

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

БЕЗОПАСНОСТЬ И РИСК ФАРМАКОТЕРАПИИ

Safety and Risk of Pharmacotherapy

www.risksafety.ru



ГЛАВНАЯ ТЕМА

Современные подходы к фармакотерапии инкретиномиметиками:
сравнительная эффективность и безопасность



ТОМ
VOL. 14

№
NO. 3

2026



Уважаемые коллеги!

Ожирение перестало быть исключительно эстетической проблемой. Сегодня это хроническое метаболическое заболевание, признанное ВОЗ неинфекционной пандемией XXI века, которое тесно связано с развитием сахарного диабета 2 типа, сердечно-сосудистых заболеваний, онкологической патологии и характеризуется значительным снижением качества и продолжительности жизни.

По данным ВОЗ, в 2022 г. избыточный вес имели 43% взрослых в мире (2,5 млрд человек), из них 890 млн страдали ожирением. По прогнозам Всемирной федерации ожирения, к 2035 г. уже более 4 млрд жителей планеты будут иметь избыточный вес.

В Российской Федерации ситуация также остается тревожной: по итогам 2025 г. ожирение было диагностировано у 36 млн россиян. Согласно прогнозам к 2050 г. более 70% населения России будут иметь избыточный вес.

Долгие годы арсенал средств для медикаментозной коррекции ожирения оставался крайне ограниченным, а их эффективность и безопасность зачастую оставляли желать лучшего. Ситуация кардинально изменилась с появлением

нового класса препаратов — инкретиномиметиков. Эти лекарственные средства, изначально разработанные для лечения сахарного диабета 2 типа, продемонстрировали беспрецедентную эффективность в снижении массы тела, что открыло новую эру в фармакотерапии ожирения. Однако, как и любой прорыв в медицине, широкое внедрение инкретиномиметиков в клиническую практику сопровождается не только воодушевляющими успехами, но и серьезными вопросами, требующими всестороннего анализа.

Именно баланс между эффективностью и безопасностью этого класса препаратов стал центральной темой данного выпуска журнала. Инкретиномиметики, в том числе агонисты рецепторов глюкагоноподобного пептида-1 (ГПП-1) и двойные агонисты рецепторов глюкозозависимого инсулилотропного пептида и ГПП-1, обеспечивают значительную и устойчивую потерю веса. Вместе с тем их применение сопряжено с рядом нежелательных реакций, прежде всего со стороны желудочно-кишечного тракта. Кроме того, остаются открытыми вопросы долгосрочной безопасности, включая потенциальные риски для поджелудочной и щитовидной желез, потерю мышечной массы, а также новые сигналы о возможном влиянии препаратов на зрение и другие системы организма.

Приведенная выше статистика убедительно подчеркивает масштаб проблемы и делает тему данного выпуска журнала — «Современные подходы к фармакотерапии инкретиномиметиками: сравнительная эффективность и безопасность» — особенно актуальной для медицинского сообщества.

Наряду со статьями главной темы в номере освещаются и другие актуальные аспекты фармакотерапии, подчеркивающие сложность задач, стоящих перед клинической фармакологией и фармаконадзором.

С уважением,
Ренад Николаевич АЛЮТДИН,
главный редактор журнала

Безопасность и риск фармакотерапии

Bezопасnost' i risk farmakoterapii

Рецензируемый научно-практический журнал

Основан в 1994 г.

Выходит ежеквартально (четыре раза в год)

Главный редактор

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

Редакционная коллегия

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Заместители главного редактора

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

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

Ответственный секретарь

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Сычев Дмитрий Алексеевич, академик РАН, д-р мед. наук, профессор, РНЦХ им. ак. Б.В. Петровского (Москва, Россия)

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

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

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

Учредитель и издатель

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

Адрес учредителя, издателя и редакции

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

Редакция

Тел.: +7 (499) 190-18-18 (доб. 63-34, 63-45)

e-mail: birf@expmed.ru

<https://www.risksafety.ru>

Шеф-редактор

Федотова Ольга Федоровна

Fedotovaof@expmed.ru

тел.: +7 (495) 121-06-00 (доб. 63-05)

Ответственный редактор

Гойкалова Ольга Юрьевна, канд. биол. наук, доцент

Научные редакторы

Смирнова Юлия Анатольевна, канд. фарм. наук

Березкина Елена Сергеевна, канд. биол. наук

Редактор

Калиничев Сергей Анатольевич, канд. фарм. наук

Редактор перевода

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

29.09.2026

Дата выхода в свет

12.10.2026

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 1), 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 K1).

Двухлетний импакт-фактор РИНЦ (2025): 1,103.
CiteScore (2025): 0,8 (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/PHX458069842/>

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

Safety and Risk of Pharmacotherapy

Bezopasnost' i risk farmakoterapii

A peer-reviewed research and practice journal

Founded in 1994

Published quarterly (four issues per year)

Editor-in-Chief

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

Editorial Board

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Deputy Editors-in-Chief

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

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

Executive Secretary

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Dmitry A. Sychev, Academician of RAS, Dr. Sci. (Med.), Prof., Russian Scientific Center of Surgery named after academician B.V. Petrovsky

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

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

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

Founder and publisher

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

Postal address of the founder, publisher and editorial office

8/2 Petrovsky Blvd., Moscow 127051

Editorial office

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

e-mail: birf@expmed.ru

<https://www.risksafety.ru>

Managing Editor

Olga F. Fedotova

Fedotovaof@expmed.ru

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

Executive Editor

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

Science Editors

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

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

Editor

Sergey A. Kalinichev, Cand. Sci. (Pharm.)

Translation Editor

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

29.09.2026

Date of publication

12.10.2026

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 1) 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): 0.8 (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/PHX458069842/>

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

ГЛАВНАЯ ТЕМА:
СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К ФАРМАКОТЕРАПИИ
ИНКРЕТИНОМИМЕТИКАМИ: СРАВНИТЕЛЬНАЯ
ЭФФЕКТИВНОСТЬ И БЕЗОПАСНОСТЬ

**Персонализация и безопасность фармакотерапии:
эволюция подходов к терапии ожирения и
расстройств пищевого поведения**
Никитюк Д.Б., Погожева А.В., Аляутдин Р.Н.

**Тирзепатид и семаглутид при сахарном диабете 2 типа
и ожирении: сравнительная оценка эффективности
и безопасности (обзор)**
Елисеева Е.М., Дружинина А.А., Чистохина А.А.

**Портфель активных разработок фармакотерапии
ожирения: анализ данных реестра ClinicalTrials.gov**
Ягудина Р.И., Цапко Д.С.

**Самолечение тирзепатидом для снижения массы
тела с развитием жизнеугрожающих состояний:
клинический случай**
Довгань Е.В., Андреева И.В., Анисимова С.Ю.,
Андреев В.А., Царёва В.М.

ОПТИМИЗАЦИЯ ЛЕКАРСТВЕННОЙ
ТЕРАПИИ: ДАННЫЕ РЕАЛЬНОЙ ПРАКТИКИ,
БЕЗОПАСНОСТЬ, НОВЫЕ ПОДХОДЫ

**Бактериофаги при генерализованных инфекциях:
обзор мирового опыта и перспектив фаготерапии**
Парфенюк Р.Л., Казаков Р.Е., Дурманова З.В.

**Фармакоэпидемиология терапевтической
резистентности при шизофрении: анализ структуры
и частоты нежелательных реакций в реальной
клинической практике**
Сосин Д.Н., Мозоль Э.А., Головина Д.А., Оськин А.В.,
Тепяев А.Т., Кирова А.Г., Бuryгина Л.А., Мосолов С.Н.,
Сычев Д.А.

**Качественная и количественная оценка
фармакотерапии в условиях медицинской
организации: пилотное исследование**
Колесник Т.И., Габбасова Л.А., Павликова Е.П.,
Краснова Т.Н.

**Луспатерцепт при миелодиспластическом синдроме:
обзор данных об эффективности и профиле
безопасности**
Левченкова О.С., Новиков В.Е., Воробьева В.В.,
Жаркова Л.П.

**Стратегии замены лекарственных средств,
потенциально не рекомендованных пациентам
пожилого возраста согласно критериям Бирса**
Мишинова С.А.

ИНФОРМАЦИЯ РЕГУЛЯТОРНЫХ ОРГАНОВ
БЕЗОПАСНОСТИ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ

**Предупреждение о риске острого панкреатита при
применении агонистов рецепторов ГПП-1 и двойных
агонистов ГИП/ГПП-1: информация MHRA**
Вельц Н.Ю.

MAIN TOPIC:
CURRENT APPROACHES TO INCRETIN MIMETIC
PHARMACOTHERAPY: COMPARATIVE EFFICACY
AND SAFETY

**243 Personalization and Safety of Pharmacotherapy: Evolution
of Approaches to the Treatment of Obesity and Eating
Disorders**
Nikityuk D.B., Pogozeva A.V., Alyautdin R.N.

**249 Tirzepatide and Semaglutide in Type 2 Diabetes Mellitus
and Obesity: A Comparative Assessment of Efficacy and
Safety (Review)**
Eliseeva E.M., Druzhinina A.A., Chistokhina A.A.

**263 Active Development Portfolio for Obesity Pharmacotherapy:
An Analysis of Data from the ClinicalTrials.gov Registry**
Yagudina R.I., Tsapko D.S.

**278 Self-Medication with Tirzepatide for Weight Loss Resulting
in Life-Threatening Conditions: A Clinical Case**
Dovgan E.V., Andreeva I.V., Anisimova S.Yu., Andreev V.A.,
Tsareva V.M.

OPTIMIZING PHARMACOTHERAPY: REAL-WORLD
DATA, SAFETY, NEW APPROACHES

**290 Bacteriophages in Generalized Infections: A Review
of Global Experience and Prospects for Phage Therapy**
Parfenuk R.L., Kazakov R.E., Durmanova Z.V.

**302 Pharmacoepidemiology of Treatment-Resistant
Schizophrenia: Structure and Frequency of Adverse Drug
Reactions in Real-World Clinical Practice**
Sosin D.N., Mozol E.A., Golovina D.A., Oskin A.V., Tepaev A.T.,
Kirova A.G., Burygina L.A., Mosolov S.N., Sychev D.A.

**320 Qualitative and Quantitative Assessment
of Pharmacotherapy in a Medical Organization: A Pilot Study**
Kolesnik T.I., Gabbasova L.A., Pavlikova E.P., Krasnova T.N.

**331 Luspatercept in Myelodysplastic Syndrome: A Review
of Efficacy and Safety Data**
Levchenkova O.S., Novikov V.E., Vorobieva V.V., Zharkova L.P.

**346 Strategies for replacing potentially inappropriate
medications in older adults according to the Beers criteria**
Mishinova S.A.

DRUG SAFETY INFORMATION FROM REGULATORY
AUTHORITIES

**355 Warning of the Risk of Acute Pancreatitis with GLP-1
Receptor Agonists and Dual GIP/GLP-1 Receptor Agonists:
MHRA Information**
Velts N.Yu.

<https://doi.org/10.30895/2312-7821-2026-14-3-243-248>

Интервью | Interview



Д.Б. Никитюк



А.В. Погожева

Персонализация и безопасность фармакотерапии: эволюция подходов к терапии ожирения и расстройств пищевого поведения

Д.Б. Никитюк¹, А.В. Погожева¹, Р.Н. Аляутдин²

¹ Федеральное государственное бюджетное учреждение науки «Федеральный исследовательский центр питания, биотехнологии и безопасности пищи»,
Устьинский пр-д, д. 2/14, Москва 109240, Российская Федерация

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

РЕЗЮМЕ

Стремительный рост распространенности ожирения и рост расстройств пищевого поведения требует пересмотра подходов к терапии. Современная клиническая практика дополняет арсенал лечения, включающий коррекцию образа жизни и диетотерапию, лекарственными средствами нового поколения, что неизбежно ставит перед врачами вопросы безопасности фармакотерапии, отсроченных рисков и нутритивной поддержки. В интервью обсуждаются фундаментальные изменения в рационе и роль ультрапереработанных продуктов как фактора риска метаболических катастроф. Рассматриваются возможности и ограничения нутригеномики, в частности в контексте полиморфизмов генов фолатного метаболизма. Особое внимание уделено безопасности агонистов рецепторов глюкагоноподобного пептида 1 (ГПП-1): анализируются риски гастропареза, саркопении и дефицита микронутриентов. Обсуждается парадокс применения сибутрамина в отечественной и зарубежной практике. Завершает беседу проблема отсутствия таргетных препаратов при нервной анорексии и перспективы модуляции каннабиноидных и грелиновых рецепторов. Терапия алиментарно-зависимых заболеваний требует междисциплинарного подхода, где фармакологическая интервенция обязательно сопровождается строгим нутритивным контролем и оценкой индивидуальных генетических рисков.

Ключевые слова: ожирение; нервная анорексия; агонисты рецепторов ГПП-1; семаглутид; сибутрамин; безопасность фармакотерапии; нутригеномика; полиморфизм MTHFR; ультрапереработанные продукты; саркопеническое ожирение; персонализированная медицина; расстройства пищевого поведения

Для цитирования: Никитюк Д.Б., Погожева А.В., Аляутдин Р.Н. Персонализация и безопасность фармакотерапии: эволюция подходов к терапии ожирения и расстройств пищевого поведения. *Безопасность и риск фармакотерапии*. 2026;14(3):243–248. <https://doi.org/10.30895/2312-7821-2026-14-3-243-248>

Personalization and Safety of Pharmacotherapy: Evolution of Approaches to the Treatment of Obesity and Eating Disorders

Dmitry B. Nikityuk¹, Alla V. Pogozeva¹, Renad N. Alyautdin²

¹ Federal Research Centre of Nutrition, Biotechnology and Food Safety Ustyinsky, 2/14 Ustinsky Passage, Moscow 109240, Russian Federation

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

ABSTRACT

The rapid increase in the prevalence of obesity and the rise in eating disorders require a revision of treatment approaches. Modern clinical practice supplements the therapeutic arsenal of lifestyle modification and diet therapy with next-generation medicinal products, inevitably raising issues of pharmacotherapy safety, long-term risks, and nutritional support for physicians. The interview discusses fundamental changes in diet and the role of ultraprocessed foods as a risk factor for metabolic catastrophes. The possibilities and limitations of nutrigenomics are examined, in particular in the context of polymorphisms in folate metabolism genes. Special attention is given to the safety of glucagon-like peptide-1 (GLP-1) receptor agonists: the risks of gastroparesis, sarcopenia, and micronutrient deficiency are analyzed. The paradox of sibutramine use in Russian and international clinical practice is discussed. The conversation concludes with the problem of the absence of targeted drugs for anorexia nervosa and the prospects for modulation of cannabinoid and ghrelin receptors. The treatment of nutrition-related diseases requires an interdisciplinary approach, in which pharmacological intervention is necessarily accompanied by strict nutritional control and assessment of individual genetic risks.

Keywords: obesity; anorexia nervosa; GLP-1 receptor agonists; semaglutide; sibutramine; pharmacotherapy safety; nutrigenomics; MTHFR polymorphism; ultraprocessed foods; sarcopenic obesity; personalized medicine; eating disorders

For citation: Nikityuk D.B., Pogozeva A.V., Alyautdin R.N. Personalization and safety of pharmacotherapy: evolution of approaches to the treatment of obesity and eating disorders. *Safety and Risk of Pharmacotherapy*. 2026;14(3):243–248. <https://doi.org/10.30895/2312-7821-2026-14-3-243-248>

Стремительное развитие нутрициологии и появление на фармацевтическом рынке препаратов, кардинально меняющих метаболический статус пациентов (в первую очередь агонистов рецепторов глюкагоноподобного пептида 1 (ГПП-1)), открыли новую эру в лечении ожирения. Однако за тектоническим сдвигом в эффективности неизбежно следует ряд вопросов, касающихся безопасности фармакотерапии, отсроченных рисков и необходимости дифференцированной нутритивной поддержки. Где проходит граница между доказательной нутригеномикой и коммерческим мифом? Каковы скрытые механизмы токсичности ультрапереработанных продуктов? Как минимизировать риски саркопении и желудочно-кишечных нарушений при назначении инкретиномиметиков? И почему отечественные клинические рекомендации включают сибутрамин, запрещенный

в других странах? На эти и другие вопросы отвечают Дмитрий Борисович НИКИТЮК, академик РАН, д-р мед. наук, профессор, директор ФГБУН «ФИЦ питания и биотехнологии», и эксперт в области клинической диетологии и терапии нарушений пищевого поведения Алла Владимировна ПОГОЖЕВА, д-р мед. наук, профессор, ведущий научный сотрудник ФГБУН «ФИЦ питания и биотехнологии». Беседу ведет главный редактор журнала «Безопасность и риск фармакотерапии», д-р мед. наук, профессор Ренад Николаевич АЛЯУТДИН.

Р.Н. Аляутдин: Дмитрий Борисович, избыточный вес и ожирение превратилось в глобальную мировую проблему. По прогнозам, к 2030 г. число взрослых с ожирением превысит 1,13 млрд человек, а к 2035 г. более 4 млрд жителей планеты будут иметь избыточный вес. Как Вы счи-

таете, человечество действительно стало потреблять критически больше еды?

Д.Б. Никитюк: В современном цивилизованном обществе произошло не увеличение, а резкое снижение количества потребляемой пищи из-за уменьшения энерготрат, которое обеспечил нам технический прогресс. За последние 40 лет рацион россиян претерпел изменения: по данным Росстата, потребление хлеба снизилось на 23%, сахара и кондитерских изделий — на 12%, картофеля — в 2 раза, молока и молочных продуктов — в 1,5 раза, яиц — на 17%. Энергетическая ценность рациона уменьшилась за этот период с 2790 до 2600 ккал. Однако несмотря на это за последние 30 лет частота избыточной массы тела увеличилась с 33,8 до 44,5%, а ожирения — с 19,4 до 21,5%. Мы видим, что снижение энерготрат оказалось пропорционально больше, чем уменьшение потребления пищи. Данный дисбаланс и послужил причиной распространенности ожирения.

Р.Н. Аляутдин: Сегодня все больше обсуждается влияние ультрапереработанных продуктов на организм. Какие скрытые механизмы делают такую пищу самостоятельным фактором риска тяжелых хронических патологий? Существуют ли фундаментальные нутрициологические маркеры, позволяющие оценить этот кумулятивный вред до проявления клинических симптомов?

Д.Б. Никитюк: Высокопереработанные продукты включают рафинированные крахмалы, добавленный сахар, натрий, консерванты, эмульгаторы при одновременном дефиците пищевых волокон и микронутриентов. Промышленная обработка разрушает природные пищевые матрицы. Такие продукты нарушают микробиоту кишечника, способствуют системному воспалению и изменяют сигналы насыщения. Это ведет к кардиометаболическим заболеваниям, диабету 2 типа, некоторым видам рака и когнитивным нарушениям. Нутрициологическими маркерами неблагоприятных изменений до клинических симптомов служат критерии метаболического здоровья: оптимальный индекс массы тела, окружность талии и бедер, уровни артериального давления, глюкозы, гликированного гемоглобина (HbA1c), триглицеридов и холестерина липопротеинов высокой плотности в крови. Необходимо также оценивать состояние кишечной микробиоты и уровень провоспалительных цитокинов, таких, например, как ФНО- α и ИЛ-6.

Таким образом, рост алиментарно-зависимых патологий связан не с переизбытком, а с ги-

подинамией и разрушением пищевых матриц в ультрапереработанных продуктах. Понимание механизмов влияния пищи на экспрессию генов и метаболизм закономерно подводит к персонализированной медицине.

Р.Н. Аляутдин: Мы видим, что популяризация ДНК-тестов создала обширный коммерческий рынок, который нередко не имеет достаточной доказательной базы. Скажите, каковы реальные, научно доказанные возможности интеграции генетического профилирования в клиническую нутрициологию? В каких клинических ситуациях слепое следование генетическим интерпретациям (например, при полиморфизмах генов фолатного цикла) сопряжено с прямыми рисками ухудшения метаболического статуса пациента?

Д.Б. Никитюк: Эпигенетика меняет наши представления о болезнях. Результаты исследований последних лет показали, что нутриенты и биологически активные вещества пищи прямо или опосредованно влияют на функциональную активность генов, оказывая влияние на геном, транскриптом, протеом и метаболом. Ключевой микронутриент здесь — фолиевая кислота (донор метильных групп). Ее дефицит вызывает повреждение генома, сходное с действием генотоксинов, таких как ионизирующее излучение.

Результаты популяционных исследований показали, что полиморфизмы гена метилентетрагидрофолатредуктазы (*MTHFR*, местоположение 1p36), кодирующего синтез ключевого фермента метаболизма фолиевой кислоты, ассоциированы с увеличением риска формирования дефекта нервной трубки, развития сердечно-сосудистых заболеваний, связанных с высоким уровнем гомоцистеина и низким — фолата. Следует, однако, отметить, что функциональная роль генетических полиморфизмов данного фермента в этиологии этих патологий до конца не изучена.

Наиболее распространенным является вариант C677T (*rs1801133*) гена *MTHFR*. Результаты исследований, проведенных в центральных регионах Российской Федерации, показали, что частота встречаемости аллеля Т близка к показателям, характерным для населения Европы, и составляет 34,5%. Носительство этого аллеля ассоциировано со снижением уровня фолиевой кислоты в сыворотке крови и одновременно повышением уровня гомоцистеина, что вносит значительный вклад в заболеваемость и смертность населения. Однако достаточное потребление фолата (200–400 мкг/сут)

способно нивелировать фенотипическое проявление этой мутации, снижая уровень гомоцистеина до 90%.

Рекомендации по выявленным полиморфизмам, ассоциированным с алиментарно-зависимыми заболеваниями, должен давать только врач и строго индивидуально. Назначение фолатов при нарушениях фолатного цикла требует врачебного контроля, так как их бесконтрольный прием может маскировать другие патологии или непредсказуемо влиять на метилирование ДНК.

Р.Н. Аляутдин: Какие ключевые направления определяют развитие нутрициологии сегодня? В каких областях наука совершает реальный прорыв, переходя от общих рекомендаций к доказательным интервенциям?

Д.Б. Никитюк: Ключевые направления включают расшифровку молекулярных механизмов ассимиляции минорных биологически активных веществ, изучение сигнальных путей для обоснования эссенциальности нутриентов, а также обеспечение био- и нанобезопасности новой пищевой продукции. Согласно Стратегии научно-технологического развития Российской Федерации приоритетом становится переход к предиктивной медицине с применением искусственного интеллекта. В ФГБУН «ФИЦ питания и биотехнологии» разработан Научный инструмент анализа питания (НИАП). Программа автоматически оценивает фактическое питание пациентов, разрабатывает сбалансированные рационы с использованием алгоритмов машинного обучения и генерирует персонализированные рекомендации, минимизируя субъективные ошибки.

Внедрение алгоритмов машинного обучения в клиническую диетологию позволяет стандартизировать оценку нутритивного статуса и снизить риски, связанные с субъективным назначением диет, подготавливая почву для безопасной фармакотерапии. И только когда терапевтический ресурс диетологии и предиктивных моделей оказывается исчерпан, клиницист прибегает к инструментам фармакологической поддержки.

Р.Н. Аляутдин: Сегодня терапия ожирения переживает тектонический сдвиг, но расширение терапевтического арсенала неизбежно ставит перед врачебным сообществом вопросы безопасности фармакотерапии. Широкое применение агонистов рецепторов ГПП-1 (и мультирецепторных агонистов) выявило серьезные нежелательные реакции. Помимо тошноты,

все чаще встречаются синдром выраженного гастропареза, кишечная непроходимость, калькулезный холецистит. Алла Владимировна, каковы, на ваш взгляд, патофизиологические механизмы этих осложнений? Существуют ли предикторы риска органной токсичности? И как предотвратить потерю мышечной массы?

А.В. Погожева: Инкретины (ГПП-1 и глюкозозависимого инсулиноотропного полипептида (ГИП)) являются гормонами желудочно-кишечного тракта, которые вырабатываются в ответ на прием пищи, стимулируют секрецию инсулина, подавляют секрецию глюкагона, регулируют аппетит и массу тела. При ряде хронических неинфекционных заболеваний секреция инкретинов снижена. Так, у пациентов с сахарным диабетом 2 типа инкретиновый эффект выражен слабо и составляет не более 35% от постпрандиальной секреции инсулина, в то время как у здоровых лиц он обеспечивает 50–70% секреции инсулина после перорального приема глюкозы. Это привело к созданию лекарственных препаратов на основе ГПП-1 для коррекции избыточной массы тела.

Иными словами, инкретины стимулируют секрецию инсулина и регулируют аппетит. Агонисты ГПП-1 (семаглутид) рекомендованы при ожирении в случае неэффективности немедикаментозных методов. Рандомизированные исследования показывают, что применение данных препаратов снижает массу тела на 5–18%. Однако терапия сопряжена с рисками, особенно высокими у пациентов с исходными нарушениями моторики ЖКТ. Опыт показывает, что эффективность агонистов ГПП-1 нередко нивелируется рисками саркопении и тяжелых гастроинтестинальных осложнений. Кроме того, быстрое снижение массы тела ведет к потере не только жировой, но и мышечной массы, а также плотности костной ткани (риск саркопенического ожирения). Из-за этих нежелательных реакций 50–67% пациентов прекращают лечение уже через год. Поэтому ключевая задача диетолога при назначении семаглутида — не просто ограничить калории, а обеспечить оптимальный уровень белка и микронутриентов для сохранения мышечной массы. Необходимо предварительное комплексное обследование пациента, включающее первичный скрининг расстройств пищевого поведения и сопутствующих заболеваний, оценку образа жизни и социальных связей, аэробной активности, эмоциональных триггеров, психологического стресса, употребления психоактивных веществ.

Таким образом, во время применения семиглутида решающее значение имеет коррекция нежелательных реакций со стороны желудочно-кишечного тракта, предотвращение дефицита нутриентов, сохранение мышечной и костной массы, в том числе за счет сбалансированного питания и дополнительных мероприятий по изменению образа жизни.

Р.Н. Аляутдин: На фоне отказа от ряда препаратов в мировой практике, в России сохраняется использование молекул, которые на Западе были признаны опасными. Яркий пример — сибутрамин, который был отозван в США и ЕС после исследования SCOUT¹, показавшего рост сердечно-сосудистых осложнений. Чем обусловлено сохранение сибутрамина в отечественной практике и его включение в клинические рекомендации, несмотря на доказанные кардиоваскулярные риски?

А.В. Погожева: Действительно, сибутрамин включен в клинические рекомендации Минздрава России «Ожирение» (2024). Он имеет двойной механизм действия: с одной стороны, ускоряет чувство насыщения, снижая количество потребляемой пищи, с другой — повышает энерготраты организма.

Исследование SCOUT действительно показало повышение относительного риска смертельного инфаркта и инсульта на 16% у пожилых пациентов с исходными сердечно-сосудистыми заболеваниями, что повлекло запрет в Европе и США. В России были проведены наблюдательные программы («Весна», «Примавера») на когорте >100 тыс. пациентов. Они доказали безопасность сибутрамина при строгом соблюдении противопоказаний. Препарат абсолютно недопустим к назначению при неконтролируемой гипертензии, ишемической болезни сердца, аритмиях, цереброваскулярных заболеваниях, тяжелых поражениях печени и почек и возрасте старше 65 лет. Таким образом, отечественная школа рассматривает препарат как безопасный не сам по себе, а при тщательном отборе пациентов и строгом фармаконадзоре. Включение сибутрамина в состав БАДов категорически запрещено.

Я бы сказала, что различие в регуляторных решениях по сибутрамину между Российской Федерацией и странами Запада базируется не на отрицании рисков, а на подходах к стра-

тификации пациентов. В России сделан акцент на строгий клинический отбор и исключение групп высокого сердечно-сосудистого риска, что требует от врача высочайшей дисциплины назначения.

Р.Н. Аляутдин: Если в терапии ожирения арсенал расширяется, то в лечении зеркальной патологии — нервной анорексии — клиницисты сталкиваются с тотальным дефицитом целевых препаратов. Скажите, каковы главные фармакологические барьеры в создании стимуляторов аппетита при нервной анорексии? В каком направлении развиваются мировые исследования, в частности в отношении каннабиноидных и грелиновых рецепторов?

А.В. Погожева: Эффективность фармакотерапии нервной анорексии ограничена из-за сложной патофизиологии и высокого уровня коморбидных психиатрических расстройств у этой категории пациентов. Наиболее часто назначаемые психиатрические препараты — ингибиторы обратного захвата серотонина (СИОЗС) — применяются для снижения тревоги, но их влияние на массу тела оказалось нестойким.

Атипичные нейролептики (оланзапин), оказывающие влияние на систему дофаминовых рецепторов, могут снижать страх перед едой, однако и эти данные оказались противоречивыми. В международных исследованиях ведется поиск мишеней в эндоканнабиноидной и грелиновой системах. Каннабиноидные рецепторы 2-го типа участвуют в регуляции аппетита, связаны с массой тела и модулируют потребление пищи, однако их стимуляция у пациентов с нервной анорексией одновременно вызывает дисфорию и нарушение сна.

Особый интерес представляет система грелиновых рецепторов, которые особенно важны для регуляции аппетита и энергетического баланса и помогают передавать в мозг сигнал о голоде. В норме они присутствуют в гипоталамусе, гипофизе, а также в некоторых других структурах мозга. При длительном ограничении питания и снижении массы тела уровень грелина в крови повышается. Это физиологическая реакция организма на дефицит энергии запускает механизмы, стимулирующие аппетит и помогающие восстановить энергетический баланс. То есть высокий уровень грелина в данном случае является адаптивной, а не патологической реакцией.

¹ Caterson ID, Finer N, Coutinho W, et al. Maintained intentional weight loss reduces cardiovascular outcomes: Results from the Sibutramine Cardiovascular Outcomes (SCOUT) trial. *Diabetes Obes Metab.* 2012;14(6):523–30. <https://doi.org/10.1111/j.1463-1326.2011.01554.x>

Однако важно учитывать, что при нервной анорексии нередко развивается резистентность к грелину, когда, несмотря на высокий уровень гормона, мозг реагирует на него слабее — рецепторы становятся менее чувствительными. Получается, что дисрегуляция этой системы только закрепляет патологическое поведение. Но когда пациент начинает набирать массу тела и пищевой статус нормализуется, уровень грелина снижается, одновременно может восстанавливаться и чувствительность рецепторов к нему, что сопровождается постепенной нормализацией пищевого поведения. Понимание того, что резистентность к грелину — это механизм закрепления болезни, а не ее первопричина, открывает путь к созданию препаратов, восстанавливающих чувствительность рецепторов и корректирующих дофаминергическую систему вознаграждения.

И вы, безусловно, правы, Ренад Николаевич: отсутствие одобренных препаратов для терапии нервной анорексии обуславливает необходимость поиска новых мишеней. Считаю, что преодоление грелинорезистентности и модуляция нейроиммунотканнибиноидной сети без провокации психиатрических побочных эффектов —

главный вектор будущих исследований в этой области.

Р.Н. Аляутдин: Уважаемые коллеги, резюмируя итоги беседы, можно констатировать, что терапия алиментарно-зависимых заболеваний вступает в фазу высокой персонализации и молекулярной таргетности. Фундаментальная нутрициология, вооруженная методами нутригеномики и искусственного интеллекта, позволяет выявлять риски на доклиническом этапе. Вместе с тем появление мощных фармакологических инструментов (агонистов ГПП-1) и сохранение в арсенале препаратов с узким терапевтическим окном (сибутрамин) диктуют жесткие требования к безопасности фармакотерапии. Врач-клиницист сегодня не может ограничиваться лишь назначением лекарственного препарата; он обязан обеспечивать комплексную нутритивную поддержку для предотвращения саркопении, контролировать органный токсичности и учитывать индивидуальные генетические и психоневрологические особенности пациента. Только междисциплинарный синтез диетологии, генетики и клинической фармакологии способен обеспечить баланс между высокой эффективностью и безопасностью терапии.

ОБ АВТОРАХ / AUTHOR

Никитюк Дмитрий Борисович, академик РАН, д-р мед. наук, профессор / **Dmitry B. Nikityuk**, Academician of RAS, Dr. Sci. (Med.), Professor

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4968-4517>

Погожева Алла Владимировна, д-р мед. наук, профессор / **Alla V. Pogozheva**, Dr. Sci. (Med.), Professor

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4619-291X>

Аляутдин Ренад Николаевич, д-р мед. наук, профессор / **Renad N. Alyautdin**, Dr. Sci. (Med.), Professor

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

УДК 615.065:615.36:616.379-008.64:616-056.52
<https://doi.org/10.30895/2312-7821-2026-14-3-249-262>

Обзор | Review



Тирзепатид и семаглутид при сахарном диабете 2 типа и ожирении: сравнительная оценка эффективности и безопасности (обзор)

Е.М. Елисеева[✉], А.А. Дружинина[✉], А.А. Чистохина[✉]

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

✉ Дружинина Анна Александровна druzhininaaa@expmed.ru

РЕЗЮМЕ

ВВЕДЕНИЕ. В последние два десятилетия фармакотерапия ожирения и сахарного диабета 2 типа эволюционировала в сторону препаратов, воздействующих на инкретиновую систему, таких как семаглутид — агонист рецепторов глюкагоноподобного пептида 1 типа (ГПП-1) и тирзепатид — двойной агонист рецепторов глюкозозависимого инсулиотропного полипептида и ГПП-1. Оба препарата высокоэффективны в снижении массы тела и гликемическом контроле, однако различия в профилях безопасности определяют необходимость сравнительного анализа для персонализированного выбора терапии.

ЦЕЛЬ. Сравнительная характеристика эффективности и безопасности тирзепатида и семаглутида при сахарном диабете 2 типа и ожирении на основании данных клинических исследований и пострегистрационного фармаконадзора с выявлением ключевых различий в спектре и частоте нежелательных реакций для разработки стратегии пострегистрационного мониторинга безопасности.

ОБСУЖДЕНИЕ. В клинических исследованиях при применении тирзепатида отмечено более выраженное снижение уровня гликированного гемоглобина (разница составила от –0,15 до –0,44% в SURPASS-2) и массы тела (–14,7% в SURMOUNT-2 vs –9,6% в STEP-2) по сравнению с семаглутидом, данные реальной практики подтверждают эти результаты. По данным фармаконадзора (VigiBase, FAERS), желудочно-кишечные расстройства являются наиболее частыми нежелательными реакциями, характерными для данных препаратов (до 70%), риск тяжелых побочных эффектов, связанных с желудочно-кишечным трактом, сопоставим. Тирзепатид ассоциируется с более высоким риском рвоты, диареи и запора, для семаглутида выявлены специфические сигналы и нежелательные реакции: острое повреждение почек, неартериитная передняя ишемическая оптическая нейропатия, депрессивные расстройства и дизестезии.

ВЫВОДЫ. Тирзепатид и семаглутид эффективны для снижения уровня гликированного гемоглобина и массы тела (которые более выражены для тирзепатида). Профили безопасности препаратов в целом сопоставимы, но выявлены различия в спектре редких нежелательных реакций. Ввиду гетерогенности дизайна и ограниченного размера выборки результаты исследований влияния на щитовидную железу, костную ткань, а также фертильность требуют подтверждения в долгосрочных проспективных исследованиях. Необходим комплексный подход к мониторингу безопасности, сочетающий дифференцированный контроль рисков для тирзепатида и семаглутида.

