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В проведенном пилотном исследовании недостижение целевых значений АД ($p < 0,001$) на фоне 4-недельной терапии иАПФ у пациентов с диагностированной впервые АГ было статистически значимо связано с носительством аллеля D гена ACE (I/D, rs1799752). Результаты ROC-анализа показали потенциальную прогностическую значимость увеличения количества аллелей D в отношении недостижения целевого АД в исследуемой выборке, однако полученные результаты следует интерпретировать с осторожностью, учитывая пилотный характер исследования и ограниченный объем выборки пациентов.

Среди проанализированных сопутствующих факторов значимая ассоциация с недостижени-

ем целевых значений АД выявлена для избыточного потребления соли (>5 г/сут). Пол, курение, избыточная масса тела и наличие СД2 в рамках данного пилотного исследования не показали статистически значимой связи ($p < 0,05$) с эффективностью терапии иАПФ, что может быть обусловлено ограниченным объемом выборки и ее однородностью.

Результаты исследования позволяют рассматривать полиморфизм гена ACE (I/D, rs1799752) в качестве потенциального дополнительного маркера недостаточного ответа на терапию иАПФ в сочетании с оценкой модифицируемых факторов риска. Отсутствие валидированных механизмов титрования дозы и выбора альтернативного препарата на основе генотипа не позволяет в настоящее время рекомендовать его для рутинной клинической практики. Полученные данные следует рассматривать как предварительные. Для подтверждения выявленных ассоциаций и уточнения прогностической ценности аллеля D необходимы более крупные многоцентровые исследования с включением разнородных групп пациентов и стандартизованными критериями оценки ответа на терапию иАПФ.

Литература / References

1. Kohli S, Kumar R, Gupta M, et al. Impact of interactions between risk alleles on clinical endpoints in hypertension. *Heart Asia*. 2016;8(1):83–9. <https://doi.org/10.1136/heartasia-2016-010723>
2. Krishnan R, Sekhar P, Srinivasan AR, et al. Association of angiotensin converting enzyme gene insertion/deletion polymorphism with essential hypertension in south Indian population. *Genes Dis*. 2016;3(2):159–63. <https://doi.org/10.1016/j.gendis.2016.03.001>
3. Patel DD, Parchwani DN, Dikshit N, Parchwani T. Analysis of the pattern, alliance and risk of rs1799752 (ACE I/D polymorphism) with essential hypertension. *Indian J Clin Biochem*. 2022;37(1):18–28. <https://doi.org/10.1007/s12291-020-00927-0>
4. Dhanachandra Singh K, Raman KV, Devi TR, et al. Gender specific association of RAS gene polymorphism with essential hypertension: A case-control study. *Biomed Res Int*. 2014;2014:538053. <https://doi.org/10.1155/2014/538053>
5. Smallwood A, Akam E, Hunter DJ, et al. Association between ACE (I/D) polymorphism and essential hypertension (EH): An updated systematic review and meta-analysis. *Int J Environ Res Public Health*. 2026;23(3):397. <https://doi.org/10.3390/ijerph23030397>
6. Shanmuganathan R, Kumaresan R, Giri P. Prevalence of angiotensin converting enzyme (ACE) gene insertion/deletion polymorphism in South Indian population with hypertension and chronic kidney disease. *J Postgrad Med*. 2015;61(4):230–4. <https://doi.org/10.4103/0022-3859.166510>
7. Yousif A, Ahmed E, Shafik NM, et al. Clinical utility of amplification refractory mutation system-based PCR and mutation-specific PCR for precise and rapid genotyping of angiotensin-converting enzyme 1 (ACE1-rs4646996 D>I) and angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2-rs4240157T>C) gene variations in coronary artery disease and their strong association with its disease susceptibility and progression. *Diagnostics (Basel)*. 2022;12(6):1321. <https://doi.org/10.3390/diagnostics12061321>
8. Melake, A, Berhane, N. Angiotensin-converting enzyme gene insertion/deletion polymorphism and risk of ischemic stroke complication among patients with hypertension in the Ethiopian population. *Frontiers Neurol*. 2023;14:1093993. <https://doi.org/10.3389/fneur.2023.1093993>
9. Gard PR. Implications of the angiotensin converting enzyme gene insertion/deletion polymorphism in health and disease: A snapshot review. *Int J Mol Epidemiol Genet*. 2010;1(2):145–57. PMID: 21537387
10. Kutumova E, Kovaleva A, Sharipov R, et al. Mathematical modelling of the influence of ACE I/D polymorphism on blood pressure and antihypertensive therapy. *Heliyon*. 2024;10(9):e29988. <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2024.e29988>
11. Petkeviciene J, Klumbiene J, Kriaucioniene V, et al. Physical, behavioural and genetic predictors of adult hypertension: the findings of the Kaunas Cardiovascular Risk Cohort study. *PLoS One*. 2014;9(10):e109974. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0109974>
12. Handani DAS, Ikawati Z, Hermawan A. The role of angiotensin I-converting enzyme (ACE) insertion/deletion gene polymorphism in hypertension and ACE inhibitor therapy: A narrative review. *IJPTher*. 2023;4(3). <https://doi.org/10.22146/ijpther.8281>
13. McNamara D, Holubkov R, Postava L, et al. Pharmacogenetic interactions between angiotensin-converting enzyme inhibitor therapy and the angiotensin-converting enzyme deletion polymorphism in patients with congestive heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 2004;44(10):2019–26. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2004.08.048>
14. Heidari F, Vasudevan R, Ali S, et al. Association of insertion/deletion polymorphism of angiotensin-converting enzyme gene among Malay male hypertensive subjects in response to ACE inhibitors. *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst*. 2015;16(4):872–9. <https://doi.org/10.1177/1470320314538878>
15. Scharplatz M, Puhan M, Steurer J, et al. Does the Angiotensin-converting enzyme (ACE) gene insertion/deletion polymorphism mod-