Ключевые слова: сахарный диабет 2 типа; ожирение; семаглутид; тирзепатид; агонисты рецепторов глюкагоноподобного пептида 1 типа; агонисты рецепторов глюкозозависимого инсулиотропного полипептида; безопасность лекарственных препаратов; нежелательные реакции; фармаконадзор; оптическая нейропатия

Для цитирования: Елисеева Е.М., Дружинина А.А., Чистохина А.А. Тирзепатид и семаглутид при сахарном диабете 2 типа и ожирении: сравнительная оценка эффективности и безопасности (обзор). *Безопасность и риск фармакотерапии*. 2026;14(3):249–262. <https://doi.org/10.30895/2312-7821-2026-14-3-249-262>

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.

Tirzepatide and Semaglutide in Type 2 Diabetes Mellitus and Obesity: A Comparative Assessment of Efficacy and Safety (Review)

Ekaterina M. Eliseeva , Anna A. Druzhinina , Anna A. Chistokhina 

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

✉ Anna A. Druzhinina druzhininaaa@expmed.ru

ABSTRACT

INTRODUCTION. In the last two decades, pharmacotherapy for obesity and type 2 diabetes mellitus has evolved toward drugs that target the incretin system, such as semaglutide, a glucagon-like peptide-1 (GLP-1) receptor agonist, and tirzepatide, a dual glucose-dependent insulinotropic polypeptide (GIP) and GLP-1 receptor agonist. Both drugs are highly effective in reducing body weight and improving glycemic control, but differences in safety profiles necessitate comparative analysis for personalized treatment selection.

AIM. Comparative assessment of the efficacy and safety of tirzepatide and semaglutide in type 2 diabetes mellitus and obesity based on clinical trial data and post-registration pharmacovigilance, identifying key differences in the spectrum and frequency of adverse drug reactions to develop a strategy for post-registration safety monitoring.

DISCUSSION. In clinical trials, tirzepatide was associated with greater reductions in glycated hemoglobin (in SURPASS-2, the difference ranged from –0.15% to –0.44%) and body weight (in SURMOUNT-2, –14.7% vs. –9.6% in STEP-2) compared with semaglutide; real-world data are consistent with these findings. According to pharmacovigilance databases (VigiBase, FAERS), gastrointestinal disorders are the most frequently reported adverse drug reactions for both agents (up to 70%), with comparable risks of serious gastrointestinal events. Tirzepatide is associated with a higher risk of vomiting, diarrhea, and constipation, whereas specific signals and adverse drug reactions have been identified for semaglutide, including acute kidney injury, nonarteritic anterior ischemic optic neuropathy, depressive disorders, and dysesthesia.

CONCLUSIONS. Tirzepatide and semaglutide are effective in reducing glycated hemoglobin levels and body weight (more pronounced for tirzepatide). The safety profiles of the drugs are generally comparable, but differences have been identified in the spectrum of rare adverse drug reactions. Due to the heterogeneity of the design and limited sample sizes, the results of studies on the effects on the thyroid gland, bone tissue, and fertility require confirmation in long-term prospective studies. A comprehensive approach to safety monitoring is needed, combining differentiated risk monitoring for tirzepatide and semaglutide.

Keywords: type 2 diabetes mellitus; obesity; semaglutide; tirzepatide; glucagon-like peptide-1 receptor agonists; glucose-dependent insulinotropic polypeptide receptor agonists; drug safety; adverse drug reactions; pharmacovigilance; optic neuropathy

For citation: Eliseeva E.M., Druzhinina A.A., Chistokhina A.A. Tirzepatide and semaglutide in type 2 diabetes mellitus and obesity: A comparative assessment of efficacy and safety (review). *Safety and Risk of Pharmacotherapy*. 2026;14(3):249–262. <https://doi.org/10.30895/2312-7821-2026-14-3-249-262>

Funding. The study was conducted at the Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products as part of State Assignment No. 056-00061-26-00 for applied scientific research (R&D state registration No. 124022300127-0).

Disclosure. The authors declare no conflicts of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Согласно данным Международной диабетической федерации (International Diabetes Federation, IDF), по состоянию на 01.08.2026 количество пациентов с сахарным диабетом (СД) в возрасте 20–79 лет в мире достигло 589 млн¹, что опередило ранее прогнозируемые темпы прироста на 10–12 лет, а к 2050 г. ожидается практически двукратное (на 45%) увеличение этого показателя — до 853 млн человек [1]. На СД 2 типа (СД2) приходится 90–95% всех случаев диабета в мире [2]. Распространенность СД в Российской Федерации на 01.01.2026 составляла 5,85 млн человек, из них 5,4 млн (92,3%) имели СД2².

По данным на 2022 г. 2,5 млрд взрослых в возрасте 18 лет и старше имели избыточную массу тела, а более 890 млн из них — ожирение [3]. Распространенность избыточной массы тела в общей популяции у взрослых составила 43% (43% среди мужчин и 44% женщин)³. Ожирение этиологически связано с 44% случаев СД2 [4], в патогенезе которого ведущую роль играют прогрессирующая дисфункция β-клеток поджелудочной железы и периферическая инсулинорезистентность. На фоне инсулинорезистентности адипоцитов повышается концентрация свободных жирных кислот в плазме крови, что усугубляет нарушение инсулин-зависимого транспорта глюкозы в скелетную мускулатуру, стимулирует липолиз и усиливает печеночный глюконеогенез, формируя порочный круг метаболических нарушений [5]. Сложные взаимосвязи и общие патофизиологические механизмы между ожирением и СД2 увеличивают частоту инсулинорезистентности и метаболических нарушений [6].

Фармакотерапию при ожирении назначают в тех случаях, когда меры по изменению образа жизни (увеличение физической активности, изменение питания, отказ от курения и др.)⁴

недостаточны для достижения целевого уровня снижения веса [7, 8]. За последние два десятилетия фармакотерапия СД2 претерпела фундаментальные изменения, во многом обусловленные разработкой и внедрением в клиническую практику лекарственных средств, модулирующих активность инкретиновой системы. Агонисты рецепторов глюкагоноподобного пептида-1 (ГПП-1) доказали свою эффективность в снижении гликемии, массы тела, а также сердечно-сосудистого риска. Семаглутид с 2017 г. применяется при СД2⁵, с 2021 г. — при ожирении⁶. Тирзепатид, двойной агонист рецепторов глюкозозависимого инсулиотропного полипептида (ГИП) и ГПП-1, в 2022 г. одобрен для лечения СД2⁷, в 2023 г. — для лечения ожирения⁸, в ряде клинических исследований продемонстрировал более выраженное влияние на гликемический контроль и массу тела, чем семаглутид [9–15].

Существенные различия в фармакодинамике и спектре нежелательных явлений (НЯ) изучаемых препаратов диктуют необходимость систематического анализа долгосрочного соотношения пользы и риска, что является основой для стратификации индивидуальных рисков и персонализированного выбора оптимальной фармакотерапии.

Цель работы — сравнительная характеристика эффективности и безопасности тирзепатида и семаглутида при сахарном диабете 2 типа и ожирении на основании данных клинических исследований и пострегистрационного фармаконадзора с выявлением ключевых различий в спектре и частоте нежелательных реакций для разработки стратегии пострегистрационного мониторинга безопасности.

Поиск литературы на русском и английском языках проводили в базах данных PubMed, Cochrane Library, Lens.org, eLIBRARY.RU, КиберЛенинка, поисковой системе Google Scholar

¹ IDF Diabetes Atlas. 11th ed. International Diabetes Federation; 2025. <https://diabetesatlas.org/>

² База данных клинико-эпидемиологического мониторинга сахарного диабета на территории Российской Федерации. <https://sd.diaregistry.ru/content/o-proekte.html>

³ Ожирение и избыточная масса тела. ВОЗ; 2025. <https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight>

⁴ Сахарный диабет 2 типа у взрослых. Клинические рекомендации. Минздрав России; 2022.

⁵ FDA approves Ozempic. https://www.drugs.com/newdrugs/novo-nordisk-receives-fda-approval-ozempic-semaglutide-adults-type-2-diabetes-4649.html?utm_source=ddc

⁶ Novo Nordisk. Company announcement. https://www.novonordisk.com/news-and-media/news-and-ir-materials/news-details.html?id=62112&utm_source=chatgpt.com

⁷ Drug Trials Snapshots: MOUNJARO. <https://www.fda.gov/drugs/drug-trials-snapshots/drug-trials-snapshots-mounjaro>

⁸ Zepbound FDA approval history. <https://www.drugs.com/history/zepbound.html>

по ключевым словам: сахарный диабет 2 типа / type 2 diabetes mellitus, ожирение / obesity, инкретины / incretins, семаглутид / semaglutide, тирзепатид / tirzepatide, эффективность / efficacy, безопасность / safety. В обзор включали полнотекстовые статьи, опубликованные в период с 2018 по 2026 гг. и содержащие результаты экспериментальных и клинических исследований эффективности и безопасности применения семаглутида и тирзепатида при терапии СД2 и ожирения, систематические обзоры и метаанализы, наблюдательные исследования, публикации по данным реальной клинической практики, а также клинические рекомендации. Критерии исключения: дублирующие публикации; незавершенные исследования. Всего в анализ включено 60 публикаций.

ОСНОВНАЯ ЧАСТЬ

Механизмы действия инкретин-направленных препаратов

ГПП-1 — инкретиновый гормон, секретируемый энтероэндокринными L-клетками дистального отдела тонкой кишки и толстой кишки в ответ на поступление питательных веществ. Эффекты реализуются через рецепторы, сопряженные с G-белками: активация повышает циклический аденозинмонофосфат, усиливает сигнальные каскады, регулирующие секрецию инсулина β -клетками поджелудочной железы. Ключевые эффекты ГПП-1 включают усиление глюкозозависимой секреции инсулина, подавление секреции глюкагона α -клетками, замедление опорожнения желудка и центральное подавление аппетита. Рецепторы ГПП-1 широко представлены в центральной нервной системе, включая гипоталамические структуры, регулирующие энергетический баланс и пищевое поведение [9, 16].

ГИП синтезируется K-клетками проксимального отдела тонкой кишки, стимулирует секрецию инсулина и усиливает инкретиновый эффект после приема пищи. В отличие от ГПП-1, рецепторы ГИП широко экспрессируются в жировой ткани, где участвуют в регуляции липогенеза и липолиза. Одновременная активация рецепторов ГПП-1 и ГИП может оказывать синергетический эффект, усиливая снижение массы тела и улучшая чувствительность тканей к инсулину [17–20].

Семаглутид является селективным агонистом рецепторов ГПП-1 длительного действия, на 94% схожим с нативным ГПП-1 человека,

с модификациями, обеспечивающими обратимое связывание с альбумином, снижающим клиренс в почках и уменьшающим расщепление дипептидилпептидазой, сохраняя при этом достаточно высокое сродство к рецептору ГПП-1. Период полувыведения составляет 155–184 ч, что позволяет вводить препарат один раз в неделю [9, 16]. Семаглутид стимулирует секрецию инсулина и снижает секрецию глюкагона глюкозозависимым образом, а также снижает аппетит и потребление пищи [16, 21].

Тирзепатид представляет собой первый в классе двойной агонист рецепторов ГИП и ГПП-1, имеет период полувыведения приблизительно 5 сут, что позволяет проводить подкожные инъекции один раз в неделю. Одновременная активация рецепторов ГИП и ГПП-1 даже при минимальном росте концентрации глюкозы в крови вызывает выраженную стимуляцию секреции инсулина, снижение уровня глюкагона, улучшение чувствительности к инсулину и выраженное снижение массы тела [17–20].

Клиническая эффективность

В открытом рандомизированном исследовании III фазы SURPASS-2 (2021) [10] с участием 1879 пациентов с СД2, недостаточно контролируемым метформином, снижение уровня гликированного гемоглобина (HbA1c) при применении тирзепатида (5, 10, 15 мг) и семаглутида (1 мг) в течение 40 недель составило 2,01, 2,24 и 2,30 vs 1,86% соответственно. Снижение массы тела составило –7,6, –9,3 и –11,2 vs –5,7 кг соответственно.

В двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании III фазы SURMOUNT-2 (2023) [11] у 938 пациентов с ожирением и СД2 при еженедельном подкожном введении тирзепатида (10 и 15 мг) обеспечивал снижение массы тела на –12,8 и –14,7 vs –3,2% при применении плацебо в течение 72 недель; $\geq 5\%$ снижение массы тела достигнуто у 79–83% пациентов против 32%.

В двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании III фазы STEP-2 (2018) [12] у 1210 пациентов с избыточной массой тела или ожирением и СД2 еженедельное подкожное введение семаглутида (2,4 мг) привело к снижению массы тела на –9,6 vs –3,4% при применении плацебо в течение 68 недель; снижение $\geq 5\%$ достигнуто у 68,8 vs 28,5% пациентов.

В открытом контролируемом исследовании IIIb фазы [13] у 751 пациента с ожирением без СД2 при еженедельном подкожном введении в течение 72 недель тирзепатида

(10 или 15 мг) было продемонстрировано более выраженное снижение массы тела и уменьшение окружности талии (–20,2%, –18,4 см соответственно), чем введение семаглутида (1,7 мг или 2,4 мг) (–13,7%, –13,0 см соответственно).

По данным проведенного в 2024 г. анализа 7 рандомизированных клинических исследований (РКИ) [14] при еженедельном подкожном введении тирзепатида (10 и 15 мг) и семаглутида (2,4 мг) пациентам с ожирением без СД2 снижение массы тела по сравнению с плацебо составило: –12,9 и –19,2% для тирзепатида, –15,0% для семаглутида; уменьшение окружности талии –9,7, –14,6 и –11,4 см соответственно.

По данным сетевого метаанализа (2024) [9], включавшего 76 исследований, ($n=39\,246$) агонисты рецепторов ГПП-1 снижали уровень HbA1c и концентрацию глюкозы в плазме натощак, при этом наибольшая эффективность в контроле гликемии была зафиксирована у тирзепатида (–2,10% HbA1c; –3,12 ммоль/л глюкозы). Все препараты способствовали снижению веса у пациентов с СД2, наибольший результат достигнут при применении комбинации семаглутида и кагрилинтида (–14,03 кг) и при монотерапии тирзепатидом (–8,47 кг).

Данные реальной клинической практики подтверждают результаты РКИ. В когортном исследовании (2023) [15] с участием 18 386 пациентов с СД2 снижение веса было более выраженным у пациентов, получавших тирзепатид в течение 3 мес. (–5,9%), 6 мес. (–10,1%) и 12 мес. (–15,3%) по сравнению с семаглутидом (3 мес. –3,6%, 6 мес. –5,8% и 12 мес. –8,3%).

В ретроспективном когортном исследовании на основе данных анонимизированных электронных медицинских карт (2024) [22] были проанализированы две когорты пациентов без предшествующей терапии инкретиномиметиками, получавших тирзепатид или семаглутид: без СД2 ($n=13\,846$) и с СД2 ($n=8446$). Первичными конечными точками в когорте без СД2 являлась частота новых случаев СД2, а в когорте с СД2 – общая смертность, ишемический инсульт, острый коронарный синдром и сердечная недостаточность. Вторичные конечные точки включали динамику уровня HbA1c и массы тела (в когорте без СД2), а также частоту микро- и макрососудистых осложнений, суицидальные мысли и общую смертность (в когорте с СД2). В первой когорте тирзепатид был связан как с более низким риском развития СД2 (отношение шансов (OR) 0,73, 95% доверительный интервал (ДИ): 0,58–0,92, $p<0,001$), так и с большей потерей веса –7,7 кг

(95% ДИ: –6,8...–8,5 кг, $p<0,001$) по сравнению с семаглутидом –4,8 кг (95% ДИ: –3,9...–5,6 кг, $p<0,001$). У пациентов с ранее диагностированным СД2 прием тирзепатида был связан с более низким риском комбинированного исхода (OR=0,54, 95% ДИ: 0,38–0,76, $p<0,001$), инфаркта головного мозга (OR=0,45, 95% ДИ: 0,24–0,84, $p=0,010$) и смертности от всех причин (OR=0,33, 95% ДИ: 0,15–0,73, $p=0,004$) по сравнению с семаглутидом.

Анализ профиля эффективности инкретиномиметиков тирзепатида и семаглутида подтверждает их высокую результативность при контроле гликемии и снижении массы тела у пациентов с СД2 и ожирением.

Влияние на сердечно-сосудистую систему

В исследовании SURPASS-4 (2018) у пациентов с высоким сердечно-сосудистым риском (предшествующие ишемические, периферические или цереброваскулярные заболевания либо возраст ≥ 50 лет при наличии хронической болезни почек или сердечной недостаточности) тирзепатид ни в одной из доз не повышал риск сердечно-сосудистых осложнений [17].

В двойном слепом плацебо-контролируемом РКИ SELECT [23] с участием 17604 пациентов (8803 получали семаглутид 2,4 мг, 8801 – плацебо) с сердечно-сосудистыми заболеваниями и избыточным весом или ожирением (без СД2) доля пациентов с серьезными НЯ была ниже при приеме семаглутида по сравнению с плацебо (33,4 vs 36,4%; $p<0,001$), в первую очередь из-за нарушений со стороны сердца (11,5 vs 13,5%; $p<0,001$).

По результатам метаанализа 13 РКИ [24] (9 с агонистами рецепторов ГПП-1, 4 с двойными агонистами рецепторов ГИП/ГПП-1), охватившего 65000 пациентов с СД2, применение агонистов рецепторов ГПП-1 и двойных агонистов рецепторов ГИП/ГПП-1 по сравнению с плацебо сопровождалось снижением частоты серьезных нежелательных сердечно-сосудистых событий (major adverse cardiovascular events, MACE), общей и сердечно-сосудистой смертности. Различий между двумя классами препаратов не выявлено. На фоне терапии агонистами рецепторов ГПП-1 отмечено уменьшение риска инсульта, тогда как связи со смертностью от инсульта не обнаружено. В дополнительном анализе агонисты рецепторов ГПП-1 снижали риск ишемического инсульта и повторных MACE, но не геморрагического инсульта. Ни один из классов препаратов

не влиял на риск фатального или нефатального инфаркта миокарда.

Таким образом, тирзепатид не повышал риск сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с высоким сердечно-сосудистым риском, а семаглутид демонстрировал выраженный кардиопротективный эффект. По данным метаанализа, как агонисты рецепторов ГПП-1, так и двойные агонисты рецепторов ГИП/ГПП-1 снижают частоту МАСЕ, общую и сердечно-сосудистую смертность, а также риск ишемического инсульта и повторных событий, однако не оказывают значимого влияния на риск инфаркта миокарда и смертность от инсульта [24]. В целом сердечно-сосудистый профиль безопасности тирзепатида и семаглутида можно оценить как благоприятный.

Безопасность по данным фармаконадзора и клинических исследований

Желудочно-кишечный тракт

Желудочно-кишечные расстройства — наиболее частые НЯ при терапии семаглутидом и тирзепатидом, которые выявляются у значительной доли пациентов (до 70%). К основным клиническим проявлениям относятся тошнота, рвота, диарея, абдоминальная боль, диспепсия и запор [25]. НЯ преимущественно имеют легкую или умеренную степень тяжести, как правило, купируются спонтанно и возникают главным образом в первые 4 нед. терапии или на этапе титрования дозы, с последующим снижением частоты и интенсивности симптомов при продолжении лечения [26]. Выраженность желудочно-кишечных расстройств может служить причиной преждевременной отмены препарата (в частности, как в исследовании STEP 3 [26]), потенциально вызывая рецидивы увеличения массы тела.

В крупном когортном исследовании с активным контролем [27] оценивали риск желудочно-кишечных осложнений при применении дулаглутида, семаглутида и тирзепатида у взрослых с СД2 в условиях реальной клинической практики (начало терапии с 01.01.2019 по 30.08.2024). После сопоставления по индексу склонности в соотношении 1:1 сформированы три пары когорт: семаглутид vs дулаглутид ($n=65\,238$), тирзепатид vs дулаглутид ($n=20\,893$), тирзепатид vs семаглутид ($n=46\,620$). Первичная конечная точка — комбинированный исход, включавший острый панкреатит, заболевания желчевы-

водящих путей, кишечную непроходимость, гастропарез и тяжелый запор. Отношение рисков (RR) для комбинированного исхода составило: семаглутид vs дулаглутид — 0,96 (95% ДИ: 0,87–1,06); тирзепатид vs дулаглутид — 0,96 (95% ДИ: 0,77–1,20); тирзепатид vs семаглутид — 1,07 (95% ДИ: 0,90–1,26). Статистически значимых различий в риске серьезных желудочно-кишечных событий между тремя препаратами не выявлено, что свидетельствует о сопоставимом профиле безопасности в реальной клинической практике.

Анализ базы данных VigiBase [28] (348 649 сообщений по состоянию на 01.01.2025) подтвердил, что желудочно-кишечные расстройства являются наиболее часто регистрируемым классом НЯ для всех агонистов рецепторов ГПП-1, при этом для тирзепатида выявлен специфический сигнал «абдоминальная боль» ($n=12\,315$, отношение шансов сообщений (ROR)=53,54) а для семаглутида — наибольшее число сообщений о тошноте ($n=13\,886$, ROR=4,40) и рвоте ($n=6\,932$, ROR=3,45).

Сетевой метаанализ 39 исследований [29] (33 354 участника без СД2) показал, что все агонисты рецепторов ГПП-1 повышают риск тошноты, при этом наибольший риск рвоты был у тирзепатида (RR=13,23), а также диареи (RR=3,35) и запора (RR=3,36).

Интегрированный анализ данных VigiBase и клинических испытаний подтверждает, что тирзепатид ассоциируется с более высоким риском некоторых желудочно-кишечных симптомов, чем семаглутид, однако профиль тяжелых НЯ у обоих препаратов сопоставим. Тошнота и диспепсия обычно поддаются контролю и уменьшаются со временем.

Щитовидная железа

По данным исследований 2024–2026 гг. активация рецепторов ГПП-1 может изменять профиль тиреоидных гормонов и снижать концентрацию тироксинсвязывающего глобулина [30]. В 3-месячном исследовании [31] ($n=290$, ожирение без СД) терапия семаглутидом привела к значительному снижению уровней тиреотропного гормона (ТТГ) (на 0,32 мкМЕ/мл) и свободного трийодтиронина (Т3) (на 0,33 пг/мл), а также к повышению уровня свободного тироксина (Т4) (на 0,06 нг/дл) в крови. Динамика изменения уровня Т4 коррелировала с потерей веса, изменения ТТГ и Т3 от нее не зависели.

В краткосрочном ретроспективном анализе [32] на фоне терапии тирзепатидом у 38 эутиреоидных пациентов с ожирением через 1 мес.

наблюдалось статистически значимое снижение уровня ТТГ (с 2,66 до 2,12 мкМЕ/мл) и повышение уровня свободного Т4 (с 0,75 до 0,86 нг/дл) при сохранении показателей в пределах референсных значений. Повышение концентрации свободного Т4 положительно коррелировало с уменьшением массы тела. Вместе с тем по данным систематического обзора 2026 г. [33] доказательная база в отношении прямого влияния тирзепатида на функцию щитовидной железы остается ограниченной, а интерпретация результатов затруднена из-за влияния потери веса на профиль тиреоидных гормонов.

Наблюдаемые гормональные сдвиги носят преимущественно субклинический характер, как правило, являются вторичными по отношению к уменьшению массы тела, а их клиническая значимость пока не ясна. Пациентам с исходной тиреоидной патологией или получающим левотироксин рекомендуется мониторинг ТТГ для своевременной коррекции дозы.

Злокачественные новообразования

В фармакоэпидемиологическом исследовании по данным VigiBase за период с 01.01.2009 по 31.07.2023 проведен анализ диспропорциональности для оценки потенциальной ассоциации между применением семаглутида и развитием злокачественных новообразований [34]. Установлено, что 442 (0,58%) НЯ из 75 497, возникших у 28 403 пациентов, были связаны с доброкачественными и злокачественными новообразованиями. Среди всех зарегистрированных случаев злокачественных опухолей наиболее частым был рак поджелудочной железы ($n=70$), рак молочной железы ($n=28$), рак щитовидной железы ($n=14$) и медуллярный рак щитовидной железы ($n=15$). Также выявлено 6 случаев холангиокарциномы. Выявлен потенциальный сигнал безопасности: значение нижней границы 95% ДИ для $OR_{025}=2,30$, для информационного компонента (IC_{025}) – 0,23, а для пропорционального отношения сообщений (PRR_{025}) – 2,30, что превысило пороговые значения для обнаружения сигнала. Данных о связи тирзепатида с онкологическими заболеваниями в исследовании не представлено. Выявленный в VigiBase сигнал о потенциальной ассоциации семаглутида с холангиокарциномой требует осторожной интерпретации. Сигнал не является основанием для отмены препарата, но обосновывает необходимость онконастороженности и дальнейших проспективных исследований.

Опорно-двигательный аппарат

Влияние семаглутида и тирзепатида на костную ткань активно исследуется. В исследовании [35] с пероральным приемом семаглутида (41 пациент с СД2) через 52 нед. отмечена тенденция к увеличению объемной МПК большеберцовой кости и улучшению трабекулярной микроархитектуры, несмотря на снижение веса, что указывает на возможные прямые положительные эффекты препарата. В то же время в ретроспективном анализе [36] с участием 255 пациентов с высоким риском переломов через 34 мес. наблюдения отмечено клинически значимое снижение МПК в общем бедре (–2,8%), коррелирующее с величиной потери массы тела, а частота новых переломов была выше у пациентов с СД2, чем без него (20,5 vs 7,0%).

Влияние инкретиномиметиков на костный метаболизм, таким образом, неоднозначно: прямой остеопротекторный эффект может нивелироваться потерей костной массы на фоне выраженного снижения веса. В связи с этим пациентам с исходно высоким риском переломов на фоне терапии рекомендуется мониторинг МПК.

Почки

Острое повреждение почек (ОПП) – серьезное осложнение СД2. Несмотря на доказанные нефропротективные свойства агонистов рецепторов ГПП-1 [37], в пострегистрационном периоде зафиксированы случаи ОПП. Так, в ретроспективном фармаконадзорном исследовании [38] проведен анализ диспропорциональности на основе базы данных FAERS (FDA Adverse Event Reporting System) для сравнения частоты сообщений об ОПП, ассоциированных с тирзепатидом и семаглутидом, за период 01.01.2022–01.09.2025. Из 133 872 проанализированных сообщений (92 807 для тирзепатида и 41 065 для семаглутида) ОПП зарегистрировано в 432 (0,47%) и 440 (1,07%) случаях соответственно. Для тирзепатида по сравнению с семаглутидом ROR составило 0,44 (95% ДИ: 0,38–0,50), что указывает на более низкую частоту сообщений об ОПП для тирзепатида. При этом сигнал диспропорциональности выявлен только для семаглутида. Абсолютное число серьезных исходов ОПП, включая госпитализации и летальные исходы, было выше при применении семаглутида.

Общая частота ОПП в реальной клинической практике остается низкой, тем не менее при инициации терапии агонистами рецепторов ГПП-1,

особенно семаглутидом, следует обеспечивать адекватную гидратацию и мониторинг функции почек.

Фертильность

В клинической практике у женщин с полиэндокринным метаболическим овариальным синдромом (ПМОС) или ожирением и сопутствующим бесплодием снижение массы тела на фоне терапии семаглутидом способствовало восстановлению регулярной овуляции. Прямое влияние агонистов рецепторов ГПП-1 на репродуктивную функцию обеспечивается экспрессией данных рецепторов в яичниках, гипофизе и гипоталамусе [39]. В рандомизированном открытом исследовании [40] с участием 80 женщин с избыточным весом / ожирением и ПМОС сравнивали эффективность 16-недельной комбинированной терапии семаглутидом (1 мг/нед) и метформином (1000 мг 2 раза/сут) с монотерапией метформином. Комбинированная терапия привела к значительно большему снижению массы тела (средняя потеря $6,09 \pm 3,34$ кг vs $2,25 \pm 4,27$ кг; $p < 0,01$), индекса массы тела и соотношения талии и бедер по сравнению с монотерапией. Кроме того, в группе комбинированной терапии наблюдалось более значительное снижение уровня тестостерона, индекса висцерального ожирения и С-реактивного белка, а также более высокая частота восстановления менструального цикла ($72,5$ vs $42,3\%$; $p < 0,01$).

У мужчин с ожирением и СД2 ($n=13$) применение семаглутида сопровождалось улучшением морфологии сперматозоидов, повышением общего тестостерона и редукцией симптомов гипогонадизма [41]. Изменения были в значительной степени обусловлены выраженным улучшением контроля массы тела и гликемии на фоне терапии. Имеющиеся данные, таким образом, позволяют предположить положительный эффект препаратов на мужскую репродуктивную систему, особенно на фоне улучшения метаболического статуса при ожирении.

Исследования, показывающие потенциально положительное влияние на репродуктивную функцию у женщин и мужчин, проведены на малых выборках, поэтому требуют подтверждения в более масштабных исследованиях.

Психические нарушения

В исследовании М. Wang и др. [42] проведен анализ спонтанных сообщений из баз данных FAERS и VigiBase (по состоянию на 01.12.2024) о случаях НЯ для семаглутида и тирзепатида.

Анализ показал, что у пациентов, получавших семаглутид, наблюдалась статистически значимая связь с возникновением депрессивных расстройств: в FAERS OR=1,26 (95% ДИ: 1,15–1,37), в VigiBase OR=1,38 (95% ДИ: 1,27–1,49). Применение тирзепатида не было ассоциировано с увеличением риска подобных НЯ.

В ретроспективном исследовании по данным FAERS (01.04.2021–30.09.2025) с использованием сравнительного подхода было проанализировано 211 195 уникальных случаев для характеристики психиатрических НЯ на фоне применения агонистов рецепторов ГПП-1 [43]. Анализ диспропорциональности выявил 16 подтвержденных сигналов, среди которых наиболее частыми были биполярное расстройство (ROR=6,88), большая депрессия (ROR=5,46) и суицидальные мысли (ROR=2,95). При сравнении отдельных препаратов величина сигналов была неизменно выше для семаглутида, чем для тирзепатида, хотя оба препарата соответствовали критериям сигнала при применении подхода, основанного на сравнении с контрольной группой.

Оценка влияния на психическое здоровье пациентов с СД2 или ожирением осложняется потенциальным влиянием метаболических расстройств на психическое здоровье. Имеющиеся данные свидетельствуют о необходимости психиатрического мониторинга при терапии уязвимых пациентов, однако связь с конкретными препаратами остается неоднозначной и может быть связана с индивидуальной предрасположенностью.

Орган зрения

Имеются данные о потенциальной связи между применением семаглутида и развитием неартериитной передней ишемической оптической нейропатии (NAION) – редкого заболевания, которое при отсутствии терапии может вызывать необратимую потерю зрения [44]. NAION возникает в связи с сосудистой дерегуляцией головки зрительного нерва, активацией рецепторов ГПП-1 в ганглиозных клетках сетчатки и быстрых гликемических или весовых изменений, влияющих на перфузию. Наиболее уязвимы пациенты с уплотненными зрительными дисками или сосудистыми факторами риска [45].

М. Lakhani и соавт. [45] на основании данных FAERS и VigiBase показали, что семаглутид ассоциировался с повышенным риском развития NAION (FAERS: OR=11,12, 95% ДИ: 8,15–15,16; VigiBase: OR=68,58, 95% ДИ: 16,75–280,67), диабетической ретинопатии (OR=17,28, 95% ДИ:

13,62–21,91; OR=7,81, 95% ДИ: 5,60–10,90 соответственно), а также отслойки сетчатки / стекловидного тела, внутриглазного кровоизлияния и разрывов сетчатки. Тирзепатид достоверно коррелировал только с развитием диабетической ретинопатии в базе FAERS (OR=3,06, 95% ДИ: 2,05–4,58). В базе VigiBase значимой связи с диабетической ретинопатией не выявлено (OR=1,33, 95% ДИ: 0,81–2,18). В отношении других изученных глазных состояний достоверных связей с тирзепатидом не установлено.

В исследовании SUSTAIN-6 CVOT [46, 47] (3297 пациентов; 1648 в группе семаглутида и 1649 в группе плацебо) применение семаглутида приводило к статистически значимому увеличению риска осложнений диабетической ретинопатии по сравнению с плацебо (3,0 vs 1,8%; 95% ДИ: 1,11–2,78; $p=0,02$). Наибольший риск наблюдался у пациентов с уже диагностированной диабетической ретинопатией (83,5% случаев в группе осложнений), а также у тех, у кого отмечалось более быстрое снижение уровня HbA1c (более чем на 1,5% к 16 нед. лечения).

В ретроспективном когортном исследовании [44] с участием 16827 пациентов с нейроофтальмологической патологией показано, что за 36 мес. совокупная заболеваемость NAION у пациентов, получавших семаглутид при СД2, составила 8,9%, тогда как среди принимавших другие антидиабетические препараты — 1,8% (OR=4,28; 95% ДИ: 1,62–11,29). У пациентов с избыточным весом или ожирением показатели составили 6,7 vs 0,8% соответственно (OR=7,64; 95% ДИ: 2,21–26,36).

В связи с повышенным риском офтальмологических осложнений рекомендуется офтальмологический скрининг до инициации терапии и мониторинг во время лечения, особенно у пациентов с сосудистыми факторами риска.

Нарушения со стороны кожи

Анализ данных VigiBase (426 945 сообщений о НЯ при использовании агонистов рецепторов ГПП-1 по состоянию на 25.10.2025) и Французской базы данных фармаконадзора [48] позволил выявить 4281 (1,0%) сообщение о дизестезии, из них 1308 (30,5%) случаев связаны с семаглутидом, 808 (18,9%) — с тирзепатидом. Для семаглутида выявлены статистически значимые ассоциации с гиперестезией ($IC=2,6$; $IC_{0,25}=2,4$), дизестезией ($IC=2,1$; $IC_{0,25}=1,8$) и ощущением жжения на коже ($IC=0,1$; $IC_{0,25}=0,0$); для тирзепатида —

с гиперестезией ($IC=0,7$; $IC_{0,25}=0,3$). Качественный анализ 15 информативных случаев из французской базы данных [48] показал, что наиболее частым проявлением было ощущение жжения (8 случаев, 53%), преимущественно связанное с семаглутидом (7 случаев), с локализацией на спине, животе, бедрах и руках. Клинические проявления были дозозависимыми, часто возникали на этапе эскалации дозы (время до развития симптомов от 3 до 93 суток) и разрешались после отмены препарата. В трех случаях наблюдался рецидив при повторном введении семаглутида.

Данные фармаконадзора подтверждают результаты клинических исследований: в STEP UP [49] дизестезия наблюдалась у 22,9% пациентов в группе семаглутида в дозе 7,2 мг, у 6% в группе 2,4 мг и у 0,5% в группе плацебо; в OASIS 1 [50] изменение кожной чувствительности отмечалось у 13% пациентов, принимавших семаглутид 50 мг перорально, против 1% в группе плацебо. Дизестезия, включая ощущение жжения, развивалась дозозависимо, чаще при применении семаглутида, чем тирзепатида.

Терапия инкретиномиметиками, преимущественно семаглутидом, ассоциирована с развитием специфических сенсорных реакций в виде кожной дизестезии. Для сохранения приверженности пациентов лечению важно соблюдение рекомендованных графиков титрования дозы и своевременное информирование пациентов о возможности преходящих изменений кожной чувствительности.

Организация пострегистрационного мониторинга безопасности

Семаглутид и тирзепатид относятся к инновационным классам препаратов. В связи с необходимостью накопления данных по их долгосрочной безопасности в реальной клинической практике национальные и международные регуляторные органы применяют к ним процедуру дополнительного мониторинга. В Евразийском экономическом союзе (ЕАЭС), в том числе в Российской Федерации, механизм дополнительного мониторинга регулируется Правилами надлежащей практики фармаконадзора ЕАЭС (глава XIII «Дополнительный мониторинг в рамках надлежащей практики фармаконадзора»)⁹. В общей характеристике лекарственного препарата и инструкции по медицинскому

⁹ Решение Совета ЕЭК от 03.11.2016 № 87 «Об утверждении Правил надлежащей практики фармаконадзора Евразийского экономического союза».

применению (листке-вкладыше) семаглутида и тирзепатида присутствует символ перевернутого черного треугольника (▼) и специальная формулировка «Данный лекарственный препарат подлежит дополнительному мониторингу. Это позволит быстро выявить новую информацию по безопасности. Мы обращаемся к специалистам системы здравоохранения с просьбой сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях»¹⁰.

Одним из инструментов оценки безопасности на пострегистрационном этапе является периодический обновляемый отчет по безопасности (ПООБ). В соответствии с главой VIII Правил надлежащей практики фармаконадзора ЕАЭС¹¹ ПООБ представляет собой ретроспективный документ, позволяющий держателю регистрационного удостоверения провести критический анализ соотношения «польза–риск» лекарственного препарата на основе накопленных данных за отчетный период. Для препаратов, включенных в список дополнительного мониторинга, представление ПООБ является обязательным условием и обеспечивает возможность кумулятивной оценки профиля безопасности с учетом новых данных из реальной клинической практики.

Препараты семаглутида и тирзепатида на территории Европейского союза включены в публикуемый Европейским агентством по лекарственным средствам (European Medicines Agency, EMA) в открытом доступе список лекарственных препаратов, подлежащих дополнительному мониторингу (обновляется ежемесячно)¹². В краткой характеристике данных препаратов и в листке-вкладыше для пациента также присутствует маркировка в виде черного перевернутого треугольника (▼). В рамках оценки безопасности семаглутида EMA требует от производителя проведения активного мониторинга специфических

рисков в рамках одобренного плана управления рисками¹³. Для оценки безопасности тирзепатида Комитет по оценке рисков EMA (Pharmacovigilance Risk Assessment Committee, PRAC) указал на необходимость мониторинга специфических рисков: панкреатит, медуллярный рак щитовидной железы, нарушения функции печени¹⁴.

В США семаглутид и тирзепатид находятся под усиленным фармаконадзорным контролем, производители обязаны выполнять пострегистрационные требования (PMRs) и обязательства (PMCs)¹⁵, которые включают в себя исследования и испытания в области клинической безопасности, клинической эффективности, клинической фармакологии и неклинической токсикологии. Особый фармаконадзорный статус этих препаратов официально зафиксирован также как наличие «предупреждения в рамке» (black box warning) в инструкции по применению о риске опухолей C-клеток щитовидной железы¹⁶. Кроме того, в 2010 г. в рамках пострегистрационного соглашения с FDA был создан регистр серийных случаев «Исследование по эпиднадзору за медуллярным раком щитовидной железы» (долгосрочное наблюдение)¹⁷.

Наряду с пассивным сбором спонтанных сообщений («Фармаконадзор» АИС Росздравнадзора, VigiBase, FAERS, EudraVigilance) для данных препаратов могут применяться следующие целевые методы мониторинга безопасности.

1. Проспективные регистры реальной клинической практики, объединяющие данные электронных медицинских карт, лабораторных показателей и исходов лечения. Например, «Helix GLP-1 Agonist Virtual Registry»¹⁸ – исследовательская база данных, объединяющая геномную информацию с данными электронных медицинских карт, «DPV-registry» (Diabetes Patient Follow-up) [51] – используется для изучения гете-

¹⁰ Государственный реестр лекарственных средств Минздрава России. <https://grls.rosminzdrav.ru/>

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

¹² Medicines under additional monitoring. EMA. https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory-overview/post-authorisation/pharmacovigilance-post-authorisation/medicines-under-additional-monitoring?spm=a2ty_o01.29997173.0.0.284a55fbMwAJmR

¹³ Ozempic. Assessment report. EMA/CHMP/715701/2017. EMA; 2017.

¹⁴ Mounjaro. Annex I: Summary of product characteristics. https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/mounjaro-epar-product-information_en.pdf

¹⁵ Postmarketing requirements and commitments: Searchable database. FDA; 2024. <https://www.fda.gov/drugs/postmarketing-requirements-and-commitments-introduction/postmarketing-requirements-and-commitments-searchable-database>

¹⁶ Ozempic. FDA-approved drugs. <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/index.cfm?event=overview.process&ApplNo=209637>

Wegovy. FDA-approved drugs. <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/index.cfm?event=overview.process&ApplNo=215256>

Mounjaro. FDA-approved drugs. <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/index.cfm?event=overview.process&ApplNo=215866>

Zepbound. FDA-approved drugs. <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/index.cfm?event=overview.process&ApplNo=218910>

¹⁷ Medullary thyroid carcinoma (MTC) registry consortium. <https://www.thyroid.org/professionals/partner-relations/medullary-thyroid-carcinoma-registry-consortium/>

¹⁸ Pennic F. Helix launches largest clinico-genomic data cohort to optimize GLP-1's. HIT Consultant. 02.03.2025. <https://hitconsultant.net/2025/02/03/helix-launches-largest-clinico-genomic-data-cohort-to-optimize-qlp-1s/#respond>

рогенности ответа на терапию ГПП-1, включая различия в снижении массы тела и HbA1c.

2. Анализ крупных административных баз данных и страховых когорт — ретроспективные исследования на основе обезличенных электронных медицинских карт и страховых баз, позволяющие оценивать сравнительную эффективность и долгосрочную безопасность в больших популяциях [52–54].

3. Активный аналитический мониторинг сигналов безопасности, включающий разработку и валидацию триггер-инструментов [55] для раннего выявления сигналов с последующей количественной оценкой рисков с использованием актуальных эпидемиологических методов: анализ «времени до наступления» (time-to-onset), WSP-анализ, стратифицированный анализ, активный компараторный анализ и оценка влияния сопутствующей терапии [42, 43, 56, 57].

4. Пострегистрационные требования и обязательства (PMRs/PMCs) — исследования, инициируемые регуляторными органами для углубленного изучения идентифицированных или потенциальных рисков [58].

Учитывая выявленные при анализе литературы различия в сигналах безопасности семаглутида (более высокие риски ОПП, депрессивных расстройств, NAION) и тирзепатида (преобладание осложнений со стороны желудочно-кишечного тракта), целесообразно предусмотреть стратифицированный подход к мониторингу, включающий: для пациентов, получающих семаглутид, обязательный контроль функции почек [38], офтальмологическое наблюдение при быстром снижении HbA1c, а также мониторинг психоневрологического статуса и оценку мышечной массы при быстрой потере веса [59]; для пациентов, получающих тирзепатид, детальную регистрацию желудочно-кишечных нарушений на этапе титрования дозы; для всех пациентов необходима коррекция доз сопутствующих препаратов и скрининг на лекарственные взаимодействия (пероральные контрацептивы, левотироксин) [60], а также разработка долгосрочного плана наблюдения после завершения терапии для предотвращения регресса веса.

Ограничения исследования

Представленные данные имеют ряд методологических ограничений, касающихся источников информации и дизайна исследований. Прежде всего следует учесть неоднородность дизайна включенных исследований: они различаются по критериям оценки эффективности,

безопасности и срокам наблюдения, что затрудняет прямое сравнение профилей семаглутида и тирзепатида.

Значительная часть проанализированных данных по безопасности получена из систем пассивного фармаконадзора (спонтанные сообщения). Следует учитывать, что базы спонтанных сообщений VigiBase, FAERS имеют существенные ограничения: неполнота отчетности, отсутствие точного знаменателя (числа пациентов, принявших препарат) и возможные искажения из-за различий в интенсивности сообщений. В связи с этим данные базы не позволяют рассчитать истинную частоту или риск развития нежелательных реакций и не могут служить основой для прямого сравнения безопасности препаратов.

Важным методологическим аспектом выступает смешение популяций пациентов, получающих препараты по разным показаниям: семаглутид и тирзепатид применяют как при СД2, так и при ожирении, тогда как исходный сердечно-сосудистый риск в этих группах существенно различается. В ряде регистров эти популяции анализируются совместно, что может искажать результаты оценки безопасности. Кроме того, упоминаемые международные регистры реальной клинической практики (DPV, Helix) функционируют в США и Германии. Это ограничивает возможность непосредственного переноса выводов на популяцию Российской Федерации из-за различий в этническом составе, структуре рациона питания и распространенности сопутствующих заболеваний.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Сравнительный анализ эффективности тирзепатида и семаглутида у пациентов с СД2 и ожирением на основании данных клинических исследований, метаанализов подтвердил высокую клиническую эффективность обоих препаратов в снижении уровня HbA1c, массы тела и сердечно-сосудистого риска. При этом различия в степени выраженности эффектов не являются определяющими для клинического выбора без учета индивидуального профиля безопасности.

В рамках пострегистрационного мониторинга установлено, что оба препарата имеют сопоставимый профиль безопасности, однако выявлены значимые различия в спектре редких нежелательных реакций и сигналов безопасности. Желудочно-кишечные расстройства являются наиболее частыми НЯ для обоих препаратов, при этом риск тяжелых событий, включая

острый панкреатит, заболевания желчевыводящих путей, кишечную непроходимость, гастропарез и тяжелый запор, сопоставим между препаратами. Для семаглутида зарегистрированы случаи ОПП, NAION, депрессивных расстройств, а также дозозависимые сенсорные нарушения кожи. Данные о воздействии тирзепатида и семаглутида на щитовидную железу и костную ткань предварительные и нуждаются в подтверждении в ходе дальнейших проспективных исследований. Данные о потенциально положительном влиянии на репродуктивную функцию у женщин и мужчин ввиду малого размера выборок также требуют подтверждения в более масштабных исследованиях.

Для получения достоверных данных о долгосрочной безопасности тирзепатида и семаглутида необходим комплексный подход, сочетающий методы пассивного фармаконадзора (сбор

спонтанных сообщений) с активными стратегиями мониторинга: проспективными регистрами, анализом крупных административных баз данных и страховых когорт, а также аналитическим мониторингом сигналов безопасности, включающим разработку и валидацию триггерных инструментов и пострегистрационные требования и обязательства (PMRs/PMCs).

Учитывая выявленные различия в профилях безопасности препаратов, необходим дифференцированный контроль рисков, специфичных для тирзепатида и семаглутида. Данный подход должен включать: регулярное обновление плана управления рисками и периодических отчетов по безопасности, сохранение символа дополнительного мониторинга (▼) в маркировке препаратов, коррекцию доз сопутствующих препаратов при необходимости, а также долгосрочное наблюдение пациентов после завершения терапии.

Литература / References

- Дедов ИИ, Шестакова МВ, Викулова ОК и др. Эпидемиология и ключевые клинико-терапевтические показатели сахарного диабета в Российской Федерации в разрезе стратегических целей Всемирной организации здравоохранения. *Сахарный диабет*. 2025;28(1):4–17.
Dedov II, Shestakova MV, Vikulova OK, et al. Epidemiology and key clinical and therapeutic indicators of diabetes mellitus in Russian Federation according to the World Health Organization's strategy goals. *Diabetes mellitus*. 2025;28(1):4–17 (In Russ.).
<https://doi.org/10.14341/DM13292>
- Kalyani RR, Neumiller JJ, Maruthur NM, et al. Diagnosis and treatment of type 2 diabetes in adults: A review. *JAMA*. 2025;334(11):984–1002.
<https://doi.org/10.1001/jama.2025.5956>
- NCD Risk Factor Collaboration. Worldwide trends in underweight and obesity from 1990 to 2022: A pooled analysis of 3663 population-representative studies with 222 million children, adolescents, and adults. *Lancet*. 2024;403(10431):1027–50.
[https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(23\)02750-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(23)02750-2)
- Рамазанова ЗД, Пашкова ЕЮ, Дарсигова МН и др. Наблюдение пациента с морбидным ожирением после проведения бариатрической эмболизации левой желудочной артерии. *Эндокринология: новости, мнения, обучение*. 2019;8(2):90–4.
Ramazanova ZD, Pashkova EYu, Darsigova MN, et al. Observation of a patient with morbid obesity after bariatric embolization of the left gastric artery. *Endocrinology. News, Opinions, Training*. 2019;8(2):90–4 (In Russ.).
<https://doi.org/10.24411/2304-9529-2019-12011>
- Шестакова МВ, Шестакова ЕА, Скляник ИА и др. Ожирение и сахарный диабет — всегда ли вместе? *Терапевтический архив*. 2022;94(10):1131–5.
Shestakova MV, Shestakova EA, Sklyanik IA, et al. Obesity and diabetes — are they always together? *Therapeutic Archive*. 2022;94(10):1131–5 (In Russ.).
<https://doi.org/10.26442/00403660.2022.10.201880>
- White B, Ng SM, Agwu JC, et al. A practical evidence-based approach to management of type 2 diabetes in children and young people (CYP): UK consensus. *BMC Med*. 2024;22(1):144.
<https://doi.org/10.1186/s12916-024-03349-4>
- Ruze R, Liu T, Zou X, et al. Obesity and type 2 diabetes mellitus: Connections in epidemiology, pathogenesis, and treatments. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2023;14:1161521.
<https://doi.org/10.3389/fendo.2023.1161521>
- Samson SL, Vellanki P, Blonde L, et al. American Association of Clinical Endocrinology consensus statement: Comprehensive type 2 diabetes management algorithm — 2023 update. *Endocr Pract*. 2023;29(5):305–40.
<https://doi.org/10.1016/j.eprac.2023.02.001>
- Yao H, Zhang A, Li D, et al. Comparative effectiveness of GLP-1 receptor agonists on glycaemic control, body weight, and lipid profile for type 2 diabetes: Systematic review and network meta-analysis. *BMJ*. 2024;384:e076410.
<https://doi.org/10.1136/bmj-2023-076410>
- Frias JP, Davies MJ, Rosenstock J, et al. Tirzepatide versus semaglutide once weekly in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2021;385(6):503–15.
<https://doi.org/10.1056/NEJMoa2107519>
- Garvey WT, Frias JP, Jastreboff AM, et al. Tirzepatide once weekly for the treatment of obesity in people with type 2 diabetes (SURMOUNT-2): A double-blind, randomised, multicentre, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet*. 2023;402(10402):613–26.
[https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(23\)01200-x](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(23)01200-x)
- Davies M, Færch L, Jeppesen OK, et al. Semaglutide 2.4 mg once a week in adults with overweight or obesity, and type 2 diabetes (STEP 2): A randomised, double-blind, double-dummy, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet*. 2021;397(10278):971–84.
[https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)00213-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)00213-0)
- Aronne LJ, Horn DB, le Roux CW, et al. Tirzepatide as compared with semaglutide for the treatment of obesity. *N Engl J Med*. 2025;393(1):26–36.
<https://doi.org/10.1056/NEJMoa2416394>
- Müllertz ALO, Sandsdal RM, Jensen SBK, et al. Potent incretin-based therapy for obesity: A systematic review and meta-analysis of the efficacy of semaglutide and tirzepatide on body weight and waist circumference, and safety. *Obes Rev*. 2024;25(5):e13717.
<https://doi.org/10.1111/obr.13717>
- Rodriguez PJ, Goodwin Cartwright BM, Gratzl S, et al. Semaglutide vs tirzepatide for weight loss in adults with overweight or obesity. *JAMA Intern Med*. 2024;184(9):1056–64.
<https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2024.2525>
- Пашкова ЕЮ, Карпенко ЕР. Сердечно-сосудистые преимущества семаглутида: от механизмов действия к клиническим результатам. *Атмосфера. Новости кардиологии*. 2025;(1):22–32.
Pashkova EYu, Karpenko ER. Cardiovascular benefits of semaglutide: From mechanisms of action to clinical results. *Atmosphere. Cardiology News*. 2025;(1):22–32 (In Russ.).
<https://doi.org/10.24412/2076-4189-2025-13270>
- Nauck MA, D'Alessio DA. Tirzepatide, a dual GIP/GLP-1 receptor co-agonist for the treatment of type 2 diabetes with unmatched effectiveness regarding glycaemic control and body weight reduc-

- tion. *Cardiovasc Diabetol.* 2022;21(1):169. <https://doi.org/10.1186/s12933-022-01604-7>
18. De Block C, Bailey C, Wysham C, et al. Tirzepatide for the treatment of adults with type 2 diabetes: An endocrine perspective. *Diabetes Obes Metab.* 2023;25(1):3–17. <https://doi.org/10.1111/dom.14831>
 19. Демидова ТЮ, Измайлова МЯ. Новые горизонты в управлении метаболическими заболеваниями: фокус на эффективность и безопасность тирзепатида. *FOCUS Эндокринология.* 2025;6(3):12–23.
Demidova TYu, Izmailova MYa. New horizons in the management of metabolic diseases: Focus on the efficacy and safety of tirzepatide. *FOCUS. Endocrinology.* 2025;6(3):12–23 (In Russ.). <https://doi.org/10.62751/2713-0177-2025-6-3-03>
 20. Jalleh RJ, Plummer MP, Marathe CS, et al. Clinical consequences of delayed gastric emptying with GLP-1 receptor agonists and tirzepatide. *J Clin Endocrinol Metab.* 2024;110(1):1–15. <https://doi.org/10.1210/clinem/dgae719>
 21. Melson E, Ashraf U, Papamargaritis D, et al. What is the pipeline for future medications for obesity? *Int J Obes (Lond).* 2025;49(3):433–51. <https://doi.org/10.1038/s41366-024-01473-y>
 22. Anson M, Henney AE, Broadwell N, et al. Incidence of new onset type 2 diabetes in adults living with obesity treated with tirzepatide or semaglutide: Real world evidence from an international retrospective cohort study. *EClinicalMedicine.* 2024;75:102777. <https://doi.org/10.1016/j.eclinm.2024.102777>
 23. Kushner RF, Ryan DH, Deanfield J, et al. Safety profile of semaglutide versus placebo in the SELECT study: A randomized controlled trial. *Obesity (Silver Spring).* 2025;33(3):452–62. <https://doi.org/10.1002/oby.24222>
 24. Stefanou MI, Theodorou A, Malhotra K, et al. Risk of major adverse cardiovascular events and stroke associated with treatment with GLP-1 or the dual GIP/GLP-1 receptor agonist tirzepatide for type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis. *Eur Stroke J.* 2024;9(3):530–9. <https://doi.org/10.1177/23969873241234238>
 25. Fahim SA, Attia YM, Messiha A, et al. Comparative safety and side effects of semaglutide and tirzepatide: Implications for clinical decision-making in obesity management. *Biomed Pharmacother.* 2025;193:118731. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2025.118731>
 26. Liu L, Chen J, Wang L, et al. Association between different GLP-1 receptor agonists and gastrointestinal adverse reactions: A real-world disproportionality study based on FDA adverse event reporting system database. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2022;13:1043789. <https://doi.org/10.3389/fendo.2022.1043789>
 27. Crisafulli S, Alkabbani W, Paik JM, et al. Comparative gastrointestinal safety of dulaglutide, semaglutide, and tirzepatide in adults with type 2 diabetes. *Ann Intern Med.* 2026;179(1):1–11. <https://doi.org/10.7326/ANNALS-25-01724>
 28. Li J, Liang J, Zhang W, et al. Integrated evidence from VigiBase and clinical trials: A comprehensive pharmacovigilance analysis of seven glucagon-like peptide 1 receptor agonists (GLP-1 RAs). *Diabetes Ther.* 2026;17(6):853–72. <https://doi.org/10.1007/s13300-026-01872-6>
 29. Ismaiel A, Scarlata GGM, Boitos I, et al. Gastrointestinal adverse events associated with GLP-1 RA in non-diabetic patients with overweight or obesity: A systematic review and network meta-analysis. *Int J Obes (Lond).* 2025;49(10):1946–57. <https://doi.org/10.1038/s41366-025-01859-6>
 30. Zhang Z, Yang J, Gao L. Implications of glucagon-like peptide-1 receptor agonists on thyroid function and thyroid nodules: A drug target Mendelian randomization and cohort study. *Endocr Pract.* 2026;32(1):60–6. <https://doi.org/10.1016/j.eprac.2025.07.013>
 31. Konopka P, Janucik A, Citko A, et al. The effect of three-month semaglutide treatment on serum TSH and thyroid hormones in individuals with obesity. *J Endocr Soc.* 2024;8(Suppl 1):bvae163.2085. <https://doi.org/10.1210/jendso/bvae163.2085>
 32. Elma Y, Topaloglu O. Association between tirzepatide therapy and thyroid function in euthyroid patients with obesity. *J Endocrinol Metab.* 2026;16(1):15–21. <https://doi.org/10.14740/jem1617>
 33. Caponio G, Acucella GA. Tirzepatide and thyroid function in adults with type 2 diabetes or obesity: A systematic evidence map and data gap analysis. *Obes Med.* 2026;61:100696. <https://doi.org/10.1016/j.obmed.2026.100696>
 34. Kaur RJ, Gomaz SB, Shaurya R, et al. Disproportionality analysis of semaglutide-associated bile-duct cancer: A VigiBase study. *Indian J Gastroenterol.* 2026. <https://doi.org/10.1007/s12664-025-01891-4>
 35. Das L, Bhadada SK, Duseja A, Bansal R. Effect of oral semaglutide on hepatic steatosis and fibrosis, and bone microarchitecture in non-alcoholic fatty liver disease complicating type 2 diabetes mellitus: A prospective, interventional, open-label, paired study. *J Endocr Soc.* 2024;8(Suppl 1):bvae163.576. <https://doi.org/10.1210/jendso/bvae163.576>
 36. Liu Y, Walzer D, Schmitz S, et al. Association of semaglutide and tirzepatide use on bone density and fracture risk in obese patients with and without diabetes. *J Endocr Soc.* 2025;9(Suppl 1):bvaf149.558. <https://doi.org/10.1210/jendso/bvaf149.558>
 37. Caruso I, Giorgino F. Renal effects of GLP-1 receptor agonists and tirzepatide in individuals with type 2 diabetes: Seeds of a promising future. *Endocrine.* 2024;84(3):822–35. <https://doi.org/10.1007/s12020-024-03757-9>
 38. Gandhi A, Bhatt N, Parhizgar A. Comparative renal safety of tirzepatide and semaglutide: An FDA Adverse Event Reporting System (FAERS) – Disproportionality Study. *J Clin Med.* 2025;14(21):7678. <https://doi.org/10.3390/jcm14217678>
 39. Borchers S, Skibicka KP. GLP-1 and its analogs: Does sex matter? *Endocrinology.* 2025;166(2):bqae165. <https://doi.org/10.1210/endo/bqae165>
 40. Chen H, Lei X, Yang Z, et al. Effects of combined metformin and semaglutide therapy on body weight, metabolic parameters, and reproductive outcomes in overweight/obese women with polycystic ovary syndrome: A prospective, randomized, controlled, open-label clinical trial. *Reprod Biol Endocrinol.* 2025;23(1):108. <https://doi.org/10.1186/s12958-025-01447-3>
 41. Gregorič N, Šikonja J, Janež A, et al. Semaglutide improved sperm morphology in obese men with type 2 diabetes mellitus and functional hypogonadism. *Diabetes Obes Metab.* 2025;27(2):519–28. <https://doi.org/10.1111/dom.16042>
 42. Wang M, Chen X, Liu Z, et al. Exploring potential associations between GLP-1RAs and depressive disorders: A pharmacovigilance study based on FAERS and VigiBase data. *EClinicalMedicine.* 2025;86:103385. <https://doi.org/10.1016/j.eclinm.2025.103385>
 43. Moon S, Lee E, Kim D, et al. Psychiatric safety signals of GLP-1 receptor agonists: A FAERS-based pharmacovigilance study with explainable machine learning. *Pharmaceuticals.* 2026;19(6):953. <https://doi.org/10.3390/ph19060953>
 44. Hathaway JT, Shah MP, Hathaway DB, et al. Risk of nonarteritic anterior ischemic optic neuropathy in patients prescribed semaglutide. *JAMA Ophthalmol.* 2024;142(8):732–9. <https://doi.org/10.1001/jamaophthalmol.2024.2296>
 45. Lakhani M, Kwan ATH, Mihalache A, et al. Association of glucagon-like peptide-1 receptor agonists with optic nerve and retinal adverse events: A population-based observational study across 180 countries. *Am J Ophthalmol.* 2025;277:148–68. <https://doi.org/10.1016/j.ajo.2025.05.007>
 46. Vilsbøll T, Bain SC, Leiter LA, et al. Semaglutide, reduction in glycated haemoglobin and the risk of diabetic retinopathy. *Diabetes Obes Metab.* 2018;20(4):889–97. <https://doi.org/10.1111/dom.13172>
 47. Krüger N, Schneeweiss S, Desai RJ, et al. Cardiovascular outcomes of semaglutide and tirzepatide for patients with type 2 diabetes in clinical practice. *Nat Med.* 2026;32(1):342–52. <https://doi.org/10.1038/s41591-025-04102-x>
 48. Laroche ML, Géniaux H, Jardou M. Dysesthesia associated with GLP-1 agonist therapies: Data-mining analysis and literature review. *Eur J Clin Pharmacol.* 2026;82(6):154. <https://doi.org/10.1007/s00228-026-04079-7>
 49. Wharton S, Freitas P, Hjelmæsæth J, et al. Once-weekly semaglutide 7.2 mg in adults with obesity (STEP UP): A randomised, controlled, phase 3b trial. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2025;13(11):949–63. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(25\)00226-8](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(25)00226-8)
 50. Knop FK, Aroda VR, do Vale RD, et al. Oral semaglutide 50 mg taken once per day in adults with overweight or obesity (OASIS 1): A randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet.* 2023;402(10403):705–19. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(23\)01185-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(23)01185-6)
 51. Heni M, Frühwald L, Karges W, et al. Heterogeneity in response to GLP-1 receptor agonists in type 2 diabetes in real-world clinical

- practice: insights from the DPV register – an IMI-SOPHIA study. *Diabetologia*. 2025;68:1666–73.
<https://doi.org/10.1007/s00125-025-06448-w>
52. Wilson L, Zhao Z, Divino V, et al. Semaglutide and tirzepatide effects on cardiovascular outcomes in people with overweight or obesity in the real world (STEER). *Diabetes Obes Metab*. 2026;28(3):2403–15.
<https://doi.org/10.1111/dom.70436>
53. Kim C, Jastreboff A, Krumholz H, et al. Abstract 4367801: Tirzepatide achieves greater weight and blood pressure reduction than semaglutide in routine clinical practice. *Circulation*. 2025;152(Suppl 3):A4367801.
https://doi.org/10.1161/circ.152.suppl_3.4367801
54. Hurtado RL, Amato AA, de Luca Corrêa H, et al. GLP-1 receptor agonists in Brazil: Landscape of consumption, safety and regulation. *Diabetes Obes Metab*. 2026;28(5):4185–93.
<https://doi.org/10.1111/dom.70609>
55. Wang SX, Guo XZ, Zhang YL, et al. Study on active monitoring and early warning of adverse drug reaction risk of GLP-1RAs based on real-world data. *Zhongguo Yiyuan Yaoxue Zazhi*. 2025;45(24):2872–6 (In Chinese).
<https://doi.org/10.13286/j.1001-5213.2025.24.13>
56. Guo X, Zhang J, Li Q, et al. Safety profile of tirzepatide in real-world clinical practice: A pharmacovigilance study using the FAERS database. *Diabetes Obes Metab*. 2026;28(10):8936–45.
<https://doi.org/10.1111/dom.71025>
57. Cheng X, Jiang Z, Li G, et al. Multi-database pharmacovigilance assessment of GLP-1 receptor agonist-related ophthalmic risks using advanced signal detection in FAERS and vigibase. *J Endocrinol Invest*. 2026;49(2):425–33.
<https://doi.org/10.1007/s40618-025-02712-3>
58. Букатина ТМ. Методы пострегистрационного фармаконадзора: спонтанные сообщения и мониторинг научной литературы (обзор). *Безопасность и риск фармакотерапии*. 2026;14(2):184–94. Bukatina TM. Methods of post-registration pharmacovigilance: Spontaneous reports and monitoring of scientific literature (review). *Safety and Risk of Pharmacotherapy*. 2026;14(2):184–94 (In Russ.).
<https://doi.org/10.30895/2312-7821-2026-14-2-184-194>
59. Moiz A, Peters TM, Tsoukas MA, et al. Balancing the benefits and risks of GLP-1 receptor agonists: A clinical guide for shared decision-making. *EClinicalMedicine*. 2026;96:103991.
<https://doi.org/10.1016/j.eclinm.2026.103991>
60. Min JS, Jo SJ, Lee S, et al. A comprehensive review on the pharmacokinetics and drug-drug interactions of approved GLP-1 receptor agonists and a dual GLP-1/GIP receptor agonist. *Drug Des Devel Ther*. 2025;19:3509–37.
<https://doi.org/10.2147/DDDT.S506957>

Вклад авторов. Все авторы подтверждают соответствие своего авторства критериям ICMJE. Наибольший вклад распределен следующим образом: *Елисеева Е.М.* — концепция и дизайн исследования, анализ литературы по механизмам действия и эффективности препаратов, анализ подходов к организации пострегистрационного мониторинга безопасности, написание рукописи, формулировка выводов; *Дружинина А.А.* — анализ эпидемиологических данных и данных пострегистрационного фармаконадзора, написание текста рукописи, формулировка цели и выводов; *Чистохина А.А.* — анализ данных по безопасности препаратов, включая редкие и специфические нежелательные реакции, с выделением ключевых различий в профилях безопасности, написание текста рукописи, формулировка выводов.

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. *Ekaterina M. Eliseeva* conceptualized and designed the study, analyzed the literature on the mechanisms of action and efficacy of the drugs, analyzed approaches to organizing post-registration safety monitoring, drafted the manuscript, and formulated the conclusions. *Anna A. Druzhinina* analyzed epidemiological data and data from post-registration pharmacovigilance, drafted the manuscript, and formulated the aim and conclusions. *Anna A. Chistokhina* analyzed drug safety data, including rare and specific adverse drug reactions, and identified key differences in safety profiles, drafted the manuscript, and formulated the conclusions.

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

ОБ АВТОРАХ / AUTHORS

Елисеева Екатерина Максимовна / *Ekaterina M. Eliseeva*

ORCID: <https://orcid.org/0009-0007-0566-7700>

Дружинина Анна Александровна / *Anna A. Druzhinina*

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6091-6449>

Чистохина Анна Андреевна / *Anna A. Chistokhina*

ORCID: <https://orcid.org/0009-0000-8907-1873>

Поступила 27.04.2026

После доработки 25.08.2026

Принята к публикации 16.09.2026

Received April 27, 2026

Revised August 25, 2026

Accepted September 16, 2026

УДК 615.03:616-056.52

<https://doi.org/10.30895/2312-7821-2026-14-3-263-277>

Оригинальная статья | Original article



Портфель активных разработок фармакотерапии ожирения: анализ данных реестра ClinicalTrials.gov

Р.И. Ягудина¹, Д.С. Цапко²

¹ Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), Трубетцкая ул., д. 8, стр. 2, Москва, 119991, Российская Федерация

² Независимый исследователь, Москва, Российская Федерация

✉ Ягудина Роза Исмаиловна yagudina_r_i@staff.sechenov.ru

РЕЗЮМЕ

ВВЕДЕНИЕ. Успех агонистов рецепторов инкретинов изменил стандарт фармакотерапии ожирения и стимулировал как развитие инкрементальных инноваций уже существующих препаратов, так и поиск веществ с принципиально новыми механизмами действия. В условиях быстрой диверсификации портфеля разработок его систематический мониторинг необходим для прогнозирования терапевтических горизонтов и за-благовременной подготовки системы здравоохранения к внедрению новых подходов.

ЦЕЛЬ. Комплексный анализ активного портфеля клинических разработок фармакотерапии ожирения по ключевым параметрам: распределение по фазам клинических исследований, вид молекулярных мишеней, оценка коморбидных исходов и полнота раскрытия фармакологического профиля.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ. Проанализированы данные реестра ClinicalTrials.gov. Из 726 записей активного портфеля разработок отобраны 475 активных интервенционных исследований препаратов против ожирения, охватывающих 210 действующих веществ.

РЕЗУЛЬТАТЫ. Выявлена структурная асимметрия портфеля: радикальные инновации составили 7,6% (16 веществ), инкрементальные – 21,0% (44), не раскрыт механизм действия – 44,8% (94). Обнаружен трансляционный барьер: неинкретиновые препараты не преодолели рубеж II фазы клинических исследований, тогда как в фазах III–IV доминируют агонисты рецепторов инкретинов глюкагоноподобного пептида 1 типа (ГПП-1) и глюкозозависимого инсулинотропного полипептида (ГИП), также аналоги амилина. Радикальные мишени направлены на преодоление потери мышечной массы (ингибиторы рецептора активина II типа) и рецидива ожирения, а также на модуляцию независимых осей регуляции массы тела: центральную (ингибитор ингибитор моноаминоксидазы В), эндоканнабиноидную и печеночную (РНК-интерференция гена *INHBE*). Инкрементальные инновации представлены моно- и мультиагонистами рецепторов ГПП-1, ГИП и глюкагона, а также коагонистами амилина и ГПП-1. Отмечена смена парадигмы: в 18,7% (89) исследований первичной точкой служат коморбидные исходы (сердечно-сосудистые – 25,8%, углеводный обмен – 24,7%). Ведущими спонсорами разработок поздних фаз явились Eli Lilly и Novo Nordisk (90 исследований). Более половины (245) исследований сосредоточено в США. Китайский сегмент (117 исследований) сфокусирован на масштабировании валидированных подходов без создания принципиально новых мишеней; при этом 26 из 94 веществ с нераскрытым механизмом действия (27,7%) разрабатываются под ведущим спонсорством китайских организаций.

ВЫВОДЫ. Выявленный трансляционный барьер определяет среднесрочные перспективы фармакотерапии ожирения: в ближайшие годы клинический арсенал пополнится преимущественно мультиагонистами инкретиновой оси и аналогами амилина, тогда как потребность в препаратах, сохраняющих мышечную массу и предотвращающих рецидив ожирения, останется неудовлетворенной. Смещение фокуса на коморбидные

© Ягудина Р.И., Цапко Д.С., 2026

Издатель ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России

исходы (концепция ожирения как мультисистемного заболевания) требует от системы здравоохранения подготовки к интеграции многоцелевых препаратов в стандарты лечения сердечно-сосудистых и метаболических осложнений. Высокая доля кандидатов с нераскрытым механизмом действия затрудняет полноценное сканирование горизонтов и стратегическое планирование.

Ключевые слова: ожирение; фармакотерапия ожирения; пайплайн; радикальная инновация; инкрементальная инновация; агонисты рецептора глюкагоноподобного пептида-1; семаглутид; тирзепатид; ClinicalTrials.gov

Для цитирования: Ягудина Р.И., Цапко Д.С. Портфель активных разработок фармакотерапии ожирения: анализ данных реестра ClinicalTrials.gov. *Безопасность и риск фармакотерапии*. 2026;14(3):263–277. <https://doi.org/10.30895/2312-7821-2026-14-3-263-277>

Финансирование. Работа выполнена без спонсорской поддержки.

Потенциальный конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Active Development Portfolio for Obesity Pharmacotherapy: An Analysis of Data from the ClinicalTrials.gov Registry

Roza I. Yagudina¹, , Daria S. Tsapko² 

¹ I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University),
8/2 Trubetskaya St., Moscow 119991, Russian Federation

² Independent researcher, Moscow, Russian Federation

✉ Roza I. Yagudina yagudina_r_i@staff.sechenov.ru

ABSTRACT

INTRODUCTION. The success of incretin receptor agonists has changed the standard of obesity pharmacotherapy and has stimulated both the development of incremental innovations based on existing medicinal products and the search for substances with fundamentally new mechanisms of action. Given the rapid diversification of the development portfolio, its systematic monitoring is required to forecast therapeutic horizons and to prepare the healthcare system in advance for the introduction of new approaches.