- ify the response to ACE inhibitor therapy? – A systematic review. *Curr Control Trials Cardiovasc Med.* 2005;6(1):16. <https://doi.org/10.1186/1468-6708-6-16>
16. Тимашева ЯР, Герасимова КА, Туктарова ИА и др. Полигенный анализ наследственной предрасположенности к эссенциальной гипертензии. *Артериальная гипертензия.* 2022;28(1):33–45. Timasheva YR, Gerasimova KA, Tuktarova IA, et al. Polygenic analysis of genetic susceptibility to essential hypertension. *Arterial Hypertension.* 2022;28(1):33–45 (In Russ.). <https://doi.org/10.18705/1607-419X-2022-28-1-33-45>
 17. Хитринская ИЮ, Степанов ВА, Пузырев ВП. Анализ Alu-полиморфизма в бурятских популяциях. *Генетика.* 2001;37(11):1553–8. Khitrinskaya IYu, Stepanov VA, Puzyrev VP. Analysis of the Alu polymorphism in the Buryat populations. *Russ J Genet.* 2001;37(11):1306–11 (In Russ.). <https://doi.org/10.1023/A:1012517427627>
 18. Mulerova T, Uchasova E, Ogarkov M, et al. Genetic forms and pathophysiology of essential arterial hypertension in minor indigenous peoples of Russia. *BMC Cardiovasc Disord.* 2020;20(1):169. <https://doi.org/10.1186/s12872-020-01464-7>
 19. Soloveva DS, Balanovskaia EV, Kuznetsova MA, et al. The Russian gene pool: The gene geography of Alu-insertions (ACE, APOA1, B65, PV92 TRA25). *Mol Biol (Mosk).* 2010;44(3):447–55. <https://doi.org/10.1134/S0026893310030064>
 20. Schelleman H, Stricker BH, De Boer A, et al. Drug-gene interactions between genetic polymorphisms and antihypertensive therapy. *Drugs.* 2004;64(16):1801–16. <https://doi.org/10.2165/00003495-200464160-00006>
 21. Grillo A, Salvi L, Coruzzi P, et al. Sodium intake and hypertension. *Nutrients.* 2019;11(9):1970. <https://doi.org/10.3390/nu11091970>
 22. Elijovich F, Weinberger MH, Anderson CA, et al. Salt sensitivity of blood pressure: A scientific statement from the American heart association. *Hypertension.* 2016;68(3):e7–e46. <https://doi.org/10.1161/HYP.0000000000000047>
 23. Tocci G, Presta V, Citoni B, et al. Blood pressure target achievement under monotherapy: A real-life appraisal. *High Blood Pressure & Cardiovascular Prevention.* 2020;27:587–96. <https://doi.org/10.1007/s40292-020-00420-y>
 24. Kiselev A, Posnenkova O, Belova O, et al. Impact of Clinical factors on the achievement of target blood pressure in hypertensive patients from Ivanovo region of Russia. *High Blood Pressure & Cardiovascular Prevention.* 2017;24:425–35. <https://doi.org/10.1007/s40292-017-0227-y>
 25. Hitij B, Gaciong Z, Simić D, et al. Differences in sex and age response to single pill combination based antihypertensive therapy reflecting in blood pressure and arterial stiffness. *Journal of Hypertension.* 2024;43:387–96. <https://doi.org/10.1097/hjh.0000000000003901>
 26. Sanchez-Rangel E, Inzucchi SE. Metformin: clinical use in type 2 diabetes. *Diabetologia.* 2017;60(9):1586–93. <https://doi.org/10.1007/s00125-017-4336-x>