AIM. To perform a comprehensive analysis of the active portfolio of clinical developments in obesity pharmacotherapy in terms of the distribution across clinical trial phases, the types of molecular targets, the assessment of comorbidity outcomes, and the completeness of pharmacological profile disclosure.

MATERIALS AND METHODS. Data from the ClinicalTrials.gov registry were analyzed. Of 726 records of the active development portfolio, 475 active interventional studies of anti-obesity medicinal products covering 210 active substances were selected.

RESULTS. The study revealed a structural asymmetry of the portfolio: radical innovations accounted for 7.6% (16 substances) and incremental innovations for 21.0% (44), while the mechanism of action of 44.8% (94) was not disclosed. A translational barrier was identified: non-incretin medicinal products had not passed beyond phase II of clinical trials, whereas phases III–IV were dominated by agonists of glucagon-like peptide-1 (GLP-1) and glucose-dependent insulinotropic polypeptide (GIP) receptors, as well as by amylin analogues. Radical targets address the loss of muscle mass (activin type II receptor inhibitors) and the recurrence of obesity, as well as modulation of independent axes of body weight regulation: the central axis (a monoamine oxidase B inhibitor), the endocannabinoid axis, and the hepatic axis (RNA interference targeting the *INHBE* gene). Incremental innovations are represented by mono- and multiagonists of the GLP-1, GIP, and glucagon receptors, as well as by amylin and GLP-1 co-agonists. A paradigm shift was observed: in 18.7% (89) of the studies, comorbidity outcomes served as the primary endpoint (cardiovascular outcomes, 25.8%; carbohydrate metabolism outcomes, 24.7%). The leading sponsors of late-phase developments were Eli Lilly and Novo Nordisk (90 studies). More than half of the studies (245) were concentrated in the United States. The Chinese segment (117 studies) focused on scaling up validated approaches without creating fundamentally new targets; at the same time, 26 of the 94 substances

with an undisclosed mechanism of action (27.7%) are being developed under the lead sponsorship of Chinese organizations.

CONCLUSIONS. The identified translational barrier determines the medium-term prospects of obesity pharmacotherapy: in the coming years, the clinical armamentarium will be expanded primarily with multiagonists of the incretin axis and amylin analogues, whereas the need for medicinal products that preserve muscle mass and prevent obesity recurrence will remain unmet. The shift of focus toward comorbidity outcomes (the concept of obesity as a multisystem disease) requires the healthcare system to prepare for the integration of multi-target medicinal products into the standards of care for cardiovascular and metabolic complications. The high proportion of candidates with an undisclosed mechanism of action hampers comprehensive horizon scanning and strategic planning.

Keywords: obesity; obesity pharmacotherapy; pipeline; radical innovation; incremental innovation; glucagon-like peptide-1 receptor agonists; semaglutide; tirzepatide; ClinicalTrials.gov

For citation: Yagudina R.I., Tsapko D.S. Active development portfolio for obesity pharmacotherapy: An analysis of data from the ClinicalTrials.gov registry. *Safety and Risk of Pharmacotherapy*. 2026;14(3):263–277. <https://doi.org/10.30895/2312-7821-2026-14-3-263-277>

Funding. The study was performed without external funding.

Disclosure. The authors declare no conflicts of interest.

ВВЕДЕНИЕ

По данным Всемирной организации здравоохранения, в 2024 г. ожирение имел каждый седьмой человек в мире¹. Согласно прогнозу Всемирной федерации ожирения (World Obesity Federation), при сохранении текущих тенденций бремя ожирения продолжит расти, и к 2035 г. количество людей с избыточным весом или ожирением достигнет 4 млрд — более половины мирового населения². Ожирение является фактором риска развития сахарного диабета 2 типа, сердечно-сосудистых заболеваний, метаболически ассоциированной жировой болезни печени и ряда онкологических заболеваний. Повышенный индекс массы тела (ИМТ) ежегодно ассоциирован с 3,7 млн смертей³.

На протяжении десятилетий фармакотерапия ожирения обеспечивала уменьшение массы тела не более чем на 5–10%, существенно уступая по эффективности бариатрической хирургии [1, 2], однако ситуация кардинально изменилась с появлением агонистов рецептора глюкагоноподобного пептида 1 типа (ГПП-1). Семаглутид, зарегистрированный в 2021 г. по показанию «ожирение» сначала в США, а затем и в других странах, обеспечил снижение массы тела на 14,9% [3]. В свою очередь, применение тирзепатида, двойного агониста рецепторов ГПП-1 и глюкозозависимого инсулиотропного

полипептида (ГИП), одобренного по этому показанию в 2023 г., сопровождалось снижением массы тела до 22,5% [4].

Семаглутид также показан для снижения сердечно-сосудистого риска у пациентов с установленным сердечно-сосудистым заболеванием и ожирением либо избыточной массой тела, а также для лечения метаболически ассоциированного стеатогепатита⁴. Тирзепатид дополнительно применяется для лечения обструктивного апноэ сна средней и тяжелой степеней у пациентов с ожирением⁵.

В настоящее время разработка лекарственных средств для лечения ожирения осуществляется по трем основным направлениям: совершенствование инкретинового подхода, возврат к известным неинкретиновым мишеням и разработка молекул с принципиально иными механизмами действия. Из всей совокупности лекарственных молекул, находящихся на различных этапах разработки, анализу доступна лишь клиническая часть портфеля разработок: доклинические проекты не подлежат обязательной регистрации и раскрываются спонсором выборочно. Открытая клиническая часть портфеля разработок отражена в международном регистре клинических исследований ClinicalTrials.gov⁶. Систематический анализ портфеля разработок является одним из этапов

¹ Noncommunicable diseases: risk factors and conditions. Global Health Observatory. WHO; 2026.

² World Obesity Atlas 2023. World Obesity Federation; 2023.

³ Obesity and overweight: fact sheet. WHO; 2025.

⁴ Wegovy (semaglutide) injection: highlights of prescribing information. Novo Nordisk; 2025.

⁵ Zepbound (tirzepatide) injection: highlights of prescribing information. Eli Lilly and Company; 2026.

⁶ <https://clinicaltrials.gov>

сканирования горизонтов — организационного инструмента раннего оповещения системы здравоохранения о новых технологиях [5].

Цель работы — комплексный анализ активного портфеля клинических разработок фармакотерапии ожирения по ключевым параметрам: распределение по фазам клинических исследований, вид молекулярных мишеней, оценка коморбидных исходов и полнота раскрытия фармакологического профиля.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Стратегия поиска. Активный портфель разработок в области фармакотерапии ожирения анализировали по состоянию на 03.06.2026. Поиск выполнен через API ClinicalTrials.gov (версия 2). Показание задано параметром `query.cond = «obesity OR overweight»`, тип вмешательства — `query.intr = «AREA[InterventionType] Drug OR AREA[InterventionType]Biological»`. Статус набора ограничен значениями RECRUITING, ACTIVE_NOT_RECRUITING, ENROLLING_BY_INVITATION и NOT_YET_RECRUITING. Фильтр по типу исследования на этапе запроса не задавали.

Критерии включения и исключения. В анализ включали активные интервенционные клинические исследования I–IV фаз фармакотерапии ожирения и/или избыточной массы тела. Исследование относили к терапии ожирения по показанию: ожирение, избыточная масса тела либо ассоциированное с ожирением заболевание, контролируемое через снижение веса (метаболически ассоциированный стеатогепатит, сердечно-сосудистые осложнения, обструктивное апноэ сна, полиэндокринный метаболический овариальный синдром и др.). Критерии исключения исследований: наблюдательный дизайн, показания вне ожирения, нутрицевтики / витамины / диеты / немедикаментозные методы, биоэквивалентность/биоподобие, медицинские изделия или процедуры в качестве основного вмешательства.

Извлечение и обработка данных. Для каждого исследования извлекали номер, название, статус набора пациентов, фазу, тип исследования, дату начала, страну проведения, спонсора, вмешательства, планируемое количество участников. Анализировали также действующие вещества, для которых были идентифицированы международные непатентованные наименования, либо условные названия молекулы-кандидата.

Набор данных выгружен 03.06.2026 и в дальнейшем не обновлялся. Каждая запись реестра

имеет уникальный идентификатор — номер NCT, что исключает дублирование.

Классификация конечных точек. Выделены три уровня конечных точек, по характеру которых разделены исследования:

- уровень 1 — масса или композиция тела (масса тела, процент снижения массы, индекс массы тела, жировая масса, окружность талии, мышечная масса);
- уровень 2 — клинический исход ассоциированного с ожирением заболевания (сердечно-сосудистые заболевания, нарушения углеводного обмена, инсулинорезистентность, синдром обструктивного апноэ сна, репродуктивные нарушения, заболевания почек и печени и др.);
- уровень 3 — конечная точка вне клинической эффективности (параметры фармакокинетики, профиль безопасности и переносимости, подбор дозы и др.).

Классификация по типу инновационности. Тип инновационности присваивали каждому действующему веществу (фиксированную комбинацию рассматривали как самостоятельный объект классификации) по опубликованной ранее авторами типологии инноваций [6]:

1) радикальная инновация для лечения избыточной массы тела и/или ожирения — первое или ведущее вещество, реализующее принципиально новый механизм действия (для одобренных препаратов — присвоенный регулятором статус «первый в классе» (first-in-class), для незарегистрированных — новизна механизма по данным литературы, кандидат в first-in-class). Фиксированная комбинация ранее известных веществ статуса first-in-class не получает и к радикальным инновациям не относится;

2) инкрементальная (улучшающая) инновация для лечения избыточной массы тела и/или ожирения — вещество, воспроизводящее механизм, ранее уже реализованный другим препаратом, и развивающее освоенный подход за счет изменений, улучшающих характеристики терапии (набор рецепторных активностей, более удобный путь введения или режима дозирования, измененная фармакокинетика и др.). К данной группе относили в том числе фиксированные комбинации ранее известных веществ, объединенных для улучшения профиля эффективности и безопасности при снижении массы тела; возможный синергизм компонентов при классификации рассматривали как усиление уже известных механизмов, а не как новый механизм действия;

3) не инновация — действующее вещество с известным механизмом, изучаемое без изменения подхода;

4) молекула с нераскрытым механизмом — вещество под кодом разработки, для которого ни реестр, ни открытые источники не раскрывают фармакологический класс и механизм действия.

Статистический анализ. Данные хранили в базе данных SQLite. Наименования действующих веществ нормализовали с помощью скриптов, написанных на языке Python: удаляли сведения о дозировке, единицах измерения и лекарственной форме, приводили торговые наименования к международным непатентованным наименованиям и объединяли синонимичные коды разработки, относящиеся к одному веществу. Группировку по фармакологическим классам, уровням конечных точек, фазам исследований, типам инновационности, спонсорам и странам осуществляли с помощью SQL-запросов. Использовали Claude (Anthropic) для написания скриптов на языке Python: загрузки записей реестра ClinicalTrials.gov через программный интерфейс приложения (application programming interface, API), нормализации наименований действующих веществ, формирования SQL-запросов к базе данных SQLite. Результаты представляли в виде абсолютных и относительных частот. Сводные таблицы и загрузки формировали с использованием библиотеки `orepruhl`, диаграммы строили средствами библиотеки `matplotlib`.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Поиск в реестре ClinicalTrials.gov выявил 726 записей. После применения критериев отбора в анализ включены 475 активных интервенционных исследований, 251 запись исключена (рис. S1, размещен на сайте журнала⁷).

Фазы клинических исследований и конечные точки

Из 475 исследований треть (33,5%, 159) составляют ранние стадии (ранняя I фаза, I фаза и I–II фазы), четверть (26,3%, 125) — исследования III фазы (табл. 1). Таким образом, большая часть портфеля находится на этапах, где клиническая эффективность еще не подтверждена.

Характер первичной конечной точки связан с фазой разработки лекарственного препарата. На ранних фазах преобладают точки вне кли-

нической эффективности (фармакокинетика, безопасность, подбор дозы): 129 из 159 исследований отнесены к уровню 3. По мере продвижения действующего вещества по этапам разработки характер конечных точек последовательно смещается от показателей, не связанных с клинической эффективностью (уровень 3), к изменению массы тела (уровень 1, наибольшая представленность в исследованиях II–III фаз), а затем — к клиническим исходам сопутствующих заболеваний (уровень 2, максимальная представленность в исследованиях III фазы).

Молекулярные мишени

В 475 интервенционных исследованиях охвачены 210 уникальных действующих веществ. По типу инновационности молекулы распределены авторами следующим образом: 16 (7,6%) веществ отнесены к радикальным инновациям, 44 (21,0%) — к инкрементальным, 56 (26,7%) — к категории «не инновация»; 94 (44,8%) вещества классифицированы как вещества с нераскрытым механизмом.

Радикальные инновации

Из 16 радикальных инноваций (табл. 2) три лекарственных препарата уже одобрены и имеют статус *first-in-class*: тирзепатид — двойной агонист рецепторов ГПП-1/ГИП; орфорглипрон — пероральный непептидный агонист рецептора ГПП-1; сетмеланотид — агонист рецептора меланокортина 4, одобренный для лечения моногенных форм ожирения. Остальные 13 молекул находятся на стадии разработки и классифицированы авторами как кандидаты в *first-in-class*.

Среди 13 кандидатов, претендующих на статус *first-in-class*, три основаны на инкретиновых механизмах, причем они охватывают большее число рецепторов, чем семаглутид, орфорглипрон и тирзепатид. Ретатрутид — тройной агонист рецепторов ГПП-1, ГИП и глюкагона; вовлечение глюкагонового рецептора, в отличие от двойных агонистов, потенцирует повышение энергетических трат и ускорение липолиза в печени [7]. Маридебарт кафраглутид — конъюгат моноклонального антитела с пептидом, агонист рецептора ГПП-1 и антагонист рецептора ГИП; оба воздействия на рецептор ГИП вызывают снижение массы тела, поскольку длительная агонистическая стимуляция десенситизирует рецептор, а антитело блокирует его напрямую [8]. Молекула па-931 — пероральный агонист

⁷ <https://doi.org/10.30895/2312-7821-2026-14-3-263-277-tabl>

Таблица 1. Распределение клинических исследований по фазе разработки и уровню первичной конечной точки

Table 1. Distribution of clinical trials by development phase and primary endpoint level

Фаза <i>Phase</i>	Уровень 1 (масса тела) <i>Level 1 (body weight)</i>	Уровень 2 (коморбидность) <i>Level 2 (comorbidity)</i>	Уровень 3 (вне эффективности) <i>Level 3 (non-efficacy)</i>	Всего* <i>Total*</i>
Ранняя I фаза, I фаза, I–II фазы / <i>Early Phase I, Phase I, Phase I–II</i>	15	15	129	159
II фаза / <i>Phase II</i>	72	20	16	109
III фаза / <i>Phase III</i>	88	30	4	125
IV фаза / <i>Phase IV</i>	32	16	8	56
Фаза не указана / <i>Phase not specified</i>	16	8	2	26
Всего / <i>Total</i>	223	89	159	475

Таблица составлена авторами по данным реестра ClinicalTrials.gov / The table was prepared by the authors using data from the ClinicalTrials.gov registry

* Суммарное число исследований, отнесенных к уровням 1–3, составило 471, что на четыре меньше общего числа исследований ($n=475$). Различие обусловлено наличием четырех зонтичных протоколов, в которых первичной конечной точкой в соответствии с дизайном являлось распределение участников по отдельным подисследованиям. Эти протоколы были учтены в столбце «Всего», однако не были отнесены ни к одному из уровней конечных точек.

* The total number of studies assigned to levels 1–3 was 471, four fewer than the total number of studies ($n=475$). The difference is due to four umbrella protocols in which, by design, the primary endpoint was the allocation of participants to individual sub-studies. These protocols were counted in the Total column but were not assigned to any of the endpoint levels.

четырёх рецепторов: ГПП-1, ГИП, глюкагона и инсулиноподобного фактора роста 1 (ИФР-1). Четвертая мишень, ИФР-1, выходит за пределы инкретиновой оси; по данным разработчика ее активация направлена на сохранение мышечной массы при снижении веса [7].

Четыре кандидата действуют на скелетную мускулатуру через сигнальный путь рецептора активина II типа (ActRII). Путь подавляет рост мышечной ткани, а его ингибирование увеличивает мышечную массу и снижает жировую. Это отвечает на ограничение инкретиновой терапии: на фоне агонистов рецептора ГПП-1 часть теряемого веса приходится на тощую массу – безжировой компонент тела, прежде всего мышцы [9]. Молекулы-кандидаты этой группы воздействуют на сигнальный путь ActRII на разных уровнях: бимагрумаб блокирует сам рецептор ActRII [10], тревогрумаб и гаретосмаб связывают его лиганды – миостатин и активин А соответственно [11], а талдефгробеп альфа на основе фибронектина связывает миостатин и другие лиганды ActRII [12]. Энобосарм воздействует на мышечную ткань посредством иного механизма: он способствует увеличению мышечной массы, селективно модулируя андрогенные рецепторы [13].

Три кандидата в first-in-class воздействуют на мишени центральной нервной системы. Обратимый ингибитор моноаминоксидазы Bkds2010 снижает синтез γ -аминомасляной кислоты в астроцитах гипоталамуса. Поскольку γ -аминомасляная кислота подавляет актив-

ность нейронов, регулирующих расход энергии, уменьшение ее образования ослабляет торможение этих нейронов и способствует повышению энергозатрат [14]. Обратный агонист каннабиноидного рецептора 1 – молекула crb-913 – снижает аппетит и усиливает липолиз. Слабое проникновение вещества в головной мозг отличает его от римонабанта, изъятого из обращения по причине неблагоприятного профиля безопасности, и снижает риск развития психиатрических нежелательных эффектов [15]. Пептид hm17321, аналог урокортина-2, повышает энергозатраты через агонизм к рецептору кортикотропин-рилизинг-фактора 2 типа [16]. Таким образом, данные молекулы расширяют спектр потенциальных мишеней фармакотерапии ожирения за счет воздействия на центральные механизмы регуляции аппетита и энергетического обмена.

Два кандидата действуют на мишени за пределами центральной нервной системы. Так, LEAP2 действует как обратный агонист грелинового рецептора, блокируя его активацию и тем самым подавляя стимулируемый грелином аппетит [17]. Эффективность олигонуклеотида wve-007 обеспечивается принципиально иным подходом, основанным на РНК-интерференции в отношении экспрессируемого в печени гена *INHBE*. Подавление его экспрессии способствует усилению липолиза, поскольку кодируемый этим геном активин E в норме ограничивает распад жировой ткани [18].

Таблица 2. Радикальные инновации в фармакотерапии ожирения с раскрытым механизмом действия (n=16)

Table 2. Radical innovations in obesity pharmacotherapy with disclosed mechanism of action (n=16)

Вещество (МНН/код) <i>Substance (INN/code)</i>	Механизм действия <i>Mechanism of action</i>	Фаза <i>Phase</i>	Статус <i>Status</i>	Спонсор <i>Sponsor</i>	Тип вещества <i>Substance type</i>
Тирзепатид <i>Tirzepatide</i>	Двойной агонист рецепторов ГПП-1 и ГИП <i>Dual agonist of GLP-1 and GIP receptors</i>	IV	Одобен <i>Approved</i>	Eli Lilly	Пептид <i>Peptide</i>
Орфорглипрон <i>Orforglipron</i>	Оральный непептидный агонист рецептора ГПП-1 <i>Oral nonpeptide GLP-1 receptor agonist</i>	III	Одобен <i>Approved</i>	Eli Lilly	Малая молекула <i>Small molecule</i>
Сетмеланотид <i>Setmelanotide</i>	Агонист рецептора меланокортина 4 <i>Melanocortin-4 receptor agonist</i>	III	Одобен <i>Approved</i>	Rhythm Pharmaceuticals	Пептид <i>Peptide</i>
Ретатрутид <i>Retatrutide</i>	Тройной агонист рецепторов ГПП-1, ГИП и глюкагона <i>Triple agonist of GLP-1, GIP, and glucagon receptors</i>	III	В разработке <i>Under development</i>	Eli Lilly	Пептид <i>Peptide</i>
Маридебарт кафраглутид <i>Maridebart cafraglutide</i>	Агонист рецептора ГПП-1 и антагонист рецептора ГИП <i>GLP-1 receptor agonist and GIP receptor antagonist</i>	III	В разработке <i>Under development</i>	Amgen	Конъюгат антитела и пептида <i>Antibody-peptide conjugate</i>
Бимагрумаб <i>Bimagrumab</i>	Антитело к рецептору активина II типа <i>Antibody to activin type II receptor</i>	II	В разработке <i>Under development</i>	Eli Lilly	Моноклональное антитело <i>Monoclonal antibody</i>
Тревогрумаб <i>Trevogrumab</i>	Антитело к миостатину <i>Antibody to myostatin</i>	II	В разработке <i>Under development</i>	Regeneron	Моноклональное антитело <i>Monoclonal antibody</i>
Гаретосмаб <i>Garetosmab</i>	Антитело к активину A <i>Antibody to activin A</i>	II	В разработке <i>Under development</i>	Regeneron	Моноклональное антитело <i>Monoclonal antibody</i>
Талдефгробеп альфа <i>Taldefgrobep alfa</i>	Белок на основе фибронектина, связывающий миостатин <i>Myostatin-binding fibronectin-based protein</i>	II	В разработке <i>Under development</i>	Biohaven	Рекombинантный белок <i>Recombinant protein</i>
Энобосарм <i>Enobosarm</i>	Селективный модулятор андрогенных рецепторов <i>Selective androgen receptor modulator</i>	II	В разработке <i>Under development</i>	Veru	Малая молекула <i>Small molecule</i>
na-931	Четверной агонист рецепторов ГПП-1, ГИП, глюкагона и инсулиноподобного фактора роста 1 <i>Quadruple agonist of GLP-1, GIP, glucagon, and insulin-like growth factor 1 receptors</i>	II	В разработке <i>Under development</i>	Biomed Industries	Малая молекула <i>Small molecule</i>
kds2010	Обратимый ингибитор моноаминоксидазы B в астроцитах <i>Reversible inhibitor of monoamine oxidase B in astrocytes</i>	II	В разработке <i>Under development</i>	NeuroBiogen	Малая молекула <i>Small molecule</i>
leap2	Обратный агонист грелинового рецептора GHSR1a <i>Inverse agonist of the ghrelin receptor GHSR1a</i>	I-II	В разработке <i>Under development</i>	Univ. of Copenhagen	Пептид <i>Peptide</i>
wve-007	Интерферирующая РНК против гена <i>INHBE</i> в печени <i>Interfering RNA targeting the INHBE gene in the liver</i>	I-II	В разработке <i>Under development</i>	Wave Life Sciences	Олигонуклеотид <i>Oligonucleotide</i>
crb-913	Обратный агонист каннабиноидного рецептора 1 <i>Cannabinoid-1 receptor inverse agonist</i>	I	В разработке <i>Under development</i>	Corbus	Малая молекула <i>Small molecule</i>
hm17321	Аналог урокортина-2 (рецептор CRF2) <i>Urocortin-2 analogue (CRF2 receptor)</i>	I	В разработке <i>Under development</i>	Hanmi	Пептид <i>Peptide</i>

Таблица составлена авторами по данным реестра ClinicalTrials.gov / The table was prepared by the authors using data from the ClinicalTrials.gov registry

Примечание. ГПП-1 — глюкагоноподобный пептид 1 типа; ГИП — глюкозозависимый инсулиотропный полипептид.

Note. GLP-1, glucagon-like peptide-1; GIP, glucose-dependent insulinotropic polypeptide.

Инкрементальные инновации

Инкретиновый подход остается основным направлением инкрементальных разработок: 27 из 44 веществ представляют собой моно- или мультиагонисты рецептора ГПП-1. Отдельное направление формируют аналоги амилина (8 веществ), которые действуют через собственную рецепторную систему. Еще 9 веществ распределены между группами «прочие» (6 веществ) и «фиксированные комбинации» (3 вещества) (*табл. S1*, размещена на сайте журнала⁸).

Наиболее многочисленную подгруппу составляют моноагонисты рецептора ГПП-1 (15 веществ). Три вещества из этой подгруппы прошли III фазу клинических исследований и были зарегистрированы: семаглутид, лираглутид и эфсубаглутид альфа. Остальные 12 веществ продолжают изучаться в клинических исследованиях с целью последующей регистрации. Несмотря на единую молекулярную мишень, вещества этой подгруппы различаются по лекарственной форме и режиму введения, что определяет отдельное направление анализа. Пять кандидатов разрабатываются в пероральной лекарственной форме. Среди инъекционных препаратов также различается кратность введения: семаглутид применяют один раз в неделю, тогда как эфсубаглутид альфа — один раз в две недели.

Наряду с совершенствованием моноагонистов рецепторов ГПП-1 инкретиновый подход развивается за счет мультиагонистов, одновременно воздействующих на две или три рецепторные мишени. В портфеле разработок представлены 12 таких веществ. Из них 10 являются двойными агонистами: воздействие на рецептор ГПП-1 сочетается с агонизмом к рецептору глюкагона, ГИП или глюкагоноподобного пептида-2. Еще два вещества одновременно действуют на три рецептора. Большинство разрабатываемых комбинаций основано на сочетаниях рецепторных мишеней, уже реализованных в тирзепатиде и ретатрутиде. Исключение составляет сочетание с рецептором глюкагоноподобного пептида-2, которое расширяет спектр используемых мишеней.

В отдельную группу выделены 8 аналогов амилина — гормона поджелудочной железы, подавляющего аппетит за счет своей собственной рецепторной системы. Вещества этой группы были отнесены к инкрементальным инновациям, поскольку воздействие на амилиновую ре-

цепторную систему ранее было реализовано в препарате прамлинтид, зарегистрированном для лечения сахарного диабета. Четыре вещества являются селективными агонистами рецептора амилина, еще четыре воздействуют также на другие молекулярные мишени: кагрилинтид и KBP-336 дополнительно активируют рецептор кальцитонина, тогда как CagriSema и amucreslin — рецептор ГПП-1.

Неинкретиновая группа инкрементальных инноваций включает 9 веществ, ни одно из которых не связано с новой терапевтической мишенью. Три из них представляют собой фиксированные комбинации давно зарегистрированных средств: налтрексона и бупропиона, фентермина и топирамата, орлистата и акарбозы. Остальные шесть воспроизводят мишени, ранее реализованные в рамках радикальных инноваций. В *таблице S1* (размещена на сайте журнала⁹) они выделены в отдельное направление «фиксированные комбинации»: тип инновационности присваивали комбинации как самостоятельному объекту разработки, а не входящим в нее веществам. Комбинация аналога амилина с агонистом рецептора ГПП-1 (CagriSema) отнесена к амилиновому направлению, поскольку направления в таблице сгруппированы по молекулярной мишени.

В категорию «не инновация» объединили 56 веществ с известным механизмом действия и регистрационным статусом, не отвечающим критерию новизны. Часть одобрена по показанию «ожирение» (орлистат, фентермин); остальные разработаны для других заболеваний и изучаются при ожирении как новом показании — метформин, ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2 типа, гипотензивные и гиполипидемические средства, препараты гормонов щитовидной железы.

У 94 веществ механизм действия в реестре не раскрыт. Они проходят клинические исследования под кодами разработки, без указания фармакологического класса, поэтому тип инновации для них не определен. Эта категория является наиболее крупной и включает 44,8% из 210 рассматриваемых веществ.

Фаза разработки и конечные точки

Распределение веществ по типу инновации различается в зависимости от фазы разработки (*рис. S2*, размещен на сайте журнала¹⁰). На ранних

⁸ <https://doi.org/10.30895/2312-7821-2026-14-3-263-277-tabl>

⁹ <https://doi.org/10.30895/2312-7821-2026-14-3-263-277-tabl>

¹⁰ <https://doi.org/10.30895/2312-7821-2026-14-3-263-277-tabl>

фазах клинических исследований преобладают вещества с нераскрытым механизмом действия (58%), тогда как радикальные и инкрементальные инновации в совокупности не достигают пятой части (17%). К III фазе соотношение меняется: на первое место выходят инкрементальные инновации (40%), а доля веществ с нераскрытым механизмом снижается (33%). На IV фазе вещества с нераскрытым механизмом действия отсутствуют; 73% составляют зарегистрированные препараты, изучаемые в пострегистрационных исследованиях. Радикальные инновации представлены на всех фазах, их доля варьирует от 4 до 13%.

Уровень конечной точки также смещается по мере продвижения вещества по фазам клинических исследований. Наиболее часто оценивают массу или композицию тела (уровень 1): такие конечные точки использованы в 223 исследованиях, преимущественно во II–III фазах, на которых подтверждается клиническая эффективность вещества.

Почти половина исследований коморбидных исходов (45 из 89) посвящена сердечно-сосудистым исходам и гликемическому контролю. На печеночные, почечные и репродуктивные исходы в совокупности приходится менее пятой части исследований. Еще 8 исследований объ-

единены в группу прочих исходов, включающую остеоартрит, состояние костной ткани, подагру и недержание мочи (рис. 1).

Коморбидные ожирению состояния чаще выступают конечными точками в исследованиях радикальных инноваций и перепрофилированных препаратов категории «не инновация» (27 и 30 исследований соответственно). Почти все исследования радикальных инноваций посвящены инкретиновым веществам, причем более половины из них приходится на тирзепатид. Реже такие исходы оцениваются в исследованиях инкрементальных инноваций (15), веществ с нераскрытым механизмом действия (10) и при прямом сравнении веществ разных типов (7).

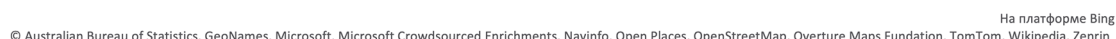
Конечные точки, не связанные непосредственно с клинической эффективностью, встречаются в 159 исследованиях. Их распределение по фазам разработки крайне неравномерно: 129 исследований с такими точками относятся к фазам I, I–II и ранней II фазе, в то время как из 125 исследований III фазы аналогичные конечные точки присутствуют только в 4 случаях. В подтверждающих исследованиях (III фаза) конечными точками становятся преимущественно снижение веса и клинические события, а фармакокинетика и подбор дозы переходят в разряд вторичных или вспомогательных параметров.



Рисунок подготовлен авторами по данным реестра ClinicalTrials.gov / The figure was prepared by the authors using data from the ClinicalTrials.gov registry

Рисунок 1. Распределение клинических исследований по ассоциированному с ожирением заболеванию (n=89)

Figure 1. Distribution of clinical trials by obesity-associated disease (n=89)



* The geography of trial sites is shown. A trial was assigned to a particular country based on its lead sponsor; the sponsor's country was determined from the organization's registration data, as the registry has no such field.

Для 37 (17,6%) из 210 веществ ведущим спонсором исследований выступают организации из Китая. В этой группе преобладают вещества под кодами разработки с нераскрытым механизмом действия (26 из 37). Это составляет более четверти всех веществ с нераскрытым ме-

¹¹ <https://doi.org/10.30895/2312-7821-2026-14-3-263-277-tabl>

ханизмом действия (26 из 94). Еще 11 веществ относятся к инкрементальным инкретиновым инновациям (9) и категории «не инновация» (2). Радикальные инновации среди веществ с ведущим спонсором из Китая отсутствуют.

ОБСУЖДЕНИЕ

Впервые в российской практике выполнен анализ активного портфеля разработок фармакотерапии ожирения на базе реестра ClinicalTrials.gov. Выявлена выраженная асимметрия распределения кандидатов по фазам клинических исследований: препараты с принципиально новыми механизмами действия сконцентрированы на ранних этапах, тогда как в поздних фазах (III–IV) преобладают модификации уже валидированного инкретинового подхода (табл. 2; рис. S2, размещен на сайте журнала¹²). Данный дисбаланс отражает трансляционный барьер: препараты вне инкретиновой оси продвигаются по фазам клинических исследований значительно медленнее, чем инкретиновые, и на момент анализа они не преодолели рубеж II фазы клинических исследований. В то же время агонисты инкретиновых рецепторов достигли III–IV фаз (ряд из них уже зарегистрирован для лечения ожирения), а аналоги амилина перешли в фазу III.

Закономерно, что наибольшее число разработок инкретиновых препаратов поздних фаз сформировано преимущественно лидерами рынка (Eli Lilly и Novo Nordisk в общей сложности инициировали 90 из 475 изученных клинических исследований). Ресурсы этих корпораций позволяют проводить масштабные исследования III–IV фаз и оценивать влияние терапии на коморбидные состояния. Напротив, неинкретиновые радикальные инновации разрабатываются преимущественно небольшими компаниями и академическими центрами. Ограниченность их финансирования зачастую не позволяет перейти к дорогостоящим поздним фазам, что подтверждает общемировую тенденцию пайплайна: комбинации инкретинов достигают регистрации, тогда как кандидаты с альтернативными механизмами остаются на этапах концептуальной и ранней клинической валидации [19].

Клинический и коммерческий успех инкретиновой терапии, включая регистрацию семаглутида и тирзепатида по показанию «ожирение»,

дал импульс к расширению портфеля разработок [20], при этом радикальные и инкрементальные инновации развиваются в разных направлениях. Мишени радикальных инноваций распределены между независимыми точками приложения и направлены в том числе на преодоление ограничений инкретиновой терапии. На фоне терапии инкретинными препаратами на долю потери тощей (безжировой) массы приходится 20–40%, что ассоциировано с риском саркопении и хрупкости, особенно у пациентов пожилого возраста [21, 22]. Для сохранения мышечной ткани разрабатываются молекулы-кандидаты, воздействующие на мышечную ось, в частности 4 ингибитора сигнального пути рецептора активина II типа, которые преимущественно позиционируются как адъювантная терапия к семаглутиду или тирзепатиду. Эффективность такого подхода подтверждена в исследовании II фазы EMBRAZE, где добавление ингибитора миоостатина обеспечило сохранение 54,9% тощей массы [22]. Помимо этого, ведется разработка комбинированной молекулы па-931 — четверного агониста, включающего агонист рецептора инсулиноподобного фактора роста 1, — которая также направлена на сохранение мышечной массы при снижении веса¹³.

Другие радикальные мишени решают проблему возврата веса после прекращения терапии (преимущественно за счет жировой ткани), которое в среднем наступает через 2 года [23]. Селективный модулятор андрогеновых рецепторов энобосарм применяется после отмены препарата с инкретиновым механизмом действия; по данным разработчика (пресс-релиз Veru по исследованию QUALITY II фазы), он снижает восстановление веса на 46% и предотвращает набор жировой массы¹⁴. Два других кандидата действуют вне мышечной оси. Антагонист грелинового рецептора LEAP2 купирует реактивное усиление аппетита после прекращения инкретиновой терапии (у мужчин с ожирением его инфузия снижает потребление пищи на ~12%) [24], что позволяет поддерживать эффект лечения [25]. Третий подход — повышение энергозатрат — представлен аналогом урокортина-2 HM17321, однако клинические данные о нем в литературе не опубликованы.