Вклад авторов. Все авторы подтверждают соответствие своего авторства критериям ICMJE. Наибольший вклад распределен следующим образом: *Комарова О.В.* – концепция исследования, написание текста рукописи, формулировка выводов; *Кантемирова Б.И.* – формулировка выводов, утверждение окончательного варианта рукописи для публикации; *Романова А.Н.* – написание текста рукописи; *Горшков Д.А.* – сбор и анализ данных литературы.

Соответствие принципам этики. Проведение исследования было одобрено на заседании локального комитета по этике федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Астраханский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (протокол от 25.12.2024 № 11).

Использование генеративного искусственного интеллекта. Авторы заявляют, что не использовали генеративный ИИ при подготовке рукописи.

Author contributions. All authors confirm that they meet the ICMJE criteria for authorship. The most significant contributions were as follows. *Olga V. Komarova* conceptualized the study, drafted the manuscript, and formulated the conclusions. *Bela I. Kantemirova* formulated the conclusions and approved the final version of the manuscript for publication. *Alexandra N. Romanova* drafted the manuscript. *Dmitriy A. Gorshkov* collected and analyzed literature data.

Ethics approval. The study was approved by the local ethics committee of the Astrakhan State Medical University (meeting minutes No. 11 dated December 25, 2024).

Use of generative artificial intelligence. The authors declare that no generative AI was used in preparing this manuscript.

ОБ АВТОРАХ / AUTHORS

Комарова Ольга Владимировна / Olga V. Komarova

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7011-0932>

Кантемирова Бэла Исмаиловна, д-р мед. наук, профессор / **Bela I. Kantemirova**, Dr. Sci. (Med.), Professor

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3278-2556>

Романова Александра Николаевна / Alexandra N. Romanova

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6564-3408>

Горшков Дмитрий Александрович, канд. мед. наук, доцент / **Dmitriy A. Gorshkov**, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor

ORCID: <https://orcid.org/0009-0009-6263-4467>

Поступила 04.12.2025

После доработки 17.04.2026

Принята к публикации 09.06.2026

Received December 4, 2025

Revised April 17, 2026

Accepted June 9, 2026



2025

РУКОВОДСТВО по экспертизе лекарственных средств в 3 томах



Руководство подготовлено на основе национального законодательства в сфере обращения лекарственных средств, нормативных правовых актов Евразийского экономического союза и правил Европейского агентства по лекарственным средствам.



Том 1. Экспертиза отдельных групп лекарственных средств

Том 2. Экспертиза биологических лекарственных препаратов

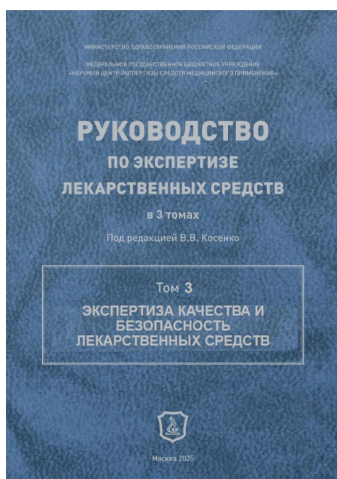
Том 3. Экспертиза качества и безопасность лекарственных средств



Адресовано исследователям, занимающимся разработкой новых лекарственных препаратов, а также специалистам, осуществляющим экспертизу регистрационных досье.



Включение данного руководства в нормативную базу ЕАЭС создаст предпосылки для вывода российских препаратов на европейский рынок.



Подробнее
о приобретении
изданий на сайте
www.regmed.ru
(вкладка «Издания»)



Экспертиза качества и безопасности
лекарственных средств

Доклинические и клинические исследования

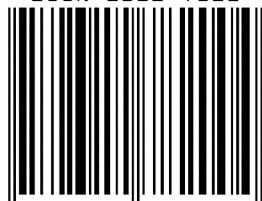
Разработка лекарственных препаратов





БЕЗОПАСНОСТЬ И РИСК ФАРМАКОТЕРАПИИ

ISSN 2312-7821



9 772312 782004