Помимо этого, формируются независимые оси регуляции массы тела. Ингибитор

¹² <https://doi.org/10.30895/2312-7821-2026-14-3-263-277-tabl>

¹³ NA-931, an oral novel quadruple IGF-1, GLP-1, GIP, and glucagon receptor agonist, reduces body weight without muscle loss: phase 2 clinical trial results, presented at EASD 2025. Biomed Industries; 2025. <https://www.biomedind.com/news-EASD-2.html>

¹⁴ Veru Inc. Enobosarm reduced body weight regain after semaglutide discontinuation: results of the phase 2b QUALITY study: press release. Miami (FL); 2025. <https://ir.verupharma.com/news-events/press-releases/detail/236/>

моноаминоксидазы B kds2010 влияет на центральную регуляцию энергетического баланса, подавляя активность этого фермента в реактивных астроцитах гипоталамуса. Это устраняет тоническое торможение нейронов, контролирующего расход энергии, и стимулирует термogenesis без влияния на потребление пищи [14]. Альтернативное направление — модуляция эндоканнабиноидной системы. Каннабиноидный рецептор 1-го типа подтвержден как терапевтическая мишень при ожирении на примере римоабанта, изъятая из обращения вследствие тяжелых психиатрических осложнений. Обратный агонист *crb-913* характеризуется в 9,5 раза меньшей проницаемостью через гематоэнцефалический барьер [15], что позволяет сохранить влияние на массу тела при минимизации центральных нежелательных эффектов.

Особое место среди радикальных разработок занимает *wve-007* — единственное вещество в выборке, действие которого основано на РНК-интерференции. В исследовании экзомов более 360 тыс. человек инактивирующие варианты гена *INHBE* были ассоциированы с меньшим объемом абдоминального жира и более низким кардиометаболическим риском [26]. В экспериментах на животных выключение этого гена усиливало липолиз и уменьшало выраженность ожирения [18]. Молекула *wve-007* воспроизводит данный защитный фенотип фармакологически: короткая интерферирующая РНК адресно подавляет матричную РНК гена *INHBE* и устраняет ингибирующее влияние активина E на липолиз. Таким образом, *wve-007* выделяется среди радикальных кандидатов сочетанием новой мишени, связанной с печеночной регуляцией липолиза, и нового способа воздействия, основанного на РНК-интерференции.

Инкрементальные инновации совершенствуют уже освоенные подходы. Основным направлением является инкретиновая терапия — моно- и мультиагонисты с измененной фармакокинетикой.

Амилиновая ось образует самостоятельное направление среди инкрементальных инноваций. Амилин — пептид β -клеток поджелудочной железы, который секретируется совместно с инсулином. Он подавляет аппетит через собственную рецепторную систему, отличную от инкретиновой, поэтому при комбинированном применении эффекты амилина и инкретинов дополняют друг друга [27]. Аналоги амилина и коагонисты (например, *sagriSema* и *amycretin*) демонстрируют синергичное с ин-

кретинами снижение массы тела, достигающее 20,4% [27–29].

Неинкретиновая часть инкрементальной оси включает как фиксированные комбинации известных веществ (налтрексон + бупропион, орлистат + акарбоза), так и создание более простых молекул (например, антитело к каннабиноидному рецептору вместо обратного агониста и антитело к рецептору лептина вместо прямого восстановления его сигнала) для мишеней, впервые выявленных в рамках радикального поиска (каннабиноидные и лептиновые рецепторы, ген *INHBE*). Таким образом, инкрементальные инновации не только развивают инкретиновую ось, но и коммерциализируют мишени, открытые ранее.

Смещение конечных точек к коморбидным исходам отражает переход от снижения массы тела как самоцели к терапии ассоциированных заболеваний. Это соответствует концепции Американской ассоциации клинической эндокринологии (American Association of Clinical Endocrinology, AACE), рассматривающей ожирение как хроническое заболевание, обусловленное избытком жировой ткани (adiposity-based chronic disease, ABCD), где тяжесть определяется осложнениями [30, 31]. Формирование этих рисков может начинаться уже в подростковом возрасте: по результатам массового опроса, проведенного в Российской Федерации в 2014–2017 гг., избыточную массу тела имели 9% респондентов 11–19 лет, ожирение — 1%, случаи повышения артериального давления более 140/90 мм рт. ст. отмечали 18% [32]. В активном портфеле разработок исход сопутствующего заболевания используется как конечная точка почти в 20% (89) исследований (рис. 1). Спектр оцениваемых патологий включает сердечно-сосудистые, печеночные, репродуктивные нарушения, остеоартрит, состояние костной ткани, подагру, недержание мочи. Изучение редких исходов пока носит точечный характер: при подагре изучается только перепрофилированный препарат орлистат; при недержании мочи — радикальные молекулы орфорглипрон; при боли, связанной с остеоартритом, — радикальные орфорглипрон и тирзепатид. Репродуктивная функция при полиэндокринном метаболическом овариальном синдроме оценивается как для метформина, так и для инкретиновых препаратов — лираглутида, семаглутида и тирзепатида.

Анализ полноты раскрытия информации о механизмах действия выявил существенную долю препаратов с нераскрытым фармакологическим профилем. Исследования 26 из 94 таких

веществ проводятся китайскими спонсорами. Китайский сегмент портфеля разработок сосредоточен преимущественно на масштабировании уже освоенных (преимущественно инкретиновых) подходов: радикальных инноваций с новыми мишенями в этом кластере не выявлено. Следовательно, вклад данного региона на текущем этапе заключается в увеличении плотности разработок внутри валидированных ниш, однако высокая доля молекул с нераскрытым механизмом действия объективно ограничивает возможность финальной оценки его инновационного потенциала.

Ограничения исследования

Выводы исследования ограничены особенностями источника данных и охватом выборки. Анализ основан только на данных ClinicalTrials.gov, поэтому вещества, исследования которых зарегистрированы исключительно в национальных реестрах, в выборку не вошли. Это ограничение особенно значимо для китайского сегмента, часть разработок которого может не регистрироваться в международном реестре. Для 94 веществ механизм действия не раскрыт, поэтому тип инновации определить невозможно, а фактические доли радикальных и инкрементальных инноваций могут быть выше рассчитанных. Страну ведущего спонсора устанавливали по названию организации, поскольку в выгрузке ClinicalTrials.gov отсутствует отдельное поле страны, что допускает неоднозначность отдельных отнесений. Кроме того, анализ отражает состояние портфеля разработок на фиксированную дату и не учитывает его динамику.

ВЫВОДЫ

1. Структура активного портфеля разработок фармакотерапии ожирения асимметрична: максимальная концентрация кандидатов приходится на ранние фазы клинических исследований, тогда как исследования III фазы формируют вторую по величине долю. Наблюдается закономерная эволюция первичных конечных точек: от суррогатных маркеров и параметров безопасности в ранних фазах к оценке массы и композиции тела во II–III фазах с последующим переходом к клиническим исходам коморбидных ожирению заболеваний в регистрационных исследованиях.

2. Выявлен выраженный трансляционный барьер между открытием новых мишеней и их клинической реализацией. Радикальные неинкретиновые инновации, в том числе направленные

на преодоление ограничений текущей терапии (потеря мышечной массы, рецидив ожирения), не продвинулись далее II фазы. Напротив, инкрементальные инновации, представленные преимущественно модификациями инкретинового подхода, аналогами амилина и репозиционированными молекулами, достигли поздних фаз клинических исследований и определяют краткосрочные перспективы расширения терапевтического арсенала.

3. Отмечена смена парадигмы в дизайне исследований: происходит смещение фокуса конечных точек от изолированного снижения массы тела к оценке влияния терапии на коморбидные состояния, что отвечает современной концепции ожирения как хронического заболевания (ABCD). Наряду с доминирующими метаболическими и сердечно-сосудистыми исходами спектр изучаемых нозологий расширяется за счет остеоартрита, репродуктивных нарушений, патологии костной ткани и других заболеваний, ассоциированных с ожирением.

4. Полнота раскрытия фармакологического профиля препаратов-кандидатов в реестре ClinicalTrials.gov ограничена: механизм действия значительной доли кандидатов остается неуточненным, что затрудняет объективную оценку инновационного потенциала отрасли. Выявлена географическая поляризация спонсоров: радикальные инновации иницируются преимущественно компаниями из США, тогда как китайский сегмент фокусируется на масштабировании ранее валидированных инкретиновых подходов. Доминирование в поздних фазах исследований (III–IV) принадлежит корпорациям Eli Lilly и Novo Nordisk, чьи ресурсы обеспечивают клиническое развитие инкретинового направления.

5. В среднесрочной перспективе терапевтический арсенал пополнится преимущественно мультиагонистами инкретиновой оси и аналогами амилина, тогда как потребность в препаратах, сохраняющих мышечную массу и предотвращающих рецидив ожирения, останется неудовлетворенной. Ориентация исследований на коморбидные исходы открывает перспективы междисциплинарной интеграции: препараты для снижения массы тела будут активнее внедряться в стандарты лечения сердечно-сосудистых, метаболических и ревматологических заболеваний. Вместе с тем высокая доля кандидатов с нераскрытым механизмом действия объективно затрудняет полноценное фармакоэкономическое планирование и горизонтальное сканирование новых технологий.

Литература / References

- Müller TD, Blüher M, Tschöp MH, DiMarchi RD. Anti-obesity drug discovery: Advances and challenges. *Nat Rev Drug Discov*. 2022;21(3):201–23. <https://doi.org/10.1038/s41573-021-00337-8>
- Arterburn DE, Wellman R, Emiliano A, et al. Comparative effectiveness and safety of bariatric procedures for weight loss: A PCORnet cohort study. *Ann Intern Med*. 2018;169(11):741–50. <https://doi.org/10.7326/M17-2786>
- Wilding JPH, Batterham RL, Calanna S, et al. Once-weekly semaglutide in adults with overweight or obesity. *N Engl J Med*. 2021;384(11):989–1002. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2032183>
- Jastreboff AM, Aronne LJ, Ahmad NN, et al. Tirzepatide once weekly for the treatment of obesity. *N Engl J Med*. 2022;387(3):205–16. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2206038>
- Ягудина РИ, Куликов ВА. Сканирование горизонтов как инструмент для информирования регуляторов здравоохранения об инновационных технологиях. *Современная организация лекарственного обеспечения*. 2019;6(3):5–10. Yagudina RI, Kulikov VA. Horizon scanning as a tool for informing healthcare regulators about innovative technologies. *Current Drug Supply Management*. 2019;6(3):5–10 (In Russ.). EDN: MFZAMI
- Ягудина РИ, Цапко ДС. Инновационные лекарственные препараты: современные критерии, глобальные тенденции и регуляторные механизмы ускоренного доступа. *Современная организация лекарственного обеспечения*. 2026;1(1):29–46. Yagudina RI, Tsapko DS. Innovative medicinal products: Current criteria, global trends, and regulatory mechanisms for accelerated access. *Current Drug Supply Management*. 2026;1(1):29–46 (In Russ.). <https://doi.org/10.30809/solo.1.2026.3>
- Jastreboff AM, Kaplan LM, Frias JP, et al. Triple-hormone-receptor agonist retatrutide for obesity — A phase 2 trial. *N Engl J Med*. 2023;389(6):514–26. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2301972>
- Véniant MM, Lu SC, Atangan L. A GIPR antagonist conjugated to GLP-1 analogues promotes weight loss with improved metabolic parameters in preclinical and phase 1 settings. *Nat Metab*. 2024;6(2):290–303. <https://doi.org/10.1038/s42255-023-00966-w>
- Stefanakis K, Kokkorakis M, Mantzoros CS. The impact of weight loss on fat-free mass, muscle, bone and hematopoiesis health: Implications for emerging pharmacotherapies aiming at fat reduction and lean mass preservation. *Metabolism*. 2024;161:156057. <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2024.156057>
- Heymsfield SB, Coleman LA, Miller R, et al. Effect of bimagrumab vs placebo on body fat mass among adults with type 2 diabetes and obesity: A phase 2 randomized clinical trial. *JAMA Netw Open*. 2021;4(1):e2033457. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2020.33457>
- Aimelet V, Holst JJ. Pharmacological intervention: Challenges and promising outcomes for fat loss and preservation of lean body mass in the treatment of overweight and type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab*. 2025;28(2):803–16. <https://doi.org/10.1111/dom.70229>
- Muntoni F, Byrne BJ, McMillan HJ, et al. The clinical development of taldefgrobep alfa: An anti-myostatin adnectin for the treatment of Duchenne muscular dystrophy. *Neurol Ther*. 2024;13(1):183–219. <https://doi.org/10.1007/s40120-023-00570-w>
- Wen J, Ansari U, Shehabat M, et al. The potential of SARMS and antimyostatin agents in addressing lean body mass loss from GLP-1 agonists: A literature review. *J Diabetes*. 2025;17(8):e70119. <https://doi.org/10.1111/1753-0407.70119>
- Sa M, Yoo ES, Koh W, et al. Hypothalamic GABRA5-positive neurons control obesity via astrocytic GABA. *Nat Metab*. 2023;5(9):1506–25. <https://doi.org/10.1038/s42255-023-00877-w>
- Morningstar M, Kolodziej A, Ferreira S, et al. Novel cannabinoid receptor 1 inverse agonist CRB-913 enhances efficacy of tirzepatide, semaglutide, and liraglutide in the diet-induced obesity mouse model. *Obesity (Silver Spring)*. 2023;31(11):2676–88. <https://doi.org/10.1002/oby.23902>
- Kokkorakis M, Chakhtoura M, Rhayem C, et al. Emerging pharmacotherapies for obesity: A systematic review. *Pharmacol Rev*. 2024;77(1):100002. <https://doi.org/10.1124/pharmrev.123.001045>
- Lu X, Huang L, Huang Z, et al. LEAP-2: An emerging endogenous ghrelin receptor antagonist in the pathophysiology of obesity. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2021;12:717544. <https://doi.org/10.3389/fendo.2021.717544>
- Griffin JD, Buxton JM, Culver JA, et al. Hepatic activin E mediates liver-adipose inter-organ communication, suppressing adipose lipolysis in response to elevated serum fatty acids. *Mol Metab*. 2023;78:101830. <https://doi.org/10.1016/j.molmet.2023.101830>
- Melson E, Ashraf U, Papamargaritis D, Davies MJ. What is the pipeline for future medications for obesity? *Int J Obes (Lond)*. 2024;49(3):433–51. <https://doi.org/10.1038/s41366-024-01473-y>
- Drucker DJ. GLP-1-based therapies for diabetes, obesity and beyond. *Nat Rev Drug Discov*. 2025;24(8):631–50. <https://doi.org/10.1038/s41573-025-01183-8>
- Khan MS, Dawood MH, Handelsman Y, et al. Fat, muscle, and anti-obesity medications in cardiovascular disease prevention. *Eur Heart J*. 2026;47(21):2584–605. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehag201>
- Pratley RE, Denham DS, Trivedi R, et al. Apitegromab for lean mass preservation during tirzepatide-induced weight loss: a randomized, double-blind, placebo-controlled phase 2 trial. *Nat Med*. 2026;32(7):2673–8. <https://doi.org/10.1038/s41591-026-04440-4>
- Alexander SE, Howden EJ. Metabolic rebound and weight cycling following incretin mimetic drug withdrawal: A cause for concern? *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2026;29(4):395–402. <https://doi.org/10.1097/MCO.0000000000001232>
- Englund A, Lange AH, Hagemann CA, et al. LEAP2 reduces ad libitum food intake and attenuates postprandial glucose excursions in men with obesity. *Diabetes*. 2026;75(6):925–37. <https://doi.org/10.2337/db25-1132>
- Holm SK, Johansen VBI, Clemmensen C. LEAP2 as a therapeutic target in obesity and cardiometabolic disorders. *Rev Endocr Metab Disord*. 2026;27(3):687–704. <https://doi.org/10.1007/s11154-025-10007-4>
- Deaton AM, Dubey A, Ward LD, et al. Rare loss of function variants in the hepatokine gene *INHBE* protect from abdominal obesity. *Nat Commun*. 2022;13(1):4319. <https://doi.org/10.1038/s41467-022-31757-8>
- Ling W, Huang YM, Qiao YC, et al. Human amylin: From pathology to physiology and pharmacology. *Curr Protein Pept Sci*. 2019;20(9):944–57. <https://doi.org/10.2174/1389203720666190328111833>
- Lau DCW, Erichsen L, Francisco AM, et al. Once-weekly cagrilintide for weight management in people with overweight and obesity: A multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled and active-controlled, dose-finding phase 2 trial. *Lancet*. 2021;398(10317):2160–72. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)01751-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)01751-7)
- Garvey WT, Blüher M, Osorio Contreras CK, et al. Coadministered cagrilintide and semaglutide in adults with overweight or obesity. *N Engl J Med*. 2025;393(7):635–47. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2502081>
- Mechanick JL, Hurley DL, Garvey WT. Adiposity-based chronic disease as a new diagnostic term: the American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology position statement. *Endocr Pract*. 2017;23(3):372–8. <https://doi.org/10.4158/EP161688.PS>
- Samson SL, Bajaj M, Brinton EA, et al. American Association of Clinical Endocrinology consensus statement: Algorithm for the management of adults with type 2 diabetes — 2026 update. *Endocr Pract*. 2026;32(4):473–518. <https://doi.org/10.1016/j.eprac.2026.01.006>
- Хабриев РУ, Ягудина РИ, Рашид МА, Аринина ЕЕ. Факторы риска для здоровья подростков: результаты массового опроса. *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. 2020;65(3):91–9. Khabriev RU, Yagudina RI, Rashid MA, Arinina EE. Risk factors of adolescent health: mass poll results. *Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics*. 2020;65(3):91–9 (In Russ.). <https://doi.org/10.21508/1027-4065-2020-65-3-91-99>

Дополнительная информация. Рисунки S1–S3 и таблица S1 размещены на сайте журнала «Безопасность и риск фармакотерапии».

<https://doi.org/10.30895/2312-7821-2026-14-3-263-277-tabl>

Supplementary information. Figures S1–S3 and Table S1 are available on the website of *Safety and Risk of Pharmacotherapy*.

<https://doi.org/10.30895/2312-7821-2026-14-3-263-277-tabl>

Вклад авторов. Все авторы подтверждают соответствие своего авторства критериям ICMJE. Наибольший вклад распределен следующим образом: *Ягудина Р.И.* — идея исследования, формулировка выводов; *Цапко Д.С.* — сбор, анализ и интерпретация данных, написание текста рукописи, финальная доработка рукописи.

Author contributions. All authors confirm that they meet the ICMJE criteria for authorship. The most significant contributions were as follows. *Roza I. Yagudina* conceptualized the idea and formulated the conclusions. *Daria S. Tsapko* collected, analyzed, and interpreted the data, drafted the manuscript, and performed the final revision of the manuscript.

Использование генеративного искусственного интеллекта. Авторы заявляют, что при подготовке рукописи использовали генеративный искусственный интеллект (ИИ) в соответствии с политикой журнала. При подготовке рукописи авторы использовали Claude (Anthropic) для написания скриптов на языке Python: загрузки записей реестра ClinicalTrials.gov через программный интерфейс приложения (application programming interface, API), нормализации наименований действующих веществ, формирования SQL-запросов к базе данных SQLite. Отбор исследований по критериям включения и исключения, классификацию действующих веществ по типу инновационности, интерпретацию результатов и выводы авторы выполнили самостоятельно. Авторы берут на себя полную ответственность за содержание публикации.

Use of generative artificial intelligence. The authors declare that they used generative artificial intelligence (AI) during the preparation of this manuscript in compliance with the journal's policy on AI. During the preparation of this work, the authors used Claude (Anthropic) to write Python scripts for retrieving ClinicalTrials.gov registry records through the application programming interface (API), normalizing active substance names, and composing SQL queries to the SQLite database. Selection of studies according to the inclusion and exclusion criteria, classification of active substances by innovation type, interpretation of the results, and the conclusions were performed by the authors independently. The authors take full responsibility for the content of the publication.

ОБ АВТОРАХ / AUTHORS

Ягудина Роза Исмаиловна, д-р фарм. наук, профессор / **Roza I. Yagudina**, Dr. Sci. (Pharm.), Professor

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9080-332X>

Цапко Дарья Сергеевна / **Daria S. Tsapko**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5399-7041>

Поступила 30.07.2026

После доработки 02.09.2026

Принята к публикации 16.09.2026

Received July 30, 2026

Revised September 2, 2026

Accepted September 16, 2026

УДК 615.065:615.252.3:616-082.3:616.399
<https://doi.org/10.30895/2312-7821-2026-577>

Оригинальная статья | Original article



Самолечение тирзепатидом для снижения массы тела с развитием жизнеугрожающих состояний: клинический случай

Е.В. Довгань¹ , И.В. Андреева² , С.Ю. Анисимова¹ , В.А. Андреев² , В.М. Царёва²

¹ Областное государственное бюджетное учреждение здравоохранения
«Смоленская областная клиническая больница»,
пр-т Гагарина, д. 27, г. Смоленск, 214018, Российская Федерация

² Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования
«Смоленский государственный медицинский университет»
Министерства здравоохранения Российской Федерации,
ул. Крупской, д. 28, г. Смоленск, 214019, Российская Федерация

✉ Андреева Ирина Вениаминовна irina.andreeva@antibiotic.ru

РЕЗЮМЕ

ВВЕДЕНИЕ. Агонисты рецепторов глюкагоноподобного пептида-1 (ГПП-1) и глюкозозависимого инсулинотропного полипептида (ГИП) применяются для терапии сахарного диабета 2 типа, ожирения, снижения массы тела и контроля веса. Благодаря эффектам снижения массы тела и подавления аппетита сведения о препаратах этой группы получили широкое распространение в средствах массовой информации и социальных сетях. Одним из значимых аспектов их применения в мировой практике является распространённость самолечения. В данной публикации рассмотрен случай применения рецептурного препарата тирзепатид off-label для самолечения.

ОПИСАНИЕ СЛУЧАЯ. Пациентка (возраст 51 г., индекс массы тела 22,9 кг/м², без сахарного диабета 2 типа) самостоятельно выполнила инъекцию 5 мг тирзепатида для снижения массы тела на 2–3 кг. Последующее самостоятельное без консультации с врачом применение рецептурных препаратов метоклопрамида и фуросемида для купирования тошноты, рвоты и повышения артериального давления привело к возникновению неблагоприятных лекарственных взаимодействий с флуоксетином и бисопрололом, которые пациентка принимала регулярно. В результате у пациентки развилось несколько жизнеугрожающих состояний (экстрапирамидные нарушения, серотониновый синдром, тяжёлые электролитные нарушения, удлинение интервала QTc, рабдомиолиз), в связи с чем она была госпитализирована.

ВЫВОДЫ. Самолечение тирзепатидом в неадекватно высокой стартовой дозе 5 мг явилось триггерным фактором, запустившим каскад предсказуемых, но значительно выраженных нежелательных реакций. Дальнейший бесконтрольный прием рецептурных препаратов для купирования возникшей симптоматики без соблюдения режимов дозирования, кратности применения, а также без учета потенциальных лекарственных взаимодействий привел к возникновению у пациентки жизнеугрожающих состояний. Представленный клинический случай показывает актуальность проблемы популяризации агонистов рецепторов ГПП-1/ГИП в средствах массовой информации, подчеркивая необходимость врачебного контроля и активного информирования пациентов о рисках, особенно на фоне сопутствующей фармакотерапии.

Ключевые слова: тирзепатид; агонисты рецепторов глюкагоноподобного пептида-1; агонисты рецепторов глюкозозависимого инсулинотропного полипептида; ожирение; off-label применение; лекарственные взаимодействия; флуоксетин; бисопролол; метоклопрамид; фуросемид; экстрапирамидные расстройства; серотониновый синдром; электролитные нарушения; удлинение QTc; рабдомиолиз; клинический случай

© Довгань Е.В., Андреева И.В., Анисимова С.Ю., Андреев В.А., Царёва В.М., 2026
Издатель ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России

Для цитирования: Довгань Е.В., Андреева И.В., Анисимова С.Ю., Андреев В.А., Царёва В.М. Самолечение тирзепатидом для снижения массы тела с развитием жизнеугрожающих состояний: клинический случай. *Безопасность и риск фармакотерапии*. 2026;14(3):278–289. <https://doi.org/10.30895/2312-7821-2026-577>

Финансирование. Работа выполнена без спонсорской поддержки.

Потенциальный конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Self-Medication with Tirzepatide for Weight Loss Resulting in Life-Threatening Conditions: A Clinical Case

Evgenii V. Dovgan¹ , Irina V. Andreeva² , Svetlana Yu. Anisimova¹ , Vladislav A. Andreev² ,
Valentina M. Tsareva² 

¹ Smolensk Regional Clinical Hospital,
27 Gagarina Ave., Smolensk 214018, Russian Federation

² Smolensk State Medical University,
28 Krupskaya St., Smolensk 214019, Russian Federation

✉ Irina V. Andreeva irina.andreeva@antibiotic.ru

ABSTRACT

INTRODUCTION. Glucagon-like peptide-1 (GLP-1) and glucose-dependent insulintropic polypeptide (GIP) receptor agonists are used for the treatment of type 2 diabetes mellitus, obesity, weight reduction, and weight control. Owing to their weight-loss and appetite-suppressant effects, information about these agents has spread widely in the mass media and social networks. A notable aspect of their use worldwide is the widespread practice of self-medication. We present a case of off-label self-medication with the prescription drug tirzepatide.

CASE REPORT. A 51-year-old woman (BMI 22.9 kg/m², without type 2 diabetes mellitus) self-injected 5 mg of tirzepatide to lose 2–3 kg of body weight. The subsequent self-administration of the prescription medications metoclopramide and furosemide without consulting a physician to relieve nausea, vomiting, and elevated blood pressure led to adverse drug interactions with fluoxetine and bisoprolol, which the patient was taking regularly, and resulted in multiple life-threatening conditions (extrapyramidal disorders, serotonin syndrome, severe electrolyte disturbances, QTc interval prolongation, and rhabdomyolysis) requiring hospitalization.

CONCLUSIONS. Self-medication with tirzepatide at an inadequately high starting dose of 5 mg was the trigger that initiated a cascade of predictable but severe adverse drug reactions. The subsequent uncontrolled use of prescription medications to relieve the symptoms without adherence to dosage regimens and frequency of administration, as well as without consideration of potential drug interactions, led to the development of life-threatening conditions. This clinical case highlights the problem of popularization of GLP-1/GIP receptor agonists in the mass media and underscores the need for physician supervision and proactive patient education about the risks, especially in the presence of concomitant pharmacotherapy.

Keywords: tirzepatide; glucagon-like peptide-1 receptor agonists; glucose-dependent insulintropic polypeptide receptor agonists; obesity; off-label use; drug interactions; fluoxetine; bisoprolol; metoclopramide; furosemide; extrapyramidal disorders; serotonin syndrome; electrolyte disturbances; QTc prolongation; rhabdomyolysis; clinical case

For citation: Dovgan E.V., Andreeva I.V., Anisimova S.Yu., Andreev V.A., Tsareva V.M. Self-medication with tirzepatide for weight loss resulting in life-threatening conditions: A clinical case. *Safety and Risk of Pharmacotherapy*. 2026;14(3):278–289. <https://doi.org/10.30895/2312-7821-2026-577>

Funding. The study was performed without external funding.

Disclosure. The authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Агонисты рецепторов глюкагоноподобного пептида-1 (ГПП-1) представляют собой новый класс сахароснижающих препаратов, внедрение которого существенно расширило терапевтические возможности в эндокринологии не только за счет контроля гликемии, но и по причине значимого снижения массы тела пациентов [1]. В 2022 г. в США для лечения сахарного диабета 2 типа (СД2) в дополнение к диете и увеличению физической активности был разрешен к применению тирзепатид — двойной агонист рецепторов ГПП-1 и глюкозозависимого инсулинотропного полипептида (ГИП). В конце 2023 г. этот препарат получил одобрение Управления по контролю за качеством продуктов питания и лекарственных средств (Food and Drug Administration, FDA) по показанию «снижение массы тела у пациентов с ожирением» [2]. В 2025 г. тирзепатид зарегистрирован в Российской Федерации, в настоящее время разрешены к применению 4 торговых наименования тирзепатида¹. Препарат рекомендован для лечения не только СД2, но и ожирения в качестве дополнения к низкокалорийной диете и физической активности для снижения массы тела и контроля веса у взрослых старше 18 лет с исходным индексом массы тела (ИМТ) ≥ 30 кг/м² (ожирение) или от ≥ 27 до < 30 кг/м² (избыточный вес) при наличии как минимум одного связанного с избыточным весом сопутствующего заболевания (например, артериальная гипертензия, дислипидемия, обструктивное апноэ сна, сердечно-сосудистые заболевания, преддиабет или СД2)².

Снижение массы тела и подавление аппетита — эффекты, благодаря которым агонисты рецепторов ГПП-1 широко освещаются в средствах массовой информации и социальных сетях³ [3, 4]. По данным базы рецептов розничных аптек США количество подростков и молодых взрослых, которым были назначены агонисты ГПП-1 в период с 2020 по 2023 гг., увеличилось с 8 722 до 60 567 человек (595%) [5].

Публичные персоны в своем контенте фиксируют успешные попытки снижения массы тела с использованием препаратов этой группы⁴ [5, 6],

что формирует тенденцию к самолечению агонистами рецепторов ГПП-1 без врачебного контроля. Согласно результатам проведенного в 2024 г. опроса KFF Health Tracking Poll⁵ каждый восьмой взрослый американец (12%) сообщил, что хотя бы раз в жизни применял какой-либо лекарственный препарат из группы агонистов рецепторов ГПП-1. Многие пациенты начинают лечение препаратами из группы агонистов рецепторов ГПП-1 без врачебной консультации [6, 7]. Так, согласно исследованию, проведенному в Египте, более половины (53%) из 350 респондентов старше 18 лет сообщили об использовании препаратов для похудения без консультации с врачом, из них 32% приобрели препараты непосредственно в аптеке без рецепта, а 15% — онлайн через социальные сети [8]. В России самолечение также распространено и является привычной практикой поведения населения [9–11], однако данных о распространенности самолечения препаратами группы агонистов рецепторов ГПП-1 обнаружить не удалось.

В этом контексте самолечение препаратами из группы агонистов рецепторов ГПП-1 особенно опасно, поскольку не учитываются противопоказания, возможные лекарственные взаимодействия и подходы к дозированию [8]. В данной публикации рассмотрен случай off-label применения тирзепатида для самолечения с целью снижения массы тела с последующим приемом лекарственных препаратов для коррекции развившихся нежелательных реакций. В результате нежелательных лекарственных взаимодействий данных лекарственных средств с препаратами для фармакотерапии сопутствующих заболеваний, которые пациентка принимала регулярно, возникло сразу несколько жизнеугрожающих состояний и потребовалась госпитализация в палату интенсивной терапии (ПИТ).

Описание клинического случая

Информация о пациенте. Пациентка Л., 51 год, доставлена в стационар бригадой скорой медицинской помощи утром 24.07.2025 с жалобами на головную боль, повышение артериального

¹ <https://grls.rosminzdrav.ru/>

² Там же.

³ Lembke A. [Five things to know about GLP-1s and addiction](#). Stanford Medicine. April 1, 2025.

Court E. [A tiktok trend sold out ozempic, leaving people with diabetes dizzy, scared](#). Bloomberg. December 22, 2022.

Кириенко И. [Уколоться и забыться. О том, вредно ли быстро худеть. «Оземпик»: чудо-препарат или опасность для здоровья? Споры в профессиональной среде](#). Коммерсантъ Стиль. 19.04.2023.

⁴ Cohen JP. [Ozempic shortages raise questions about priority access for diabetics](#). Forbes. March 6, 2025.

⁵ Montero A, Sparks G, Presiado M, et al. [Health tracking poll May 2024: The public's use and views of GLP-1 drugs](#). KFF. May 10, 2024.

давления (АД), тремор, общую слабость, госпитализирована в ПИТ неврологического отделения для пациентов с острыми нарушениями мозгового кровообращения (ОНМК). Анамнез при поступлении собрать не удалось из-за тяжести состояния.

Клинические и лабораторные данные. Неврологический статус на момент поступления: состояние тяжелое. Сознание спутанное, возбуждена, беспокойна, ажитирована, на вопросы отвечает односложно «да/нет». Постоянный мелкоразмахистый тремор в голове, шее, конечностях. Менингеальные знаки: ригидность затылочных мышц 3 поперечных пальца (п.п.). Зрачки D=S, фотореакции снижены. Движения глазных яблок в полном объеме. Установочный нистагм во всех отведениях. Диплопии нет. Лицо симметричное. Язык по средней линии. Дисфагии, дисфонии и дизартрии нет. Двигательная сфера: активные движения в конечностях сохранены в полном объеме. Мышечная сила D=S, тонус мышц не изменен. Сухожильные рефлексы D=S. Патологические рефлексы отсутствуют. Чувствительность без убедительной разницы с двух сторон, координаторные пробы с интенцией с двух сторон.

Основные показатели жизнедеятельности: температура тела 36,7 °С, АД 160/96 мм рт. ст., пульс 77 в минуту, SpO₂ 99%. По внутренним органам без значимой патологии, за исключением приглушенных тонов сердца при аускультации.

При поступлении в общем анализе крови лейкоцитоз 16,75×10⁹/л, нейтрофильный сдвиг влево (гранулоциты ~90%) (табл. 1). В биохимическом анализе крови выявлена гипергликемия (глюкоза 9,9 ммоль/л), гипокалиемия (К 2,6 ммоль/л), гипонатриемия (Na 108,9 ммоль/л), гипохлоремия (Cl 76,7 ммоль/л) (табл. 2). Общий анализ мочи: глюкозурия (3,9 ммоль/л); кетоны +++, остальные показатели в пределах нормы. Амилаза мочи 42 ЕД/л (норма до 100 ЕД/л).

Электрокардиограмма (ЭКГ): ритм синусовый с ЧСС 78 в минуту. Электрическая ось сердца не отклонена. Нарушение внутрижелудочковой проводимости. Признаки гипертрофии левого желудочка. Снижение процессов восстановления в миокарде. QTc 540 мс. Выраженное замедление электрической систолы желудочков на 0,20 с, вероятно, за счет зубца U (выраженные дисметаболические нарушения).

Пациентке в приемном отделении назначена инфузионная терапия (10% раствор глюкозы, 0,9% раствор NaCl), по результатам проведенного биохимического анализа крови она продолжена с коррекцией электролитных нарушений (0,9% раствор NaCl, 7,5% раствор калия хлорида, 25% раствор магния сульфата, другие растворы для инфузий⁶), а также транквилизаторы, ингибиторы протонной помпы, антигипертензивные препараты⁷.

Диагностический поиск. Предварительный диагноз: ишемический инсульт в вертебробазиллярном бассейне? Острая токсическая энцефалопатия? Мультиспиральная компьютерная томография (МСКТ) головного мозга от 24.07.2025: данных за очаговые и диффузные изменения в веществе головного мозга и костях черепа выявлено не было. Расширение наружных ликворных пространств.

После исключения диагноза ОНМК (на основании данных МСКТ, динамики неврологического статуса) и получения результатов биохимического анализа крови с выраженными электролитными нарушениями 24.07.2025 проведена беседа с мужем пациентки по телефону для уточнения списка лекарственных средств, которые она получала накануне госпитализации. Муж пациентки в мессенджере прислал фотографии упаковок препаратов, которые принимала пациентка: флуоксетин капс. 20 мг, биспролол табл. 5 мг, тирзепатид, фуросемид табл. 40 мг, метоклопрамид табл. 10 мг, моксонидин табл. 0,2 мг, витамин Д капс. 5000 ЕД. Информации об используемых режимах дозирования получено не было.

Динамика состояния. Через сутки после поступления в стационар (25.07.2025) отмечена выраженная положительная динамика. Состояние средней степени тяжести, сознание ясное, пациентка ориентирована, доступна продуктивному контакту. Тремор, нистагм купировались. Менингеальные знаки: ригидность затылочных мышц 2 п.п. Координаторные пробы с интенцией с 2-х сторон. Температура тела 37,3 °С, АД 136/84 мм рт. ст., пульс 74 в минуту, SpO₂ 98%. В биохимическом анализе крови сохраняется гипергликемия (глюкоза 10,6 ммоль/л), гипокалиемия (2,3 ммоль/л), гипонатриемия (111,8 ммоль/л), гипохлоремия (75,2 ммоль/л) (табл. 2). В общем анализе минимальная глюкозурия (3,1 ммоль/л);

⁶ Другие растворы для инфузий: инозин+меглюмин+метионин+никотинамид+янтарная кислота; декстроза+калия хлорид+кальция хлорид+магния хлорид+натрия хлорид+яблочная кислота.

⁷ Детальное описание лекарственной терапии в стационаре с дозами и режимами назначения не входило в задачи данной публикации.

Таблица 1. Показатели общего анализа крови пациентки Л. в динамике в период госпитализации

Table 1. Serial hematology results of patient L. during hospitalization

Показатель <i>Parameter</i>	Дата <i>Date</i>			Референтное значение <i>Reference range</i>
	24.07.2025	25.07.2025	28.07.2025	
Лейкоциты, $\times 10^9/\text{л}$ <i>White blood cells, $\times 10^9/\text{L}$</i>	16,75	12,51	11,4	4,0–9,0
Эритроциты, $\times 10^{12}/\text{л}$ <i>Red blood cells, $\times 10^{12}/\text{L}$</i>	3,97	3,77	3,81	3,9–5,5
Гемоглобин, г/л <i>Hemoglobin, g/L</i>	128	121	124	120–165
Гематокрит, % <i>Hematocrit, %</i>	32,5	31	33,1	36,0–50,0
Тромбоциты, $\times 10^9/\text{л}$ <i>Platelets, $\times 10^9/\text{L}$</i>	289	276	286	150–400
Нейтрофилы, $\times 10^9/\text{л}$ <i>Neutrophils, $\times 10^9/\text{L}$</i>	14,94	9,1	8,3	2,0–5,8
Лимфоциты, $\times 10^9/\text{л}$ <i>Lymphocytes, $\times 10^9/\text{L}$</i>	0,92	2,17	1,7	1,2–3,0
Моноциты, $\times 10^9/\text{л}$ <i>Monocytes, $\times 10^9/\text{L}$</i>	0,63	1,16	0,3	0,09–0,70
Эозинофилы, $\times 10^9/\text{л}$ <i>Eosinophils, $\times 10^9/\text{L}$</i>	0,14	0,01	1,4	0,02–0,30
Базофилы, $\times 10^9/\text{л}$ <i>Basophils, $\times 10^9/\text{L}$</i>	0,02	0,01	0,3	0,0–0,07
Незрелые гранулоциты, $\times 10^9/\text{л}$ <i>Immature granulocytes, $\times 10^9/\text{L}$</i>	0,1	0,06	–	0,0–0,3
Нейтрофилы, % <i>Neutrophils, %</i>	89,2	72,7	69,9	47,0–72,0
Лимфоциты, % <i>Lymphocytes, %</i>	5,5	17,3	15,1	19,0–37,0
Моноциты, % <i>Monocytes, %</i>	3,8	9,3	2,9	3,0–11,0
Эозинофилы, % <i>Eosinophils, %</i>	0,8	0,1	11,8	0,5–5,0
Базофилы, % <i>Basophils, %</i>	0,1	0,1	0,3	0,0–1,0
Незрелые гранулоциты, % <i>Immature granulocytes, %</i>	0,6	0,5	–	0,0–1,0

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

Примечание. «–» – нет данных.

Note. –, no data.

кетоны ++, остальные показатели в пределах нормы. ЭКГ: ритм синусовый с ЧСС 74 в минуту. QTc 502 мс, остальные параметры без динамики. Продолжено лечение в ПИТ.

При сборе анамнеза было установлено, что пациентка в течение года принимала флуоксетин 20 мг 1 раз/сут внутрь (назначен неврологом по поводу депрессивного расстройства), бисопролол 5 мг 1 раз/сут внутрь (по поводу артериальной гипертензии), витамин D 5000 ЕД/сут. В анамнезе – хронический калькулезный панкреатит, вне обострения. Пациентка также сообщила, что 26.07.2025 у нее была

запланирована встреча с друзьями, к которой она решила похудеть с 63 до 60 кг. С этой целью 21.07.2025 она самостоятельно выполнила инъекцию тирзепатида 5 мг подкожно. На вопрос, кто посоветовал именно этот препарат и почему изначально выбрана такая начальная доза, пациентка не ответила.

Через сутки после инъекции (22.07.2025) у пациентки появились выраженная потеря аппетита и тошнота. На вторые сутки (23.07.2025) состояние ухудшилось: слабость, рвота, АД 160/106 мм рт. ст. Для купирования тошноты и рвоты пациентка принимала метоклопрамид

Таблица 2. Показатели биохимического анализа крови пациентки Л. в динамике в период госпитализации (приведены только показатели с клинически значимыми отклонениями)

Table 2. Serial blood chemistry results of patient L. during hospitalization (only parameters with clinically significant abnormalities are indicated)

Показатель <i>Parameter</i>	Дата <i>Date</i>					Референтное значение <i>Reference range</i>
	24.07.2025	25.07.2025	26.07.2025	28.07.2025	31.07.2025	
Глюкоза, ммоль/л <i>Glucose, mmol/L</i>	9,9	10,6	5,7	5,7	5,5	3,5–6,4
Мочевина, ммоль/л <i>Urea, mmol/L</i>	2,9	2,1	3,7	2,4	2,6	2,9–8,3
Креатинин, мкмоль/л <i>Creatinine, μmol/L</i>	66	68	71	58	57	39–111
Креатинфосфокиназа, Ед/л <i>Creatine phosphokinase, U/L</i>	126	–	–	7783	1098	38–198
Калий, ммоль/л <i>Potassium, mmol/L</i>	2,6	2,3	2,7	3,6	4,9	3,6–5,1
Натрий, ммоль/л <i>Sodium, mmol/L</i>	108,9	111,8	126,8	132,6	134	136–146
Хлориды, ммоль/л <i>Chlorides, mmol/L</i>	76,7	75,2	85,6	95,5	99,5	96–111

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

Примечание. Полу жирным выделены значения, превышающие референтные; «–» – нет данных.

Note. Values exceeding the reference range are indicated in bold; –, no data.

10 мг, для снижения АД – фуросемид 40 мг и моксонидин 0,2 мг (кратность применения препаратов пациентка уточнить не смогла, но сообщила, что все препараты принимала не более 2 раз). В течение 2 сут пациентка практически ничего не ела. Ближе к ночи 23.07.2025 появились оглушенность, речевые нарушения, тремор головы, шеи и конечностей. Утром 24.07.2025 пациентка вызвала бригаду скорой медицинской помощи.

На вторые сутки госпитализации (26.07.2025) состояние средней степени тяжести, сохраняется ригидность затылочных мышц 2 п.п., координаторные пробы в норме. По остальным показателям без динамики. Температура тела 37,0 °С, АД 124/76 мм рт. ст., пульс 70 в минуту, SpO₂ 99%. В биохимическом анализе крови сохраняются электролитные нарушения (табл. 2). Продолжено лечение в ПИТ. Выполнена повторная МСКТ головного мозга: данных за очаговые и диффузные изменения в веществе головного мозга и костях черепа не выявлено. Оценка по шкале ASPECTS (Alberta Stroke Program Early CT Score) – 10 баллов. Расширение наружных ликворных пространств. Диагноз «ишемический инсульт в вертебробазилярном бассейне» исключен. ЭКГ: ритм синусовый с ЧСС 68 в минуту. Нарушение внутрижелудочковой проводимости. QTc 466 мс. Признаки гипертрофии левого же-

лудочка. Снижение процессов восстановления в миокарде.

На третьи сутки госпитализации (27.07.2025) состояние средней степени тяжести, сохраняется ригидность затылочных мышц 2 п.п., появились боли в мышцах верхних и нижних конечностей. По остальным данным без особенностей. ЭКГ: ритм синусовый с ЧСС 72 в минуту. Нарушение внутрижелудочковой проводимости. QTc 418 мс. Признаки гипертрофии левого желудочка. Снижение процессов восстановления в миокарде. Консилиумом врачей принято решение о переводе пациентки в палату ранней реабилитации.

На четвертые сутки госпитализации (28.07.2025) состояние средней степени тяжести, сохраняются боли в мышцах конечностей, ригидности затылочных мышц нет. В биохимическом анализе крови электролитные нарушения купировались полностью, однако в сыворотке крови выявлено повышение активности креатинфосфокиназы (КФК) до 7783 Ед/л (почти в 40 раз выше верхней границы нормы). Повышения уровня креатинина сыворотки отмечено не было. В общем анализе мочи выявлен низкий удельный вес (1,010), протеинурия (1,0 г/л), микрогематурия (20–25 эритроцитов в поле зрения), цвет мочи темный, остальные показатели в норме. Уровень

миоглобина в сыворотке крови и моче не определялся. Продолжена инфузионная терапия.

31.07.2025 болевой синдром в мышцах купировался, активность КФК значимо снизилась (до 1098 Ед/л, в 5,5 раз выше верхней границы нормы), протеинурия и микрогематурия купировались полностью. Пациентка выписана из стационара 01.08.2025 в удовлетворительном состоянии с массой тела 57 кг.

Клинический диагноз. Лекарственные средства, медикаменты и биологические вещества, являющиеся причиной неблагоприятных реакций при терапевтическом применении. Другие экстрапирамидные и двигательные нарушения. Тремор, вызванный лекарственным средством (код по МКБ-10: G25.1). Серотониновый синдром. Другие и неуточненные антидепрессанты (Y49.2). Другие препараты, действующие преимущественно на желудочно-кишечный тракт (Y53.8). «Петлевые» диуретики (Y54.4).

Осложнения. Другие нарушения водно-солевого или кислотно-щелочного равновесия: гипокалиемия (E87.6), гипонатриемия (E87.1). Другие уточненные поражения мышц множественной локализации (рабдомиолиз) (M62.8).

Сопутствующие заболевания. Артериальная гипертензия 2 ст., риск 2 (I10). Хронический калькулезный панкреатит, вне обострения (K86.1).

Хронологическая схема вмешательств и исходов пациентки Л. представлена на *рисунке 1*.

ОБСУЖДЕНИЕ

В описанном клиническом случае пациентка самостоятельно использовала тирзепатид для снижения массы тела off-label: отсутствовало показание для применения (масса тела пациентки 63 кг, рост 166 см, ИМТ 22,9 кг/м²), а доза 5 мг в 2 раза превышала рекомендуемую начальную дозу (2,5 мг 1 раз/нед. с возможностью увеличения через 4 недели применения с шагом 2,5 мг). Кроме того, в анамнезе у пациентки есть указание на хронический калькулезный панкреатит, а безопасность тирзепатида не изучалась в данной популяции, поэтому препарат следует применять с особой осторожностью.

Возникшие у пациентки симптомы, такие как снижение аппетита, тошнота, рвота, обусловлены возникновением ожидаемых и предсказуемых нежелательных реакций препаратов агонистов рецепторов ГПП-1. Тирзепатид подавляет аппетит путем активации обоих видов инкретиновых рецепторов на уровне гипоталамуса

и ствола мозга и способствует повышению проницаемости гематоэнцефалического барьера для периферических анорексигенных гормонов [12, 13]. Тошнота и рвота на фоне применения агонистов рецепторов ГПП-1 вызваны замедлением моторики желудка [1].

При поверхностном анализе ситуации можно решить, что само по себе применение тирзепатида не явилось причиной развития жизнеугрожающих состояний. Однако именно использование тирзепатида в неадекватно высокой стартовой дозе (5 мг вместо рекомендуемой стартовой 2,5 мг) стало триггером, запустившим каскад предсказуемых, но значительно выраженных нежелательных реакций (потеря аппетита, тошнота, рвота), которые явились причиной самолечения и применения метоклопрамида для купирования возникшей симптоматики совместно с фуросемидом (показание — повышение АД), вероятно, без соблюдения режимов дозирования и кратности применения, а также без учета потенциальных лекарственных взаимодействий. Важно подчеркнуть, что использование 4 препаратов (флуоксетин, бисопролол, метоклопрамид и фуросемид) и их межлекарственные взаимодействия и привели к осложнениям лекарственной терапии и развитию нескольких жизнеугрожающих состояний (экстрапирамидных расстройств, серотонинового синдрома, выраженных электролитных нарушений, удлинения интервала QTc, рабдомиолиза) (*табл. S1*, размещена на сайте журнала⁸) [14–24].

В литературе описаны случаи развития экстрапирамидных расстройств у взрослых пациентов даже при однократном применении метоклопрамида [25–29], а одновременный прием с флуоксетином еще более увеличивает этот риск [30]. Возникновение экстрапирамидных расстройств описано (хоть и редко) и при монотерапии селективными ингибиторами обратного захвата серотонина (СИОЗС), причем наиболее скомпрометированным в данном плане препаратом является флуоксетин [31–34]. Аналогичные данные имеются в отношении риска развития серотонинового синдрома, поскольку флуоксетин является мощным ингибитором изофермента CYP2D6 и при одновременном применении блокирует печеночный метаболизм метоклопрамида, повышая его концентрацию в крови [35, 36]. Возникновение тяжелых электролитных нарушений вызвано, вероятнее всего,

⁸ <https://doi.org/10.30895/2312-7821-2026-577-tabl>



Рисунок 1. Временная шкала развития ключевых событий и исходов клинического случая самолечения тирзепатидом. КФК — креатинфосфокиназа; ПИТ — палата интенсивной терапии; МСКТ — мультиспиральная компьютерная томография; ОНМК — острое нарушение мозгового кровообращения; ИПП — ингибиторы протонной помпы

Figure 1. Timeline of key events and outcomes in a clinical case of self-medication with tirzepatide

голоданием в течение 2 дней, рвотой и применением фуросемида.

Удлинение интервала QTc (до 540 мс) является, вероятнее всего, одним из проявлений тяжелой гипокалиемии, обусловленной рвотой, голоданием, применением фуросемида и межлекарственными взаимодействиями бисопролол + фуросемид [18, 19]. Кроме этого, не исключено, что причиной удлинения QTc или усугубления выраженности удлинения QTc может быть и применение флуоксетина [37], а также межлекарственные взаимодействия флуоксетин + метоклопрамид [38]. У пациентки в соответствии с рекомендациями ежедневно проводился мо-

нитинг ЭКГ: на 2 сут госпитализации QTc был 466 мс, на 3 сут — 418 мс, т.е. данное значимое отклонение купировалось без развития серьезных аритмий [39].

Развитие на 4 сут госпитализации рабдомиолиза можно объяснить следующим образом. Во-первых, несмотря на то что флуоксетин характеризуется гораздо лучшей переносимостью и более благоприятным профилем безопасности по сравнению с другими препаратами из группы СИОЗС, важно подчеркнуть, что, тем не менее, на фоне применения любых СИОЗС сохраняются риски возникновения серотонинового синдрома, удлинения интервала QTc, суицидальных попы-

ток и рабдомиолиза [40]. Несомненно, частота развития рабдомиолиза, вызванного СИОЗС, велика, что значительно затрудняет сбор достоверных данных в ходе клинических исследований с ограниченным объемом выборки [41]. Однако по данным Системы отчетности о нежелательных явлениях США (Food and Drug Administration Adverse Event Reporting System, FAERS) за период с 01.01.2004 по 31.12.2022 было получено и проанализировано 33 574 сообщения о развитии рабдомиолиза на фоне лекарственной терапии, из них в 889 случаях СИОЗС были расценены как основные подозреваемые препараты [41]. Во-вторых, в конкретной клинической ситуации у пациентки на фоне совместного применения флуоксетина и метоклопрамида развился серотониновый синдром, который сам по себе может вызывать рабдомиолиз из-за чрезмерной стимуляции рецепторов 5-гидрокситриптамина 2A (5-HT_{2A}), участвующих в мышечном контроле и передаче сигналов серотонина, что приводит к чрезмерному сокращению мышц из-за повышения уровня внутриклеточного кальция, дисфункции митохондрий и образованию активных форм кислорода, которые способствуют гибели мышечных клеток и выбросу миоглобина в кровоток [41, 42]. Не исключено, что у пациентки также усугубили ситуацию гипокалиемия, рвота и голодание (табл. S1, размещена на сайте журнала⁹), однако клинические и лабораторные проявления рабдомиолиза на фоне элементарной инфузионной терапии быстро купировались и не привели к возникновению острой почечной недостаточности.

Единственный симптом, развитие которого сложно объяснить, — это гипергликемия (повышение уровня глюкозы сыворотки максимально до 10,6 ммоль/л) в первые двое суток госпитализации. Ожидаемым симптомом в этой ситуации была бы гипогликемия (с учетом инъекции тирзепатида и голодания) [43]. В литературе описан единственный случай развития гипергликемии с острым кетоацидозом у 38-летней пациентки с ожирением без СД2, которая применяла тирзепатид в дозе 7,5 мг 1 раз в неделю в течение 5 месяцев [44]. У пациентки возникли значимая гипергликемия с уровнем глюкозы сыворотки 285 мг/дл (15,2 ммоль/л), глюкозурия >1000 мг/дл (>55,5 ммоль/л), метаболический ацидоз и выраженное повышение кетонов

в моче [44]. В описанном же нами клиническом случае отмечена не столь выраженная гипергликемия (9,9–10,6 ммоль/л) с минимальным уровнем глюкозурии (3,9 ммоль/л), которые полностью купировались к 3 суткам госпитализации (уровень гликемии в последующие дни госпитализации составлял 5,5–5,7 ммоль/л, глюкозурия отсутствовала, табл. 2). Возможно, данное состояние следует рассматривать как парадоксальную реакцию (стрессорная или стресс-индуцированная гипергликемия) [45–47], которая могла усугубиться лекарственными взаимодействиями (биспролол + фуросемид, фуросемид + тирзепатид). Возникшая кетонурия (кетоз), вероятнее всего, связана с голоданием пациентки в течение 2 суток накануне госпитализации.

Таким образом, данный клинический случай очень наглядно демонстрирует опасность самолечения рецептурными препаратами. В 1994 г. Европейская ассоциация производителей безрецептурных лекарственных средств (European Proprietary Medicines Manufacturers Association) преобразовала термин «самолечение» (self-medication) в «ответственное самолечение» (responsible self-medication)¹⁰ [48]. Всемирная организация здравоохранения определила «ответственное самолечение» как комплекс мер, предпринимаемых отдельными гражданами, семьями и сообществами для укрепления здоровья, профилактики и лечения заболеваний, а также восстановления здоровья после болезней [48, 49]. Однако в контексте описанного выше случая можно уверенно утверждать, что речь идет о «безответственном самолечении», а именно о применении рецептурного препарата тирзепатид без назначения врача, в режиме off-label (как с точки зрения отсутствия собственно показаний, так и с позиции дозирования) с последующим бесконтрольным применением других рецептурных препаратов, в результате чего в итоге развились тяжелые жизнеугрожающие состояния.

Ограничения исследования

Ограничениями данного клинического случая являются невозможность указания точной кратности применения пациенткой метоклопрамида и фуросемида; при поступлении в стационар не определяли параметры кислотно-основного

⁹ <https://doi.org/10.30895/2312-7821-2026-577-tabl>

¹⁰ The role of the pharmacist in self-care and self-medication. Report on the 4th WHO Consultative Group on the Role of the pharmacist. WHO/DAP/98.13. Hague, The Netherlands, 26-28 August 1998. <https://iris.who.int/items/6aa0ec86-90c2-45d1-9423-d5604b2c0635>

состояния, поскольку пациентка была госпитализирована в ПИТ, а не в отделение реанимации и интенсивной терапии; отсутствие технической возможности определения миоглобина в стационаре; сложности в дифференциальной диагностике, а именно, невозможность разграничения диагнозов из-за того, что имевшиеся у пациентки симптомы, анализ побочных эффектов терапии и межлекарственных взаимодействий укладываются сразу под несколько синдромов (серотониновый синдром, экстрапирамидные нарушения, гипонатриемия).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В описанном клиническом случае самолечение рецептурным препаратом тирзепатид без врачебного контроля в режиме off-label в высокой стартовой дозе (5 мг) на фоне продолжающейся терапии флуоксетином и бисопрололом запустило каскад предсказуемых, но значительно выраженных нежелательных реакций (потеря аппетита, тошнота, рвота), которые явились причиной применения метоклопрамида для купирования возникшей симптоматики и фуросемида для снижения повышенного АД. Последу-

ющее развитие у пациентки сразу нескольких жизнеугрожающих состояний (серотонинового синдрома, экстрапирамидных расстройств, тяжелых электролитных нарушений, удлинения интервала QTc и рабдомиолиза) следует рассматривать как осложнения лекарственной терапии, связанные с использованием 4 препаратов (флуоксетин, бисопролол, метоклопрамид и фуросемид) и их межлекарственными взаимодействиями (флуоксетин + метоклопрамид, бисопролол + фуросемид, флуоксетин + фуросемид).

Пример данного клинического случая показал, что популяризация агонистов рецепторов ГПП-1 в средствах массовой информации без должного фармакологического просвещения населения создает риски каскадных осложнений, особенно у коморбидных пациентов. Для минимизации подобных исходов необходимы усиление врачебного консультирования при назначении агонистов рецепторов ГПП-1, активный мониторинг потенциальных межлекарственных взаимодействий и внедрение программ информирования пациентов об опасностях самолечения рецептурными лекарственными препаратами.

Литература / References

1. Трошина ЕА, Анциферов МБ, Аметов АС и др. Персонализированный подход к терапии ожирения на основе доказательных данных и клинических алгоритмов: семаглутид или тирзепатид. *Проблемы эндокринологии*. 2025;71(5):19–30.
2. Troshina EA, Antsiferov MB, Ametov AS, et al. A personalized, evidence-based approach to obesity therapy using clinical algorithms: Semaglutide or tirzepatide. *Problems of Endocrinology*. 2025;71(5):19–30 (In Russ.).
<https://doi.org/10.14341/probl13677>
3. Syed YY. Tirzepatide: First approval. *Drugs*. 2022;82(11):1213–20.
<https://doi.org/10.1007/s40265-022-01746-8>
4. Turnock LA, Hearne E, Germain J, et al. Off-label GLP-1 weight-loss medicine use among online bodybuilders: Folk pharmacology, risk and harm reduction. *Int J Drug Policy*. 2025;142:104854.
<https://doi.org/10.1016/j.drugpo.2025.104854>
5. Propfe LE, Seifert R. Misrepresentation of semaglutide in social media. *Naunyn Schmiedeberg's Arch Pharmacol*. 2026;399(1):815–32.
<https://doi.org/10.1007/s00210-025-04403-5>
6. Lee JM, Sharifi M, Oshman L, et al. Dispensing of glucagon-like peptide-1 receptor agonists to adolescents and young adults, 2020–2023. *JAMA*. 2024;331(23):2041–2.
<https://doi.org/10.1001/jama.2024.7112>
7. Sørensen MS, Pottgærd A, Andersen NE, et al. Survey among adult users of semaglutide for weight loss in Denmark: User characteristics, treatment expectations and experienced effects. *Diabetes Obes Metab*. 2025;27(4):2214–22.
<https://doi.org/10.1111/dom.16222>
8. Chiappini S, Schifano F. An update on psychoactive substances: Pharmacology and toxicology issues. *Pharmaceuticals*. 2023;16(8):1177.
<https://doi.org/10.3390/ph16081177>
9. Sarhan N, Schaalán MF, El-Sheikh AAK. Patterns and predictors of self-medication behavior of weight loss medications: A cross-sectional analysis of social media influence and role of pharmacist intervention. *Front Pharmacol*. 2025;16:1606566.
<https://doi.org/10.3389/fphar.2025.1606566>
10. Жаркова ЛП, Андреева ИВ, Пасечник ЕС. Практика самолечения в городах России: результаты многоцентрового описательного исследования «ФарСаР». *Клиническая фармакология и терапия*. 2016;25(2):13–9.
11. Zharkova LP, Andreeva IV, Pasechnik ES. Self-medication in the Russian cities: The results of multicenter cross-sectional FarSaR study. *Clinical Pharmacology and Therapy*. 2016;25(2):13–9 (In Russ.). EDN: WWW.TLJ
12. Покида АН, Зыбуновская НВ. Практика самолечения российского населения в современных условиях. *Здоровье населения и среда обитания* – *ЗНУСО*. 2023;31(2):15–26.
13. Pokida AN, Zybunovskaya NV. Current self-medication practices among the Russian population. *Public Health and Life Environment – PH&LE*. 2023;31(2):15–26 (In Russ.).
<https://doi.org/10.35627/2219-5238/2023-31-2-15-26>
14. Аксенова ЕИ, Камынина НН, Турзин ПС и др. Феномен самолечения: отечественный и зарубежный опыт. *Бюллетень Национального научно-исследовательского института общественного здоровья имени Н.А. Семашко*. 2025;(2):106–11.
15. Akseanova EI, Kamynina NN, Turzin PS, et al. The phenomenon of self-medication: domestic and foreign experience. *Bulletin of Semashko National Research Institute of Public Health*. 2025;(2):106–11 (In Russ.).
<https://doi.org/10.69541/NRIPH.2025.02.019>
16. Samms RJ, Sloop KW. A contemporary rationale for agonism of the GIP receptor in the treatment of obesity. *Diabetes*. 2025;74(8):1326–33.
<https://doi.org/10.2337/dbi24-0026>
17. Boer GA, Hay DL, Tups A. Obesity pharmacotherapy: Incretin action in the central nervous system. *Trends Pharmacol Sci*. 2023;44(1):50–63.
<https://doi.org/10.1016/j.tips.2022.11.001>
18. Hiraga A, Kuwabara S. Malignant syndrome and serotonin syndrome in a general hospital setting: Clinical features, frequency and prognosis. *Intern Med*. 2017;56(21):2865–9.
<https://doi.org/10.2169/internalmedicine.8573-16>

15. Sweileh WM. Neuroleptic malignant syndrome and serotonin syndrome: A comparative bibliometric analysis. *Orphanet J Rare Dis*. 2024;19(1):221. <https://doi.org/10.1186/s13023-024-03227-5>
16. Perry PJ, Wilborn CA. Serotonin syndrome vs neuroleptic malignant syndrome: A contrast of causes, diagnoses, and management. *Ann Clin Psychiatry*. 2012;24(2):155–62. PMID: 22563571
17. Lee JW. Catatonic variants, hyperthermic extrapyramidal reactions, and subtypes of neuroleptic malignant syndrome. *Ann Clin Psychiatry*. 2007;19(1):9–16. <https://doi.org/10.1080/10401230601163477>
18. Eliacik E, Yildirim T, Sahin U, et al. Potassium abnormalities in current clinical practice: Frequency, causes, severity and management. *Med Princ Pract*. 2015;24(3):271–5. <https://doi.org/10.1159/000376580>
19. Остроумова ОД, Переверзев АП, Клепикова МВ. Лекарственно-индуцированный дефицит электролитов. Часть 1. Лекарственно-индуцированная гипокалиемия. *РМЖ*. 2020;28(11):20–8. Ostroumova OD, Pereversev AP, Klepikova MV. Drug-induced electrolyte imbalance. Part 1. Drug-induced hypokalemia. *RMJ*. 2020;28(11):20–8 (In Russ.). EDN: [GFPKBA](https://doi.org/10.1159/000376580)
20. Остроумова ОД, Листратов АИ, Кочетков АИ и др. Лекарственно-индуцированная гипонатриемия. *Сибирское медицинское обозрение*. 2021;(6):22–34. Ostroumova OD, Listratov AI, Kochetkov AI, et al. Drug-induced hyponatremia. *Siberian Medical Review*. 2021;(6):22–34 (In Russ.). <https://doi.org/10.20333/25000136-2021-6-22-34>
21. Spasovski G, Vanholder R, Allolio B, et al. Clinical practice guideline on diagnosis and treatment of hyponatraemia. *Nephrol Dial Transplant*. 2014;29 Suppl 2:i1–i39. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfu040>
22. Лукьянчиков ВС. Гипокалиемия. *РМЖ*. 2019;1(1):28–32. Lukianchikov VS. Hypokalemia. *RMJ*. 2019;1(1):28–32 (In Russ.). EDN: [QXBFYR](https://doi.org/10.1093/ndt/gfu040)
23. Koyama T, Imai N, Kita Y, Makinouchi R, et al. Characteristics of patients with severe hyponatremia in the emergency department: A single center retrospective study. *Health Sci Rep*. 2026;9(4):e72271. <https://doi.org/10.1002/hsr2.72271>
24. Cervellini G, Comelli I, Lippi G. Rhabdomyolysis: historical background, clinical, diagnostic and therapeutic features. *Clin Chem Lab Med*. 2010;48(6):749–56. <https://doi.org/10.1515/ccclm.2010.151>
25. Özgür B, Kürsat S. Hypokalemic rhabdomyolysis aggravated by diuretics complicating Conn's syndrome without acute renal failure. *Clin Nephrol*. 2002;57(1):89–91. <https://doi.org/10.5414/cnfp57089>
26. Onodera R, Ito Y, Itaya T, et al. Extrapyramidal symptoms and effectiveness of continuous vs bolus intravenous metoclopramide: A systematic review and meta-analysis. *Am J Emerg Med*. 2026;103:36–44. <https://doi.org/10.1016/j.ajem.2026.01.051>
27. Moos DD, Hansen DJ. Metoclopramide and extrapyramidal symptoms: A case report. *J Perianesth Nurs*. 2008;23(5):292–9. <https://doi.org/10.1016/j.jopan.2008.07.006>
28. Jo YY, Kim YB, Yang MR, Chang YJ. Extrapyramidal side effects after metoclopramide administration in a post-anesthesia care unit – A case report. *Korean J Anesthesiol*. 2012;63(3):274–6. <https://doi.org/10.4097/kjae.2012.63.3.274>
29. Sheikh Hassan M, Ahmed Nor M. Metoclopramide induced acute dystonic reaction: A case report. *Ann Med Surg (Lond)*. 2022;74:103248. <https://doi.org/10.1016/j.amsu.2022.103248>
30. Coulter DM, Pillans PI. Fluoxetine and extrapyramidal side effects. *Am J Psychiatry*. 1995;152(1):122–5. <https://doi.org/10.1176/ajp.152.1.122>
31. Woron J, Chrobak AA, Slezak D, Siwek M. Unprescribed and unnoticed: Retrospective chart review of adverse events of interactions between antidepressants and over-the-counter drugs. *Front Pharmacol*. 2022;13:965432. <https://doi.org/10.3389/fphar.2022.965432>
32. Munsar Z, Imtiaz M, Hussain N. Fluoxetine-induced extrapyramidal symptoms: A rare adverse effect. *Prim Care Companion CNS Disord*. 2025;27(5):25cr03996. <https://doi.org/10.4088/pcc.25cr03996>
33. Chan ACY. Comparative real-world safety profiles of six selective serotonin reuptake inhibitors: A global pharmacovigilance analysis. *Cureus*. 2025;17(12):e98677. <https://doi.org/10.7759/cureus.98677>
34. Abu-Naser D, Gharabeh S, Al Meslamani AZ, et al. Assessment of extrapyramidal symptoms associated with psychotropics pharmacological treatments, and associated risk factors. *Clin Pract Epidemiol Ment Health*. 2021;17:1–7. <https://doi.org/10.2174/1745017902117010001>
35. Fisher AA, Davis MW. Serotonin syndrome caused by selective serotonin reuptake-inhibitors-metoclopramide interaction. *Ann Pharmacother*. 2002;36(1):67–71. <https://doi.org/10.1345/aph.1a161>
36. Orlovskaya-Waast S, Petersen IR, Sonne DP. Kvalme og dystoni hos en kvinde med psykisk sygdom [Nausea and dystonia in a woman with psychiatric illness]. *Ugeskr Laeger*. 2026;188(10):V08250624 (In Danish). <https://doi.org/10.61409/v08250624>
37. Beach SR, Kostis WJ, Celano CM, et al. Meta-analysis of selective serotonin reuptake inhibitor-associated QTc prolongation. *J Clin Psychiatry*. 2014;75(5):e441–9. <https://doi.org/10.4088/jcp.13r08672>
38. Tiver KD, Dharmapriani D, Quah JX, et al. Vomiting, electrolyte disturbance, and medications; the perfect storm for acquired long QT syndrome and cardiac arrest: A case report. *J Med Case Rep*. 2022;16(1):9. <https://doi.org/10.1186/s13256-021-03204-7>
39. Кузьмин ВП, Золотовская ИА, Кривова СП и др. Удлинение интервала QTc: роль полипрагмазии, лекарственное взаимодействие и рекомендации для клинической практики. *Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний*. 2025;14(2):127–35. Kuzmin VP, Zolotovskaya IA, Krivova SP, et al. QTc interval prolongation: Role of polypharmacy, drug interaction and considerations for clinical practice. *Complex Issues of Cardiovascular Diseases*. 2025;14(2):127–35 (In Russ.). <https://doi.org/10.17802/2306-1278-2025-14-2-127-135>
40. Edinoff AN, Akuly HA, Hanna TA, et al. Selective serotonin reuptake inhibitors and adverse effects: A narrative review. *Neurol Int*. 2021;13(3):387–401. <https://doi.org/10.3390/neurolint13030038>
41. Wang Y, Lin Y, Lin Q, et al. Exploring the association between selective serotonin reuptake inhibitors and rhabdomyolysis risk based on the FDA pharmacovigilance database. *Sci Rep*. 2023;13(1):12257. <https://doi.org/10.1038/s41598-023-39482-y>
42. Lee-Kelland R, Zehra S, Mappa P. Fluoxetine overdose in a teenager resulting in serotonin syndrome, seizure and delayed onset rhabdomyolysis. *BMJ Case Rep*. 2018;2018:bcr201825529. <https://doi.org/10.1136/bcr-2018-225529>
43. Lin F, Yu B, Ling B, et al. Weight loss efficiency and safety of tirzepatide: A systematic review. *PLoS One*. 2023;18(5):e0285197. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0285197>
44. Shloush M, Rodriguez V, Guillen V, Barquero DL. Tirzepatide-induced ketoacidosis with hyperglycemia in a patient without diabetes. *Arch Endocrinol Metab*. 2026;70(3):e260028. <https://doi.org/10.20945/2359-4292-2026-0028>
45. Mifsud S, Schembri EL, Gruppeta M. Stress-induced hyperglycemia. *Br J Hosp Med (Lond)*. 2018;79(11):634–9. <https://doi.org/10.12968/hmed.2018.79.11.634>
46. Vedantam D, Poman DS, Motwani L, et al. Stress-induced hyperglycemia: Consequences and management. *Cureus*. 2022;14(7):e26714. <https://doi.org/10.7759/cureus.26714>
47. Моргунов ЛЮ. Гипергликемия критических состояний у пациентов без диабета. *Эндокринология: новости, мнения, обучение*. 2018;7(2):14–25. Morgunov LY. Hyperglycemia in critically ill conditions in patients without diabetes mellitus. *Endocrinology: News, Opinions, Training*. 2018;7(2):14–25 (In Russ.). <https://doi.org/10.24411/2304-9529-2018-12001>
48. Андреева ИВ. Самолечение – terra incognita лекарственной терапии. *Клиническая фармакология и терапия*. 2007;16(1):90–6. Andreeva IV. Self-medication is the terra incognita of drug therapy. *Clinical pharmacology and therapy*. 2007;16(1):90–6 (In Russ.). EDN: [IBEYGB](https://doi.org/10.24411/2304-9529-2018-12001)
49. Aljinović-Vučić V. Self-medication as a global health concern: Overview of practices and associated factors – a narrative review. *Healthcare (Basel)*. 2025;13(15):1872. <https://doi.org/10.3390/healthcare13151872>

Дополнительная информация. Таблица S1 размещена на сайте журнала «Безопасность и риск фармакотерапии».

<https://doi.org/10.30895/2312-7821-2026-577-tabl>

Supplementary information. Table S1 is available on the website of *Safety and Risk of Pharmacotherapy*.

<https://doi.org/10.30895/2312-7821-2026-577-tabl>

Вклад авторов. Все авторы подтверждают соответствие своего авторства критериям ICMJE. Наибольший вклад распределен следующим образом: *Довгань Е.В.* — концепция работы, написание текста рукописи; *Андреева И.В.* — написание текста рукописи, формулировка выводов, утверждение окончательной версии рукописи для публикации; *Анисимова С.Ю.* — описание неврологического статуса пациентки; *Андреев В.А.* — описание результатов лабораторных исследований, анализ межлекарственных взаимодействий, работа с источниками литературы; *Царёва В.М.* — работа с источниками литературы, участие в формулировке выводов.

Информированное согласие на публикацию. Пациентка дала письменное информированное согласие на публикацию обезличенных клинических данных и результатов лабораторных исследований в научных целях.

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. *Evgenii V. Dovgan* conceptualized the study and drafted the manuscript. *Irina V. Andreeva* drafted the manuscript, formulated the conclusions, and approved the final version of the manuscript for publication. *Svetlana Yu. Anisimova* described the patient's neurological status. *Vladislav A. Andreev* described the laboratory findings, performed the analysis of drug-drug interactions, and reviewed the literature. *Valentina M. Tsareva* participated in the literature review and contributed to the formulation of the conclusions.

Informed consent for publication. The patient provided written informed consent for the publication of de-identified clinical data and laboratory results for scientific purposes.

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

ОБ АВТОРАХ / AUTHORS

Довгань Евгений Валерьевич, канд. мед. наук / **Evgenii V. Dovgan**, Cand. Sci. (Med.)

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2655-6192>

Андреева Ирина Вениаминовна, канд. мед. наук, доцент / **Irina V. Andreeva**, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7916-1488>

Анисимова Светлана Юрьевна, канд. мед. наук / **Svetlana Yu. Anisimova**, Cand. Sci. (Med.)

ORCID: <https://orcid.org/0009-0000-8613-4197>

Андреев Владислав Андреевич / **Vladislav A. Andreev**

ORCID: <https://orcid.org/0009-0007-1535-9242>

Царёва Валентина Михайловна, д-р мед. наук / **Valentina M. Tsareva**, Dr. Sci. (Med.)

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0835-3073>

Поступила 16.04.2026

После доработки 01.06.2026

Принята к публикации 09.06.2026

Online first 13.08.2026

Received April 16, 2026

Revised June 1, 2026

Accepted June 9, 2026

Online first August 13, 2026

УДК 578.81:616.9-085.371

<https://doi.org/10.30895/2312-7821-2026-14-3-290-301>

Обзор | Review



Бактериофаги при генерализованных инфекциях: обзор мирового опыта и перспектив фаготерапии

Р.Л. Парфенюк^{ORCID}, Р.Е. Казаков^{✉ ORCID}, З.В. Дурманова^{ORCID}

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

✉ Казаков Руслан Евгеньевич kazakov@expmed.ru

РЕЗЮМЕ

ВВЕДЕНИЕ. Генерализованные инфекции и рост антимикробной резистентности определяют необходимость поиска альтернативных стратегий терапии, одной из которых является фаготерапия. Однако в мировой практике сложились две принципиально различные модели ее применения при сепсисе и бактериемии. Их критическое сопоставление позволит выявить возможные направления развития фаготерапии в России.

ЦЕЛЬ. На основе сравнительного анализа клинко-фармакологических и регуляторных моделей применения бактериофагов в Российской Федерации и за рубежом выявить ключевые барьеры, ограничивающие использование фаготерапии при генерализованных инфекциях, и определить приоритетные направления для расширения практики фаготерапии этих состояний в России.

ОБСУЖДЕНИЕ. Проведен обзор научных публикаций в базах MEDLINE и eLIBRARY.RU (до декабря 2025 г.), данных Государственного реестра лекарственных средств Российской Федерации, международного реестра ClinicalTrials.gov, а также регуляторных документов. Показано, что в США и Европе фаготерапия реализуется преимущественно в формате персонализированных высокоочищенных препаратов для внутривенного введения в рамках программ «расширенного доступа». Успешные клинические случаи при инфекционных процессах, вызванных *Acinetobacter baumannii*, *Enterococcus faecium*, *Staphylococcus aureus*, демонстрируют потенциал метода. Вместе с тем выявлены его критические ограничения: невозможность применения при остром сепсисе из-за длительности подбора коктейля (28–386 дней); неэффективность вследствие нестабильности титра (что стало причиной остановки исследования PhagoBurn) и иммунной нейтрализации бактериофагов. В Российской Федерации зарегистрировано 14 коммерческих препаратов бактериофагов, 11 из которых официально разрешены к применению при генерализованных инфекциях, но допустимо их использование только внутрь, местно и ректально; парентеральный путь введения нормативно не предусмотрен. Индивидуальный подбор фаговых коктейлей законодательно не разрешен; механизмы «расширенного доступа» отсутствуют; профильных рандомизированных исследований в России не проводилось. На основании сравнительного анализа выявлены основные ограничивающие использование фаготерапии барьеры: регуляторные (система регистрации требует новых рандомизированных клинических исследований при любом изменении состава) и технологические (отсутствие высокоочищенных форм для внутривенного введения, нестабильность титра).

ВЫВОДЫ. Для расширения практики клинического применения в Российской Федерации бактериофагов при генерализованных инфекциях предложены следующие направления: разработка высокоочищенных форм для внутривенного введения (и/или обоснование эффективности перорального пути введения в крупных исследованиях), регламентация процедур персонализированного подбора коктейлей под конкретный изолят пациента, а также адаптация регуляторной базы для оперативного изменения и регистрации составов коктейлей бактериофагов.

Ключевые слова: бактериофаги; антимикробные препараты; генерализованные инфекции; бактериальные инфекции; антимикробная резистентность; сепсис; персонализированная фаготерапия; адаптивная фаготерапия

Для цитирования: Парфенюк Р.Л., Казаков Р.Е., Дурманова З.В. Бактериофаги при генерализованных инфекциях: обзор мирового опыта и перспектив фаготерапии. *Безопасность и риск фармакотерапии*. 2026;14(3):290–301. <https://doi.org/10.30895/2312-7821-2026-14-3-290-301>

Финансирование. Работа выполнена в рамках государственного задания ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России № 056-00061-26-00 на проведение прикладных научных исследований (номер государственного учета НИР 124022200103-5).

Потенциальный конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Bacteriophages in Generalized Infections: A Review of Global Experience and Prospects for Phage Therapy

Rimma L. Parfenuk^{ID}, Ruslan E. Kazakov^{ID}, Zoya V. Durmanova^{ID}

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

✉ Ruslan E. Kazakov kazakov@expmed.ru

ABSTRACT

INTRODUCTION. Generalized infections and rising antimicrobial resistance necessitate the search for alternative therapeutic strategies, one of which is phage therapy. However, two fundamentally different models of its use for sepsis and bacteremia have emerged globally. A critical comparison of these models will help identify potential future directions for phage therapy in Russia.

AIM. The aim of this study was to identify, based on a comparative analysis of clinical-pharmacological and regulatory models for bacteriophage use in the Russian Federation and internationally, key barriers limiting the use of phage therapy for generalized infections, and to determine priority areas for expanding the use of phage therapy for these conditions in Russia.

DISCUSSION. A review of scientific publications in the MEDLINE and eLIBRARY.RU databases (up to December 2025), data from the State Register of Medicines of the Russian Federation, the international registry ClinicalTrials.gov, and regulatory documents was conducted. It was shown that in the United States and Europe phage therapy is implemented mainly in the form of personalized highly purified preparations for intravenous administration within the framework of “expanded access” programs. Successful clinical cases in infectious processes caused by *Acinetobacter baumannii*, *Enterococcus faecium*, and *Staphylococcus aureus* demonstrate the potential of the method. At the same time, its critical limitations have been identified: the impossibility of use for acute sepsis due to the lengthy period of cocktail selection (28–386 days); inefficiency due to titer instability (which led to the termination of the PhagoBurn study) and immune neutralization of bacteriophages. In the Russian Federation, 14 commercial bacteriophage preparations are registered, 11 of which are officially approved for use in generalized infections, but their use is only permitted orally, topically, and rectally; parenteral administration is not provided for by regulations. Individual selection of phage cocktails is not permitted by law; there are no “expanded access” mechanisms; no specialized randomized trials have been conducted in Russia. A comparative analysis identified the main barriers limiting the use of phage therapy: regulatory (the registration system requires new randomized clinical trials for any change in composition) and technological (lack of highly purified forms for intravenous administration, titer instability).

CONCLUSIONS. To expand the clinical use of bacteriophages for generalized infections in the Russian Federation, the following areas are proposed: development of highly purified forms for intravenous administration (and/or demonstration of the efficacy of the oral route in large studies), regulation of procedures for personalized selection of cocktails for a patient-specific isolate, and adaptation of the regulatory framework for the rapid modification and registration of bacteriophage cocktail compositions.

Keywords: bacteriophages; antimicrobial drugs; generalized infections; bacterial infections; antimicrobial resistance; sepsis; personalized phage therapy; adaptive phage therapy

For citation: Parfenuk R.L., Kazakov R.E., Durmanova Z.V. Bacteriophages in generalized infections: A review of global experience and prospects for phage therapy. *Safety and Risk of Pharmacotherapy*. 2026;14(3):290–301. <https://doi.org/10.30895/2312-7821-2026-14-3-290-301>

Funding. The work was performed within the framework of State Assignment No. 056-00061-26-00 of the Federal State Budgetary Institution "Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products" of the Ministry of Health of the Russian Federation for applied scientific research (state registration No. 124022200103-5).

Disclosure. The authors declare no conflicts of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Генерализованная инфекция — это тяжелая форма инфекционного процесса, при которой возбудитель распространяется за пределы первичного очага по всему организму, поражая органы и ткани. Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) определяет сепсис как опасное для жизни состояние, вызванное острой реакцией иммунной системы организма на инфекцию, ведущее к дисфункции органов¹. По данным ВОЗ на 2020 г., ежегодно в мире регистрируется около 49–50 млн случаев сепсиса, а смертность от него достигает 20–30%, при этом частота встречаемости данного состояния неуклонно растет². В развитых странах смертность при сепсисе составляет 12,5% от числа заболевших [1].

В современной клинической практике отмечается глобальное распространение мульти- и панрезистентных штаммов микроорганизмов. Наибольшую угрозу представляют бактерии *ESCAPE* (*Enterococcus faecium*, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Enterobacter spp.*). В последнее время в мире наблюдается рост смертности от заболеваний, вызванных микроорганизмами с множественной лекарственной устойчивостью: в 2021 г. этот показатель составил около 1,14 млн человек, и при сохранении текущих тенденций число смертей от этой причины к 2050 г. возрастет до 1,91 млн человек (95% доверительный интервал (ДИ) 1,56–2,26) [2]. В Российской Федерации уровень резистентности основных возбудителей внебольничных и нозокомиальных инфекций к наиболее рас-

пространенным антибиотикам нередко превышает 20–30% с преобладанием в структуре грамотрицательных бактерий³. Отмечается увеличение этиологической роли энтеробактерий, продуцирующих бета-лактамазы расширенного спектра и карбопенымазы различных классов⁴.

В 2017 г. распоряжением Правительства Российской Федерации была утверждена «Стратегия предупреждения распространения антимикробной резистентности в Российской Федерации на период до 2030 года»⁵. Для выполнения поставленных задач в этом документе была отмечена необходимость производства и внедрения лекарственных препаратов на основе бактериофагов.

Развитие фаготерапии при генерализованных инфекциях на современном этапе подошло к критической точке, сформировавшей две альтернативные парадигмы. Первая модель — российская — опирается на долгосрочный опыт применения фиксированных стандартизированных коктейлей промышленного производства, вводимых энтерально или местно⁶. Вторая модель — западная — базируется на концепции применения персонализированных высокоочищенных экстенпоральных препаратов, в том числе для внутривенного введения [3–5]. Критическое сопоставление клинической и регуляторной правомочности этих подходов в рамках национальных систем здравоохранения позволит выявить направления для развития фаготерапии в России.

Цель работы — на основе сравнительного анализа клинико-фармакологических и регу-

¹ Сепсис. ВОЗ; 2024. <https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/sepsis>

² Global report on the epidemiology and burden of sepsis: current evidence, identifying gaps and future directions. WHO; 2020. <https://iris.who.int/server/api/core/bitstreams/d4ce3613-bf94-4205-85c8-14f3fc0609db/content>

³ Аналитический отчет «Состояние антибиотикорезистентности бактериальных возбудителей инфекций в Российской Федерации, 2024 г.». МВЦ Минздрава России; 2024. https://www.antibiotic.ru/files/406/analiticheskij_otchet_202.pdf

⁴ Септический шок у взрослых. Клинические рекомендации. Минздрав России; 2023.

⁵ Распоряжение Правительства Российской Федерации от 25.09.2017 № 2045-р «Об утверждении Стратегии предупреждения распространения антимикробной резистентности в Российской Федерации на период до 2030 года».

⁶ Рациональное применение бактериофагов в лечебной и противозидемической практике. Методические рекомендации. М.: НП "НАСКИ"; 2022.

латорных моделей применения бактериофагов в Российской Федерации и за рубежом выявить ключевые барьеры, ограничивающие использование фаготерапии при генерализованных инфекциях, и определить приоритетные направления для расширения практики фаготерапии этих состояний в России.

Поиск научной литературы для нарративного обзора проведен в декабре 2025 г. Ключевые слова для поиска в базе MEDLINE: «bacteriophages AND sepsis» (выявлено 175 публикаций); «bacteriophages AND bacteremia» (127 публикаций); «bacteriophages AND septicemia» (239 публикаций); в базе eLIBRARY.RU: «бактериофаги + сепсис» (выявлено 28 публикаций); «бактериофаги + бактериемия» (12 публикаций); «бактериофаги + септицемия» (1 публикация). Для подробного анализа было отобрано 10 зарубежных и 4 российские рецензируемые полнотекстовые публикации, посвященные описанию когортных ретроспективных исследований и отдельных клинических случаев в соответствии с критериями включения: применение фаготерапии для лечения людей, наличие у всех или у части пациентов генерализованных инфекций (сепсиса, бактериемии или септицемии). Материалы конференций, статьи без доступа к полному тексту, а также работы, касающиеся изучения эндогенных бактериофагов, в обзор не включали. Дополнительно проведен поиск клинических исследований препаратов фаговой терапии в следующих базах:

1) Государственный реестр лекарственных средств Российской Федерации (Реестр разрешений на проведение клинических исследований [РКИ])⁷ — обнаружено 14 клинических исследований, направленных на изучение эффективности бактериофагов против кишечных инфекций или гнойно-воспалительных заболеваний ЛОР-органов, хирургических ран и урогенитального тракта. Ни одно из них не затрагивало вопросы лечения генерализованных инфекций;

2) [ClinicalTrials.gov](https://clinicaltrials.gov) (международный реестр клинических исследований, поддерживаемый Национальными институтами здоровья США (National Institutes of Health, NIH) — обнаружено 90 клинических исследований по запросу «bacteriophage», из которых одно (NCT05184764) посвящено внутривенному введению коктейля бактериофагов пациентам с тяжелой бактериемией, в трех исследованиях сепсис

или бактериемия были диагностированы у части пациентов и еще в трех исследованиях локальной целью фаготерапии было предупреждение генерализации инфекционного процесса.

ОСНОВНАЯ ЧАСТЬ

Опыт фаготерапии генерализованных инфекций за рубежом

В США и странах Европейского союза фаготерапия доступна для пациентов с тяжелыми, жизнеугрожающими и устойчивыми к антибиотикам бактериальными инфекциями преимущественно под эгидой Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации. Для реализации этой возможности создана отлаженная инфраструктура, эффективно объединяющая медицинские учреждения, разработчиков препаратов и локальные этические комитеты [6].

Первый задокументированный в США случай успешного внутривенного применения фаготерапии при генерализованной инфекции относится к 2015–2016 гг. Пациент в возрасте 68 лет был госпитализирован с некротизирующим панкреатитом, вызванным мультирезистентным штаммом *Acinetobacter baumannii*. Вследствие неэффективности стандартной антибактериальной терапии состояние больного ухудшалось в течение 4 месяцев. На фоне развившегося сепсиса и полиорганной недостаточности он был введен в медикаментозную кому. В качестве этиотропного лечения «последней надежды» и с одобрения Управления по контролю за качеством продуктов питания и лекарственных средств (Food and Drug Administration, FDA) было принято решение о комбинированном применении бактериофагов (чрескожно в полости абсцессов и внутривенно). На основе выделенного клинического изолята выбрали таргетный фаговый коктейль. Предварительные тесты *in vitro* показали, что отдельные компоненты смеси ингибировали рост возбудителя на 6, 12 и 20 ч. Несмотря на неблагоприятный прогноз, уже через несколько суток после начала фаготерапии состояние пациента улучшилось, и он вышел из комы. На 8-е сутки у штамма *Acinetobacter baumannii* было выявлено развитие резистентности ко всем компонентам исходного препарата, что потребовало оперативного подбора нового фагового коктейля. Общий курс лечения составил 8 нед. и завершился полным выздоровлением пациента [7, 8].

⁷ <https://grls.rosminzdrav.ru/>

Исследования показали, что у данного пациента формирование устойчивости бактерий к фагам сопровождалось снижением их капсулообразования, повлекшим за собой восстановление чувствительности возбудителя к антибиотикам. Это продемонстрировало синергетический эффект комбинированной терапии [7].

Резонанс от успешного лечения данного пациента способствовал созданию в 2018 г. первого в США центра фаготерапии (Center for Innovative Phage Applications and Therapeutics, IPATH). Центр занимается консультированием коммерческих и научных лабораторий, работающих с бактериофагами, составлением заявок в этический комитет и помогает врачам планировать лечение. За первые два года работы в Центр поступило 785 запросов, из которых в 119 случаях было рекомендовано применение бактериофагов, но только 17 пациентов получили лечение, так как этап подбора коктейля бактериофагов был очень длительным: от 28 до 386 дней [9]. Следовательно, успешное внедрение фаготерапии в практику возможно только при тесном взаимодействия клиницистов с производителями препаратов бактериофагов и совершенствовании методов оперативной экспресс-диагностики для создания индивидуальных коктейлей бактериофагов.

В 2016 г. в США бактериофаги были назначены двухлетнему пациенту с синдромом Ди Джорджи с диагностированными бактериемией и сепсисом, вызванными мультирезистентным штаммом *Pseudomonas aeruginosa*. На фоне внутривенного применения бактериофагов исследователям дважды удалось достичь стерильности посевов крови. Фаготерапия была прекращена по решению родителей. Вследствие присоединения вторичной вирусной инфекции и декомпенсации состояния ребенка спасти не удалось. Тем не менее данный случай наглядно демонстрирует терапевтический потенциал фаготерапии даже в условиях тяжелого первичного иммунодефицита [10].

Также описан случай лечения в США в 2020 г. 57-летней пациентки с рецидивирующей в течение 7 лет бактериемией, вызванной *Enterococcus faecium*. Начатая внутривенная фаготерапия (в дополнение к антибактериальному лечению) способствовала купированию бактериемии в течение 24 ч, при этом качество жизни пациентки значительно улучшилось. Схему лечения усилили введением еще одного бактериофага. Однако иммунный ответ макроорганизма привел к нейтрализации фагов в системном кровотоке,

в связи с чем фаготерапию отменили. Рецидивы бактериемии продолжались вплоть до смерти пациентки, наступившей через 7,5 мес. от внебольничной пневмонии [11]. Таким образом, фактором неэффективности фаготерапии, помимо формирования резистентности со стороны самого патогена, может выступать специфический иммунный ответ организма-хозяина.

В Австралии в 2019 г. было проведено проспективное исследование по оценке безопасности фаготерапии, в рамках которого 13 пациентам с тяжелыми соматическими заболеваниями при инфекции, вызванной *Staphylococcus aureus* (включая трех человек с развившимся септическим шоком), в качестве адъювантной терапии в течение 14 сут внутривенно вводили коктейль из трех бактериофагов. Несмотря на высокий уровень летальности в данной когорте (к концу периода наблюдения 6 из 13 человек скончались) и отсутствие статистически значимых данных об эффективности препаратов, ключевая цель исследования была достигнута: внутривенное введение бактериофагов пациентам в критическом состоянии не вызывало локальных и системных нежелательных явлений. Кроме того, в ходе терапии не было зафиксировано формирования резистентности возбудителя к применяемым штаммам бактериофагов [12].

Первый официальный случай успешного применения фаготерапии в Канаде (в 2024 г.) был связан с лечением пациентки, у которой на фоне перипротезной инфекции тазобедренного сустава, вызванной *Staphylococcus epidermidis*, развился ранний сепсис. Проведенная комбинированная фаготерапия (интраартикулярно и внутривенно) позволила купировать воспалительный процесс, благодаря чему удалось избежать оперативного вмешательства для повторного ревизионного эндопротезирования или ампутации конечности, полностью сохранив мобильность пациентки [13].

В Западной Европе ведущую позицию по интеграции фаготерапии в клиническую практику занимает Бельгия, что во многом обусловлено научно-практической деятельностью Ожогового центра Военного госпиталя королевы Астрид (Queen Astrid Military Hospital Burn Centre), специалисты которого применяли бактериофаги в терапии пациентов на протяжении 20 лет [14]. Из практики Ожогового центра выделяется случай лечения в 2016 г. 61-летнего пациента, перенесшего перитонит, тяжелый абдоминальный сепсис, вызванный *Pseudomonas aeruginosa*, гангрену и связанную с ней ампутацию нижних ко-

нечностей. Применение антибиотиков способствовало острому повреждению почек и было прекращено, сепсис рецидивировал, пациент находился в коме. Был подобран коктейль бактериофагов для внутривенного и местного применения, с помощью которого была достигнута эрадикация возбудителя из кровотока, и клинические показатели пришли в норму. Тем не менее эпизоды сепсиса повторялись, и через 4 мес. пациент скончался от сепсиса, вызванного *Klebsiella pneumoniae* [15]. В данном клиническом случае применение бактериофагов продемонстрировало высокую терапевтическую эффективность, наглядно раскрыв как потенциал фаготерапии, так и ее ключевые ограничения. В частности, достижение быстрого клинического эффекта на начальном этапе лечения не гарантирует стойкой отдаленной ремиссии заболевания.

Опыт фаготерапии генерализованных инфекций в России

В Российской Федерации бактериофаги выпускаются в виде лекарственных средств, зарегистрированных в качестве иммунобиологических лекарственных препаратов в соответствии с Федеральным законом № 61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств»⁸ и едиными правилами Евразийского экономического союза (ЕАЭС)⁹. По информации, приведенной в инструкциях по медицинскому применению, 11 из 14 зарегистрированных препаратов бактериофагов официально разрешено назначать при генерализованных инфекционных процессах (табл. S1, размещена на сайте журнала¹⁰).

Согласно Государственной фармакопее Российской Федерации¹¹ для лечебно-профилактических бактериофагов предусмотрены наружное, местное, ректальное, интраназальное, конъюнктивальное применение, а также введение в дренированные полости. Перечень регламентированных лекарственных форм включает растворы, таблетки, суппозитории, линименты и мази. Выпускаются растворы для приема внутрь, местного и наружного применения, для трех препаратов — растворы с возможностью ректального введения. Таким образом,

парентеральный (внутривенный, внутримышечный) способ введения для средств фаготерапии в Российской Федерации в настоящее время нормативно не предусмотрен.

В научной литературе обнаружены лишь единичные примеры применения фаготерапии при генерализованных инфекциях в России. Так, еще в 2005 г. описан случай успешного лечения пациентки с почечным трансплантатом, флегмоной бедра, абсцессом ягодицы. У пациентки отмечалось молниеносное течение гнойно-деструктивного процесса, осложнившегося сепсисом, вызванным мультирезистентным штаммом *Klebsiella pneumoniae*. Своевременное местное и пероральное применение бактериофагов позволило купировать септический процесс, провести хирургическую санацию очагов инфекции и сохранить функцию почечного трансплантата [16].

Также описан схожий случай успешного лечения стент-ассоциированной инфекции, вызванной панрезистентным штаммом *Klebsiella pneumoniae*. Из-за неэффективности антибиотикотерапии развились уросепсис и эндотоксический шок, которые были купированы с помощью местного применения бактериофагов [16].

В исследовании В.П. Никулиной и соавт. (2016) оценивалась эффективность пиобактериофага поливалентного в комплексной терапии острого деструктивного панкреатита. Было показано, что включение бактериофагов в схему лечения на ранних этапах (в фазе асептического некроза) способствует сокращению зон воспаления и купированию системной интоксикации. Напротив, применение препарата в более поздние сроки (в фазе развившихся гнойно-септических осложнений, включая случаи панкреатогенного сепсиса) не приводило к регрессу зон некроза. Единственным положительным наблюдением в этой группе стало достоверное снижение уровня С-реактивного белка, однако авторы отметили важный иммуномодулирующий эффект фаготерапии и снижение летальности по сравнению с группой контроля [17].

А.В. Белов и соавт. (2022) описали случай лечения тяжелого акушерского сепсиса, вызванного полирезистентными ESKAPE-патогенами [18]. Интенсивная терапия включала назначение ан-

⁸ Федеральный закон от 12.04.2010 № 61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств».

⁹ Решение Совета ЕЭК от 3.11.2016 № 78 «О Правилах регистрации и экспертизы лекарственных средств для медицинского применения».

¹⁰ <https://doi.org/10.30895/2312-7821-2026-14-3-290-301-tabl>

¹¹ ОФС.1.71.0002.15 Бактериофаги лечебно-профилактические. Государственная фармакопея Российской Федерации. XV изд.; 2023.

тибактериальных препаратов глубокого резерва (дориценем, тигециклин, полимиксины) в сочетании с экстракорпоральной детоксикацией, а также местным применением коммерческого препарата пиобактериофага поливалентного, к которому предварительно была подтверждена чувствительность *Pseudomonas aeruginosa*. Комплексный подход позволил достичь элиминации микроорганизмов из кровотока, однако из-за деструктивных процессов и необратимого характера полиорганной недостаточности спасти пациентку не удалось. Данный случай наглядно демонстрирует лимитированную эффективность местного применения бактериофагов при генерализованных инфекционных процессах [18].

Таким образом, в России научные публикации, посвященные фаготерапии при генерализованных инфекциях, единичны и представляют собой описание отдельных клинических случаев. Отсутствие зарегистрированных форм препаратов бактериофагов для внутривенного введения существенно ограничивает их терапевтический потенциал в отношении патогенов, персистирующих в системном кровотоке.

Клинические исследования препаратов фаготерапии при генерализованных инфекциях

В настоящее время доказательная база эффективности бактериофагов при системных инфекционных процессах остается ограниченной из-за нехватки профильных рандомизированных клинических исследований, тем не менее косвенные релевантные сведения содержатся в ряде смежных клинических работ (табл. 1).

Исследование NCT05498363 представляет собой крупный многоцентровый ретроспективный анализ эффективности персонализированной фаготерапии при лечении тяжелых трудноизлечимых и системных бактериальных инфекций. В анализируемой выборке из 100 пациентов (проходивших лечение в 12 странах) бактериемия в качестве основного диагноза была отмечена только в одном случае (с выраженной положительной клинической динамикой на фоне фаготерапии), и еще у 9 пациентов наблюдалась вторичная бактериемия. Было показано, что фаготерапия может быть эффективна в сочетании с антибиотиками [19]. Особенно noteworthy исследование являлось внутривенное применение высокоочищенных препаратов бактериофагов при бактериемии и угрозе ее развития.

¹² <https://clinicaltrials.gov/study/NCT04325685>

¹³ <https://clinicaltrials.gov/study/NCT06368388>

PhagoBurn — первое в мире многоцентровое контролируемое клиническое исследование фазы I/II, оценивающее эффективность и безопасность фаготерапии при лечении тяжелых ожогов, инфицированных *Pseudomonas aeruginosa* или *Escherichia coli*, получившее большую известность [20]. Одной из целей исследования было создание юридической базы для официальной регистрации фагов в Европейском агентстве по лекарственным средствам (European Medicines Agency, EMA). Местное применение бактериофагов на ожоговую поверхность было направлено на предотвращение генерализации инфекции, однако в рамках исследования подтвердить такую эффективность не удалось. Титр бактериофагов при хранении препаратов быстро снижался, лечение оказалось неэффективным и исследование было остановлено досрочно.

Клиническое исследование NCT04325685¹², выполненное в России на базе ФГБУ ВО «Северный государственный медицинский университет» Минздрава России, посвящено разработке методов профилактики вентилятор-ассоциированной пневмонии у пациентов, находящихся на искусственной вентиляции легких в отделениях реанимации и интенсивной терапии, в том числе на фоне абдоминального сепсиса. Предполагалось, что локальное применение бактериофагов защищает дыхательные пути от госпитальной микрофлоры, предотвращая наложение вторичной нозокомиальной инфекции и снижая риск повторной генерализации процесса. Проведенное пилотное исследование подтвердило эффективность эрадикации локального очага, снизив частоту развития пневмонии на 70%. Однако это лечение не оказывало достоверного влияния на системные проявления генерализованной инфекции, общую длительность антибактериальной терапии и летальность [21].

Проспективное исследование NCT06368388¹³ направлено на разработку стандартизированных подходов к компасионарной фаготерапии при тяжелых инфекциях (включая сепсис). К настоящему времени (июль 2026 г.) официальные данные по результатам исследования авторами еще не представлены.

Клиническое исследование NCT04636554 представляло собой протокол расширенного доступа для обеспечения персонализированной фаготерапии у пациентов в критическом состоянии при COVID-19 со вторичными бактериальными

Таблица 1. Клинические исследования и проекты по применению препаратов бактериофагов при тяжелых системных заболеваниях**Table 1.** Clinical trials and projects on the use of bacteriophage preparations in severe systemic diseases

Страна / регион, период <i>Country / region, years of research</i>	Тип исследования <i>Type of study</i>	Целевая инфекция / наличие сепсис-когорты <i>Target infection / presence of sepsis cohort</i>	Идентификатор ClinicalTrials.gov <i>ClinicalTrials.gov identifier</i>
Бельгия; лечение проводилось в ряде стран, 2008–2022 гг. <i>Belgium; treatment was carried out in a number of countries, 2008–2022</i>	Наблюдательное исследование – «расширенный доступ» <i>Observational study (expanded access)</i>	Трудноизлечимые инфекции, сепсис <i>Hard-to-treat infections, sepsis</i>	NCT05498363
Европейский союз (Бельгия, Франция, Швейцария), 2013–2017 гг. <i>European Union (Belgium, France, Switzerland), 2013–2017</i>	Многоцентровое контролируемое рандомизированное клиническое исследование (Фаза I/II) <i>Multicenter, controlled, randomized, phase I/II clinical study</i>	Тяжелые инфекции, вызванные <i>Pseudomonas aeruginosa</i> и <i>Escherichia coli</i> , у пациентов с ожогами <i>Severe infections caused by Pseudomonas aeruginosa and Escherichia coli in burn patients</i>	PhagoBurn ID 601857
Россия (Архангельск), 2020–2023 гг. <i>Russia (Arkhangelsk), 2020–2023</i>	Клиническое интервенционное рандомизированное плацебо-контролируемое одноцентровое исследование <i>Clinical, interventional, randomized, placebo-controlled, single-center study</i>	Вентилятор-ассоциированная пневмония <i>Ventilator-associated pneumonia</i>	NCT04325685
Бельгия при участии США, 2021–2025 гг. <i>Belgium with the participation of the United States, 2021–2025</i>	Проспективное наблюдательное исследование (PHAGEFORCE) <i>Prospective observational study (PHAGEFORCE)</i>	Трудноизлечимые инфекции, сепсис, поражение легких <i>Hard-to-treat infections, sepsis, pulmonary involvement</i>	NCT06368388
США, 2020–2021 гг. <i>United States, 2020–2021</i>	Нерандомизированное исследование <i>Non-randomized study</i>	Пациенты с COVID-19 с вторичной бактериемией или септициемией <i>COVID-19 patients with secondary bacteremia or septicemia</i>	NCT04636554
США и Австралия, 2022–2025 гг. <i>United States and Australia, 2022–2025</i>	Интервенционное двойное слепое плацебо-контролируемое рандомизированное исследование (Фаза Ib/IIa) <i>Interventional, double-blind, placebo-controlled, randomized, phase Ib/IIa study</i>	<i>Staphylococcus aureus</i>	NCT05184764
США, 2022–2026 гг. <i>United States, 2022–2026</i>	Рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование I фазы <i>Randomized, double-blind, placebo-controlled, phase I study</i>	<i>Escherichia coli</i>	NCT05277350

Таблица составлена авторами по данным реестра ClinicalTrials.gov / The table was prepared by the authors using data from the ClinicalTrials.gov registry

ми инфекциями в США. Регуляторное одобрение со стороны FDA базировалось на положительных результатах лечения первых восьми пациентов, однако в настоящее время исследование прекращено, а официальные отчеты о его исходах недоступны для анализа.

Клиническое исследование NCT05184764 (diSArm) было посвящено оценке безопасности, переносимости и эффективности внутривенного введения коктейля бактериофагов AP-SA02, разработанного для лечения осложненной бактериемии *Staphylococcus aureus*, в качестве адъювантной терапии. То есть объектом исследования являлся препарат фиксированного состава.

Данное двойное слепое рандомизированное клиническое исследование (РКИ) фазы IIa впервые в мировой практике доказало высокую терапевтическую эффективность парентеральной фаготерапии при системных инфекциях кровотока. В группе пациентов, получавших AP-SA02, частота клинического излечения составила 88%, в то время как в группе плацебо этот показатель достиг лишь 58% [22]. На основании этих результатов FDA выдало препарату AP-SA02 статус ускоренного рассмотрения (fast track designation) и официально одобрило переход к III фазе клинических исследований, запланированной на конец 2026 г.

Клиническое исследование I фазы NCT05277350¹⁴ также посвящено изучению экспериментального препарата фиксированного состава — SNIPR001, представляющего собой коктейль из четырех CRISPR-Cas-модифицированных бактериофагов, специфичных в отношении полирезистентных штаммов *Escherichia coli*. Испытание проведено на здоровых добровольцах, принимавших препарат внутрь. SNIPR001 предназначен для предотвращения сепсиса у онкогематологических пациентов при проникновении микрофлоры из кишечника в системный кровоток [23].

Среди проанализированных клинических исследований только NCT05184764 направлено на изучение препарата для лечения генерализованных состояний. В трех работах сепсис или бактериемия наблюдались у части пациентов (NCT05498363, NCT06368388, NCT04636554) и еще в трех исследованиях (PhagoBurn, NCT05277350, NCT04325685) основной задачей фаготерапии являлась профилактика генерализации инфекции.

Сравнительный анализ подходов к фаготерапии

Клинические случаи применения фаготерапии при генерализованных инфекциях остаются редкими во всем мире, а выраженная гетерогенность состояния пациентов и комплексный характер лечения (бактериофаги остаются лишь адъювантным средством) затрудняют объективную оценку их эффективности [24]. Наибольший практический опыт накоплен в США и Бельгии; также успешные случаи лечения системных инфекций описаны исследователями из Израиля [25], Франции, Германии и Австралии.

В США параллельно развиваются два подхода: персонализированный подбор фагов и разработка фиксированных коммерческих коктейлей (еще не вышедших на рынок). К последним относятся превентивный пероральный препарат SNIPR001 (CRISPR-модифицированные фаги для селективной эрадикации *E. coli* в кишечнике с целью профилактики сепсиса у онкогематологических пациентов) и внутривенный коктейль AP-SA02 для терапии осложненной бактериемии, вызванной *S. aureus*. Препарат AP-SA02 уже рекомендован к проведению III фазы исследований, намеченной на конец 2026 г., что открывает перспективы его выхода на рынок в ближайшие годы [22].

Критической проблемой западной модели, как показал опыт ведущего американского центра персонализированной фаготерапии (IPATH), является большая длительность предварительного этапа, что связано со сложностью процедуры индивидуального подбора, фагового скрининга и очистки коктейля от эндотоксинов [9]. В условиях острого сепсиса и септического шока, когда терапевтическое окно ограничено часами, такая задержка делает модель парентерального подбора *ex tempore* клинически не применимой для первичной неотложной помощи [26]. Еще одним существенным ограничением является нестабильность титра индивидуальных жидких форм. Резонансное европейское многоцентровое исследование PhagoBurn было досрочно остановлено именно по этой причине: в процессе хранения и транспортировки персонализированного коктейля титр фагов снизился ниже минимального терапевтического уровня, что привело к клинической неэффективности [20].

Данные факты позволяют оценить преимущество российской модели: наличие стабильных, заранее произведенных промышленным способом коммерческих форм позволяет клиницисту незамедлительно начать фагопрофилактику при первом подозрении на резистентную инфекцию, минуя фазу многомесячного ожидания. Однако, по мнению научного сообщества, для воздействия на возбудитель в кровотоке необходимы внутривенные введения высокоочищенных фаговых препаратов, которые не производятся в России [27]. Анализ данных Государственного реестра лекарственных средств Российской Федерации показал, что парентеральный (внутривенный) путь введения российских иммунобиологических лекарственных препаратов не предусмотрен нормативными документами. Это формирует кажущееся противоречие с официальными инструкциями по медицинскому применению, разрешающими их использование при сепсисе. Фундаментальные экспериментальные данные подтверждают, что при пероральном и ректальном введении бактериофаги способны проникать в системный кровоток посредством феномена неспецифического транскитоza через эпителиальные барьеры кишечника. Низкая системная биодоступность (менее 0,1% от исходного титра) компенсируется назначением повышенных доз и синергичной комбинацией путей введения (пероральный + ректальный + местный) [28, 29].

¹⁴ <https://clinicaltrials.gov/study/NCT05277350>

Главная клиническая правомочность российского подхода заключается в концепции превентивной мультizonальной деконтаминации первичных очагов инфекции. Как продемонстрировано в российских исследованиях последних лет, локальное применение фагов в дыхательных путях при искусственной вентиляции легких существенно снижает частоту развития вентилятор-ассоциированной пневмонии, блокируя наложение нозокомиальной микрофлоры и предотвращая повторную генерализацию процесса [21, 30]. Таким образом, готовые поливалентные бактериофаги выступают как эффективный инструмент не прямой терапии сепсиса, санируя первичный очаг и останавливая перенос патогенов в кровь еще до развития необратимой полиорганной недостаточности.

Следует отметить, что в России нет механизмов, аналогичных зарубежным программам «расширенного доступа». При большом количестве зарегистрированных готовых коммерческих фагов законодательно не разрешен индивидуальный подбор штаммов под конкретного пациента, что существенно ограничивает возможности терапии тяжелых случаев мультирезистентных инфекций [31].

Ограничения исследования

Настоящий обзор имеет ряд ограничений, которые необходимо учитывать при интерпретации представленных выводов.

Большинство зарубежных и российских публикаций по фаготерапии при генерализованных инфекциях представлены отдельными клиническими случаями или небольшими ретроспективными когортами. РКИ, напрямую посвященных лечению сепсиса с использованием бактериофагов, крайне мало, а единственное крупное многоцентровое РКИ PhagoBurn было досрочно остановлено. В анализируемых работах варьировали возбудители, пути введения фагов, дозы, длительность лечения, сопутствующая антибактериальная терапия, а также тяжесть состояния пациентов. Это не позволяет провести количественный метаанализ, дать надежные оценки эффективности и безопасности, выделить оптимальные схемы терапии. Выводы носят качественный, описательный характер и требуют подтверждения в проспективных исследованиях. Поиск литературы проведен в декабре 2025 г. В тексте упоминаются иссле-

дования, запланированные или продолжающиеся после этой даты (в частности, NCT05184764 с переходом в III фазу в конце 2026 г.), однако их окончательные результаты остались за пределами обзора.

Указанные ограничения означают, что представленные выводы о перспективах расширения фаготерапии носят качественный, гипотетический характер, требуют дополнительной эмпирической проверки в хорошо спланированных клинических испытаниях и определять лишь направления для дальнейших исследований и регуляторных решений. Рекомендации авторов носят скорее концептуальный, нежели директивный характер.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведенный анализ литературы подтвердил рациональность принятого в российской системе здравоохранения превентивного применения бактериофагов при инфекционных заболеваниях при подозрении на резистентную инфекцию для предотвращения ее генерализации. Однако для терапии развившихся генерализованных инфекций необходимо технологическое расширение данной модели посредством дополнения линейки готовых препаратов бактериофагов высокоочищенными формами для внутривенного введения. Кроме того, критически важно обеспечить возможность применения индивидуально подобранных фаговых коктейлей, поскольку бактериальные патогены способны формировать резистентность к конкретным клонам вирусов в течение нескольких суток.

Основным регуляторным барьером на пути к реализации данной задачи является классическая система регистрации лекарственных средств в Российской Федерации, требующая проведения длительных клинических исследований при любом, даже минимальном, изменении состава препарата. Примером преодоления этого барьера может служить опыт Бельгии, где в основу положена регистрация не конечного фагового коктейля, а индивидуальных бактериофагов, выполняющих функцию активных фармацевтических субстанций. Такой подход позволяет использовать монокомпоненты как гибкий технологический конструктор для экспресс-сборки персонализированных лекарственных форм.

Литература / References

- Verway M, Brown KA, Marchand-Austin A. Prevalence and mortality associated with bloodstream organisms: A population-wide retrospective cohort study. *J Clin Microbiol*. 2022;60(4):e0242921. <https://doi.org/10.1128/jcm.02429-21>
- GBD 2021 Antimicrobial Resistance Collaborators. Global burden of bacterial antimicrobial resistance 1990–2021: A systematic analysis with forecasts to 2050. *Lancet*. 2024;404(10459):1199–226. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(24\)01867-1](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(24)01867-1)
- Pirnay JP, Verbeken G, Ceysens PJ, et al. The magistral phage. *Viruses*. 2018;10(2):64. <https://doi.org/10.3390/v10020064>
- Pirnay JP, Verbeken G. Magistral phage preparations: Is this the model for everyone? *Clin Infect Dis*. 2023;77(5):S360–9. <https://doi.org/10.1093/cid/ciad481>
- Myelnikov D. An alternative cure: The adoption and survival of bacteriophage therapy in the USSR, 1922–1955. *J Hist Med Allied Sci*. 2018;73(4):385–411. <https://doi.org/10.1093/jhmas/jry024>
- Казаков РЕ, Сереброва СЮ, Есакова ЕЮ и др. Лечебно-профилактические препараты бактериофагов: эффективность, безопасность, международный опыт регулирования (обзор). *Безопасность и риск фармакотерапии*. 2026;14(1):90–100. Kazakov RE, Serebrova SYu, Esakova EYu, et al. Therapeutic and prophylactic bacteriophage preparations: Efficacy, safety, and international regulatory experience (review). *Safety and Risk of Pharmacotherapy*. 2026;14(1):90–100 (In Russ.). <https://doi.org/10.30895/2312-7821-2026-14-1-90-100>
- Schooley RT, Biswas B, Gill JJ, et al. Development and use of personalized bacteriophage-based therapeutic cocktails to treat a patient with a disseminated resistant *Acinetobacter baumannii* infection. *Antimicrob Agents Chemother*. 2017;61(10):e00954-17. <https://doi.org/10.1128/AAC.00954-17>
- Strathdee S, Patterson T. *The perfect predator: A scientist's race to save her husband from a deadly superbug*. NY: Hachette Books; 2019.
- Aslam S, Lampley E, Wooten D, et al. Lessons learned from the first 10 consecutive cases of intravenous bacteriophage therapy to treat multidrug-resistant bacterial infections at a single center in the United States. *Open Forum Infect Dis*. 2020;7(9):ofaa389. <https://doi.org/10.1093/ofid/ofaa389>
- Duplessis C, Biswas B, Hanisch B, et al. Refractory pseudomonas bacteremia in a 2-year-old sterilized by bacteriophage therapy. *J Pediatric Infect Dis Soc*. 2018;7(3):253–6. <https://doi.org/10.1093/jpids/pix056>
- Stellfox ME, Fernandes C, Shields RK, et al. Bacteriophage and antibiotic combination therapy for recurrent *Enterococcus faecium* bacteremia. *mBio*. 2024;15(3):e0339623. <https://doi.org/10.1128/mbio.03396-23>
- Petrovic Fabijan A, Lin RCY, Ho J, et al. Safety of bacteriophage therapy in severe *Staphylococcus aureus* infection. *Nat Microbiol*. 2020;5(3):465–72. <https://doi.org/10.1038/s41564-019-0634-z>
- Cammuso MT, Cook BWM, Cameron DW, et al. First use of phage therapy in Canada for the treatment of a life-threatening, multi-drug-resistant *Staphylococcus epidermidis* periprosthetic joint infection. *Viruses*. 2025;17(8):1118. <https://doi.org/10.3390/v17081118>
- Djebara S, Maussen C, De Vos D, et al. Processing phage therapy requests in a Brussels military hospital: Lessons identified. *Viruses*. 2019;11(3):265. <https://doi.org/10.3390/v11030265>
- Jennes S, Merabishvili M, Soentjens P, et al. Use of bacteriophages in the treatment of colistin-only-sensitive *Pseudomonas aeruginosa* septicemia in a patient with acute kidney injury – a case report. *Crit Care*. 2017;21(1):129. <https://doi.org/10.1186/s13054-017-1709-y>
- Перепапова ТС, Казаченко АВ, Месропян СА и др. Стент-ассоциированный уросепсис, персонализированная бактериофаготерапия. *Урология*. 2024;4(4):97–102. Perepanova TS, Kazachenko AV, Mesropyan SA, et al. Stent-associated urosepsis, personalized bacteriophage therapy. *Urologia*. 2024;4(4):97–102 (In Russ.). <https://doi.org/10.18565/urology.2024.4.97-102>
- Никулина ВП, Озова ЗМ, Годков МА. Профилактическая и лечебная эффективность поливалентного пиобактериофага в комплексной терапии острого деструктивного панкреатита. *Журнал им. Н.В. Склифосовского «Неотложная медицинская помощь»*. 2016;3(3):35–41. Nikulina VP, Ozova ZM, Godkov MA. Prophylactic and therapeutic efficacy of the polyvalent pyobacteriophage in the treatment of acute destructive pancreatitis. *Russian Sklifosovsky Journal "Emergency Medical Care"*. 2016;3(3):35–41 (In Russ.). EDN: WRLGYT
- Белов АВ, Пырегов АВ, Трошин ПВ и др. Современное состояние проблемы и клиническое наблюдение терапии акушерского сепсиса, вызванного ESKAPE-патогенами. *Акушерство и гинекология*. 2022;4(4):164–75. Belov AV, Pyregov AV, Troshin PV, et al. The current state of the problem and a clinical observation of the therapy of obstetric sepsis caused by ESKAPE pathogens. *Akusherstvo i Ginekologiya*. 2022;4(4):164–75 (In Russ.). <https://doi.org/10.18565/aig.2022.4.164-175>
- Pirnay JP, Djebara S, Steurs G, et al. Personalized bacteriophage therapy outcomes for 100 consecutive cases: A multicentre, multinational, retrospective observational study. *Nat Microbiol*. 2024;9(6):1434–53. <https://doi.org/10.1038/s41564-024-01705-x>
- Jault P, Leclerc T, Jennes S, et al. Efficacy and tolerability of a cocktail of bacteriophages to treat burn wounds infected by *Pseudomonas aeruginosa* (PhagoBurn): A randomised, controlled, double-blind phase 1/2 trial. *Lancet Infect Dis*. 2019;19(1):35–45. [https://doi.org/10.1016/s1473-3099\(18\)30482-1](https://doi.org/10.1016/s1473-3099(18)30482-1)
- Лапин КС, Фот ЕВ, Кузьков ВВ, Киров МЮ. Влияние мультизональной деконтаминации верхних дыхательных путей на частоту вентилятор-ассоциированной пневмонии: многоцентровое рандомизированное пилотное исследование. *Вестник интенсивной терапии им. А.И. Салтанова*. 2023;3(3):66–81. Lapin KS, Fot EV, Kuzkov VV, Kirov MYu. Impact of multizonal upper respiratory tract decontamination on the incidence of ventilator-associated pneumonia: a multicenter randomized pilot study. *Annals of Critical Care*. 2023;3(3):66–81 (In Russ.). <https://doi.org/10.21320/1818-474X-2023-3-66-81>
- Miller LG, Kolar S, Sanders J, et al. A phase 2a randomized, double-blind, controlled trial of the efficacy and safety of an intravenous (IV) bacteriophage cocktail (AP-SA02) vs. placebo in combination with best available antibiotic therapy (BAT) in patients with complicated *Staphylococcus aureus* bacteremia. *Open Forum Infect Dis*. 2026;13(Suppl 1):ofaf695.022. <https://doi.org/10.1093/ofid/ofaf695.022>
- Petersen AØ, Damholt B, Grove M, et al. Safety, recovery, and pharmacodynamics of CRISPR-Cas therapeutic SNIPRO01: A phase 1, randomised, double-blind, first-in-human, dose-escalation study. *Lancet Microbe*. 2026;7(4):101257. <https://doi.org/10.1016/j.lanmic.2025.101257>
- Moon K, Coxon C, Ardal C. Considerations and perspectives on phage therapy from the transatlantic task force on antimicrobial resistance. *Nat Commun*. 2025;16(1):10885. <https://doi.org/10.1038/s41467-025-64608-3>
- Onallah H, Hazan R, Nir-Paz R, et al. Refractory *Pseudomonas aeruginosa* infections treated with phage PASA16: A compassionate use case series. *Med*. 2023;4(9):600–11.e4. <https://doi.org/10.1016/j.medj.2023.07.002>
- Skusa R, Kohlen J, Podbielski A, Warnke P. Introducing "Rapid phage susceptibility testing" (RPST): An accelerated lytic phage activity test for routine diagnostic laboratories within eight hours. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2023;107(4):116054. <https://doi.org/10.1016/j.diagmicrobio.2023.116054>
- Тулупов АА, Бесчастнов ВВ. Фаготерапия инфекции ожоговых ран в эпоху антибиотикорезистентности. *Раны и раневые инфекции. Журнал им. проф. Б.М. Костюченка*. 2023;10(2):6–14. Tulupov AA, Beschastnov VV. Phage therapy for burn wound infections in the era of antibiotic resistance. *Wounds and Wound Infections. The Prof. B.M. Kostyuchenok Journal*. 2023;10(2):6–14 (In Russ.). <https://doi.org/10.25199/2408-9613-2023-10-2-6-14>
- Dąbrowska K. Pharmacologically aware phage therapy: Pharmacodynamic and pharmacokinetic obstacles to phage antibacterial action in animal and human bodies. *Microbiol Mol Biol Rev*. 2019;83(4):e00012-19. <https://doi.org/10.1128/MMBR.00012-19>
- Nang SC, Lin YW, Petrovic Fabijan A, et al. Pharmacokinetics/pharmacodynamics of phage therapy: A major hurdle to clinical transla-

- tion. *Clin Microbiol Infect.* 2023;29(6):702–9.
<https://doi.org/10.1016/j.cmi.2023.01.021>
30. Гречко АВ, Гуркова ММ, Жданова МА и др. Профилактика рецидивов нозокомиальных пневмоний с использованием комплекса бактериофагов в ОРИТ. *Анестезиология и реаниматология.* 2024;(2):39–48.
Grechko AV, Gurkova MM, Zhdanova MA, et al. Prevention of nosocomial pneumonia recurrence using a bacteriophage cocktail in intensive care unit. *Russian Journal of Anesthesiology and Reanimatology.* 2024;(2):39–48 (In Russ.).
<https://doi.org/10.17116/anaesthesiology202402139>
31. Давыдов ДС, Парфенюк РЛ, Дурманова ЗВ и др. Особенности регулирования обращения лекарственных препаратов бактериофагов: международный опыт и перспективы развития. *БИОпрепараты. Профилактика, диагностика, лечение.* 2024;24(3):322–34.
Davydov DS, Parfenyuk RL, Durmanova ZV, et al. Specific aspects of bacteriophage regulation: International practices and future developments. *Biological Products. Prevention, Diagnosis, Treatment.* 2024;24(3):322–34 (In Russ.).
<https://doi.org/10.30895/2221-996X-2024-24-3-322-334>

Дополнительная информация. Таблица S1 размещена на сайте журнала «Безопасность и риск фармакотерапии».

<https://doi.org/10.30895/2312-7821-2026-14-3-290-301-tabl>

Supplementary information. Table S1 is available on the website of *Safety and Risk of Pharmacotherapy*.

<https://doi.org/10.30895/2312-7821-2026-14-3-290-301-tabl>

Вклад авторов. Все авторы подтверждают соответствие своего авторства критериям ICMJE. Наибольший вклад распределен следующим образом: Парфенюк Р.Л. — дизайн исследования, сбор и анализ данных литературы, написание текста рукописи; Казаков Р.Е. — анализ данных литературы, доработка текста рукописи, формулировка выводов; Дурманова З.В. — анализ данных литературы.

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. Rimma L. Parfenuk designed the study, collected and analyzed literature data, and wrote the text of the manuscript. Ruslan E. Kazakov analyzed literature data, edited the text of the manuscript, and formulated the conclusions. Zoya V. Durmanova analyzed literature data.

Use of generative artificial intelligence. The authors declare that they did not use generative AI in the preparation of this manuscript.

ОБ АВТОРАХ / AUTHORS

Парфенюк Римма Леонтьевна, канд. биол. наук / Rimma L. Parfenuk, Cand. Sci. (Biol.)

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8190-9299>

Казаков Руслан Евгеньевич, канд. биол. наук / Ruslan E. Kazakov, Cand. Sci. (Biol.)

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0802-4229>

Дурманова Зоя Владимировна / Zoya V. Durmanova

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2845-1359>

Поступила 12.03.2026

После доработки 10.08.2026

Принята к публикации 16.09.2026

Received March 12, 2026

Revised August 10, 2026

Accepted September 16, 2026

УДК 615.065:615.214:616.895.8

<https://doi.org/10.30895/2312-7821-2026-556>

Оригинальная статья | Original article



Фармакоэпидемиология терапевтической резистентности при шизофрении: анализ структуры и частоты нежелательных реакций в реальной клинической практике

Д.Н. Сосин^{1,2,✉} , Э.А. Мозоль³ , Д.А. Головина⁴ , А.В. Оськин³ , А.Т. Тепаев³ , А.Г. Кирова⁵ ,
Л.А. Бурьгина³ , С.Н. Мосолов^{3,6} , Д.А. Сычев^{2,5}

¹ Государственное бюджетное учреждение здравоохранения города Москвы «Психиатрическая клиническая больница № 1 им. Н.А. Алексеева Департамента здравоохранения города Москвы», Загородное шоссе, д. 2, Москва, 117152, Российская Федерация

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

³ Государственное бюджетное учреждение здравоохранения города Москвы «Психиатрическая клиническая больница № 4 им. П.Б. Ганнушкина Департамента здравоохранения города Москвы», ул. Потешная, д. 3, Москва, 107076, Российская Федерация

⁴ Федеральное государственное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова», Ломоносовский пр-т, д. 27, корп. 1, Москва, 119192, Российская Федерация

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

⁶ Московский научно-исследовательский институт психиатрии — филиал федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и наркологии имени В.П. Сербского» Минздрава России, ул. Потешная, д. 3, Москва, 107076, Российская Федерация

✉ Сосин Дмитрий Николаевич sosin.dmitriy@gmail.com; pkb1@zdrav.mos.ru

РЕЗЮМЕ

ВВЕДЕНИЕ. Терапевтическая резистентность при шизофрении (ТРШ) представляет одну из сложнейших клинических задач в психиатрии. Клозапин — единственный антипсихотик с доказанной эффективностью при ТРШ, однако в клинической практике пациенты нередко получают комбинации других антипсихотиков, что повышает риск развития нежелательных реакций (НР). Мониторинг безопасности терапии при ТРШ имеет высокую клиническую значимость.

ЦЕЛЬ. Анализ профиля безопасности психофармакотерапии у пациентов с ТРШ в условиях реальной клинической практики с использованием адаптированной для психиатрического стационара авторской панели глобальных триггеров для оптимизации противорезистентных стратегий лечения и выбора триггеров для включения в систему активного мониторинга нежелательных реакций.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ. Проведено ретроспективное фармакоэпидемиологическое исследование 500 завершённых клинических случаев пациентов с ТРШ, госпитализированных в психиатрический стационар в 2021–2024 гг. НР выявляли методом глобальных триггеров и классифицировали по типу, степени тяжести,

© Сосин Д.Н., Мозоль Э.А., Головина Д.А., Оськин А.В., Тепаев А.Т., Кирова А.Г., Бурьгина Л.А., Мосолов С.Н., Сычев Д.А., 2026
Издатель ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России

предотвратимости и вероятности причинно-следственной связи. Оценивали рациональность фармакотерапии (с помощью Medication Appropriateness Index, MAI) и прогностическую ценность триггеров (positive predictive value, PPV).

РЕЗУЛЬТАТЫ. НР выявлены у 48,8% пациентов, наиболее часто: экстрапирамидные расстройства (15,8%), тахикардия (9,6%), повышенная седация (8,8%). Потенциально клинически значимые лекарственные взаимодействия отмечены у 58,4% пациентов. Установлено, что только 15,6% пациентов получали рациональную терапию, тогда как у 84,4% выявлены отклонения от рекомендуемых схем фармакотерапии. Клозапин назначен своевременно только 31,6% пациентов, из них у 48,0% сведения о сроках назначения отсутствовали. Максимальную прогностическую ценность (PPV 80–100%) имели триггеры, отражающие клинико-лабораторные изменения: значимое увеличение массы тела, снижение в крови уровня лейкоцитов, гиперпролактинемия, назначение слабительных средств, выраженная седация. Умеренную прогностическую ценность (PPV 36–51%) продемонстрировали триггеры, связанные с назначением сопутствующей терапии (β-адреноблокаторы, противодиарейные и антигистаминные препараты). Низкую специфичность (PPV 2–20%) имели триггеры, отражающие изменение фармакотерапии (отмена/снижение дозы препаратов, назначение / коррекция доз корректоров экстрапирамидной симптоматики). Наименее информативным оказался триггер «нерациональные комбинации лекарственных средств» (PPV 2%).

ВЫВОДЫ. Психофармакотерапия госпитализированных пациентов с ТРШ характеризовалась высокой частотой НР, значительной распространенностью клинически значимых лекарственных взаимодействий и низкой рациональностью назначений. Триггеры, имеющие наибольшую прогностическую ценность (значимое увеличение массы тела, снижение уровня лейкоцитов, гиперпролактинемия, назначение слабительных средств и выраженная седация), могут быть рекомендованы для приоритетного включения в систему активного мониторинга безопасности психофармакотерапии при ТРШ. Для оптимизации противорезистентных стратегий необходимо внедрение алгоритмов раннего выявления ТРШ для своевременного назначения клозапина, а также применение стандартизированных инструментов оценки рациональности комбинированного лечения.

Ключевые слова: фармакоэпидемиология; клозапин; антипсихотики; терапевтическая резистентность при шизофрении; метод глобальных триггеров; фармаконадзор; безопасность лекарственных средств; эффективность фармакотерапии; ретроспективное исследование

Для цитирования: Сосин Д.Н., Мозоль Э.А., Головина Д.А., Оськин А.В., Тепаев А.Т., Кирова А.Г., Бурьгина Л.А., Мосолов С.Н., Сычев Д.А. Фармакоэпидемиология терапевтической резистентности при шизофрении: анализ структуры и частоты нежелательных реакций в реальной клинической практике. *Безопасность и риск фармакотерапии*. 2026;14(3):302–319. <https://doi.org/10.30895/2312-7821-2026-556>

Финансирование. Работа выполнена при финансовой поддержке Минздрава России, тематика государственного задания «Разработка фармакогенетической тест-системы для повышения эффективности и безопасности фармакотерапии пациентов кардиологического и психиатрического профилей» (ЕГИСУ НИОКТР № 124021200054-3).

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

Pharmacoepidemiology of Treatment-Resistant Schizophrenia: Structure and Frequency of Adverse Drug Reactions in Real-World Clinical Practice

Dmitriy N. Sosin^{1,2,✉} , Edward A. Mozol³ , Daria A. Golovina⁴ , Andrey V. Oskin³ , Anatoly T. Tepaev³ , Anastasia G. Kirova⁵ , Larisa A. Burygina³ , Sergey N. Mosolov^{5,6} , Dmitry A. Sychev^{2,5} 

¹ Mental-health clinic No. 1 named after N.A. Alexeev,
2 Zagorodnoye Hwy, Moscow 117152, Russian Federation

² Petrovsky National Research Center of Surgery,
2/1 Abrikosovskiy Ln, Moscow 119435, Russian Federation

³ Psychiatric Clinical Hospital No. 4 named after P.B. Gannushkin,
3 Poteshnaya St., Moscow 107076, Russian Federation

⁴ Lomonosov Moscow State University, Faculty of Medicine,
27/1 Lomonosovsky Ave., Moscow 119192, Russian Federation

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

⁶ Moscow Research Institute of Psychiatry – branch of the Serbsky National Medical Research Centre
for Psychiatry and Narcology,
3 Poteshnaya St., Moscow 107076, Russian Federation

✉ **Dmitriy N. Sosin** sosin.dmitriy@gmail.com; pkb1@zdrav.mos.ru

ABSTRACT

INTRODUCTION. Treatment-resistant schizophrenia (TRS) represents one of the most challenging clinical problems in psychiatry. Clozapine remains the only antipsychotic with proven efficacy for TRS; however, in real-world clinical practice, patients frequently receive combinations of antipsychotic medications, which increases the risk of adverse drug reactions (ADRs). Monitoring the safety of therapy in TRS is of high clinical significance.

AIM. To analyze the safety profile of psychopharmacotherapy in patients with TRS in real-world clinical practice using a custom panel of global triggers adapted for psychiatric inpatient settings, with the aim of optimizing treatment strategies for resistant cases and selecting triggers for inclusion in an active adverse drug reaction monitoring system.

MATERIALS AND METHODS. A retrospective pharmacoepidemiological study was conducted of 500 completed clinical cases of patients with TRS admitted to a psychiatric hospital between 2021 and 2024. ADRs were identified using the global triggers method and classified by type, severity, preventability, and probability of causal relationship. The rationality of pharmacotherapy (assessed using the Medication Appropriateness Index, MAI) and the positive predictive value (PPV) of the triggers were evaluated.

RESULTS. ADRs were identified in 48.8% of patients, most commonly extrapyramidal disorders (15.8%), tachycardia (9.6%), and increased sedation (8.8%). Potentially clinically significant drug interactions were noted in 58.4% of patients. Only 15.6% of patients received rational therapy, while 84.4% showed deviations from recommended pharmacotherapy regimens. Clozapine was prescribed in a timely manner in only 31.6% of patients; in 48.0%, documentation of prescription timing was absent. Maximum PPV values (80–100%) were characteristic of triggers reflecting clinical and laboratory changes: significant weight gain, decreased leukocyte levels, hyperprolactinemia, laxative prescription, and pronounced sedation. Moderate predictive value (36–51%) was demonstrated by triggers associated with concomitant therapy (β -blockers, antidiarrheal and antihistamine agents). Low specificity (PPV 2–20%) was noted for triggers reflecting pharmacotherapy changes (drug discontinuation or dose reduction, prescription and dose adjustment of extrapyramidal symptom correctors). The least informative trigger (PPV 2.0%) was “irrational drug combinations”.

CONCLUSIONS. Psychopharmacotherapy in patients with TRS in psychiatric inpatient settings was characterized by a high frequency of ADRs, substantial prevalence of clinically significant drug interactions, and low prescribing rationality. Triggers reflecting clinical-laboratory changes (significant weight gain, decreased leukocyte levels, hyperprolactinemia, laxative prescription, and pronounced sedation) demonstrated the greatest predictive value and may be recommended for prioritized inclusion in an active safety monitoring system for psychopharmacotherapy in TRS. To optimize treatment strategies for resistant cases, implementation of algorithms for early identification of treatment resistance is necessary, enabling timely clozapine prescription, alongside the use of standardized tools for assessing the rationality of combination therapy.

Keywords: pharmacoepidemiology; clozapine; antipsychotics; treatment-resistant schizophrenia; Global Trigger Tool; pharmacovigilance; drug safety; pharmacotherapy effectiveness; retrospective study

For citation: Sosin D.N., Mozol E.A., Golovina D.A., Oskin A.V., Tepaev A.T., Kirova A.G., Burygina L.A., Mosolov S.N., Sychev D.A. Pharmacoepidemiology of treatment-resistant schizophrenia: Structure and frequency of adverse drug reactions in real-world clinical practice. *Safety and Risk of Pharmacotherapy*. 2026;14(3):302–319. <https://doi.org/10.30895/2312-7821-2026-556>

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

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

ВВЕДЕНИЕ

Ранняя диагностика шизофрении и своевременное фармакологическое лечение способствуют снижению тяжести симптоматики, предотвращению рецидивов и общему улучшению прогноза течения данного психического расстройства [1]. По меньшей мере 20–30% пациентов с шизофренией не реагируют или недостаточно реагируют на адекватный курс антипсихотиков, что характеризует состояние терапевтической резистентности при шизофрении (ТРШ)¹ [2]. ТРШ представляет значительное клиническое (более выраженные психопатологические симптомы, частые рецидивы и госпитализации), экономическое (высокие затраты на лечение) и социальное (потеря трудоспособности) бремя для пациентов и системы здравоохранения в целом, что сопровождается функциональными нарушениями и снижением качества жизни [4].

Резистентность к антипсихотикам может проявляться как при первом эпизоде психического расстройства (первичная ТРШ), так и развиваться со временем (вторичная ТРШ) [5, 6]. Клозапин является единственным антипсихотиком с доказанной эффективностью при ТРШ [7, 8]. Неэффективность клозапина при его адекватном применении носит название ультратерапевтической резистентности (ультра-ТРШ) [10, 11]. При отсутствии четких клинических рекомендаций врачи часто используют при ТРШ стратегию повышения доз антипсихотиков или их комбинирования с другими психотропными препаратами из различных фармакологических групп [12, 13]. Клозапин не всегда назначается пациентам с ТРШ, что приводит к снижению эффективности терапии и способствует использованию нерациональных стратегий лечения, включая комбинирование психотропных препаратов и назначение в высоких дозах. Подобные стратегии повышают риск развития нежелательных реакций (НР), в том числе жизнеугрожающего удлинения интервала QT [13–15].

Большинство НР являются потенциально предотвратимыми, в связи с этим мониторинг безопасности терапии при ТРШ приобретает особую клиническую значимость. Стандартизированные подходы к их идентификации, в частности метод глобальных триггеров (Global Trigger Tool, GTT), разработанный Институтом улучшения качества медицинской помощи (Institute for Healthcare Improvement, IHI)², внедряются в практику здра-

воохранения многих стран [16, 17]. Метод основан на ретроспективном анализе медицинской документации с использованием системы триггеров и позволяет проводить системную оценку безопасности фармакотерапии завершенных клинических случаев.

Цель работы — анализ профиля безопасности психофармакотерапии у пациентов с терапевтической резистентностью при шизофрении в условиях реальной клинической практики с использованием адаптированной для психиатрического стационара авторской панели глобальных триггеров для оптимизации противорезистентных стратегий лечения и выбора триггеров для включения в систему активного мониторинга нежелательных реакций.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Данные пациентов. Использовали обезличенные данные из архивной медицинской документации пациентов с ТРШ, госпитализированных в ГБУЗ города Москвы «Психиатрическая клиническая больница № 4 им. П.Б. Ганнушкина ДЗМ» в период с 2021 по 2024 г. Проведение исследования одобрено Локальным этическим комитетом ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России (протокол заседания № 1 от 18.01.2021). На всех этапах работы обеспечивали конфиденциальность информации: персональные данные пациентов были обезличены до начала анализа (из регистрационных форм удаляли фамилию, имя, отчество, дату рождения, адрес), доступ к исходной документации имели только исследователи, участвующие в проекте. Каждому клиническому случаю присваивали анонимный числовой код; исходный ключ соответствия хранился отдельно и был доступен только ответственному исследователю. Обработку данных проводили в соответствии с принципами надлежащей клинической практики и действующими нормативными требованиями по защите персональных данных.

Критерии включения/невключения. Отбор медицинской документации пациентов с ТРШ осуществляли по следующим критериям включения: возраст 18–65 лет; клиническое описание острого психотического состояния (в рамках рубрики F20 по МКБ-10) при поступлении в стационар; назначение антипсихотика(-ов) как основного вида фармакотерапии при стационарном лечении; отсутствие ответа минимум на два последовательных курса различных антипсихоти-

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

² IHI Global Trigger Tool for measuring adverse events. Second edition acknowledgements. 2009. <https://www.ihio.org>

ков (минимум один из которых должен быть антипсихотиком второго поколения (атипичным)) в дозе не менее 400 мг/сут в хлорпромазиновом или 15 мг в оланзапиновом эквивалентах продолжительностью не менее 4 недель; срок госпитализации более 3 сут. Критерии невключения: наличие сопутствующих тяжелых соматических заболеваний в стадии декомпенсации; неполная медицинская документация, не позволяющая оценить фармакотерапию.

Специальный расчет размера выборки не проводили. В исследование последовательно включали все клинические случаи, удовлетворявшие критериям включения (сплошная выборка). При отсутствии в медицинской документации данных, необходимых для оценки конкретного параметра (например, сведения о сроках назначения клозапина, тип резистентности, комплаентность), соответствующий случай исключали из анализа данного параметра, но сохраняли в общей аналитической выборке для оценки остальных показателей. Доля пропущенных данных по каждому анализируемому параметру представлена в разделе «Результаты».

Данные о госпитализации. Ретроспективно оценивали: длительность пребывания в стационаре, диагноз при выписке, вид сохраняющейся симптоматики при ТРШ; а также данные о курсах психофармакотерапии: препараты, дозы, длительность, лекарственные взаимодействия, рациональность психофармакотерапии. Оценку рациональности психофармакотерапии осуществляли при помощи индекса рациональности терапии (Medication Appropriateness Index, MAI) [19], русскоязычная версия которого была ранее адаптирована для оценки рациональности психофармакотерапии у пациентов с шизофренией на этапе стационарного лечения [20]. Рациональность терапии обратно пропорционально коррелирует с итоговым баллом MAI.

Оценку лекарственных взаимодействий осуществляли при помощи инструмента Drug Interaction Checker³. Межлекарственные взаимодействия классифицировали по степени клинической значимости на три категории: “minor” (минимально значимые), “moderate” (умеренно значимые) и “major” (высоко значимые). Взаимодействия категории “major”, в свою очередь, подразделяли на подклассы в зависимости от рекомендуемой тактики ведения: “contraindicated” (противопоказанная комбинация), “generally avoid” (комбинации, которых, как правило,

следует избегать), “monitor closely” (комбинации, требующие тщательного мониторинга) и “adjust dose” (комбинации, требующие коррекции дозы). В настоящем исследовании учитывали все выявленные взаимодействия категории “major” вне зависимости от подкласса. Для лекарственных препаратов, данные по которым отсутствовали в Drug Interaction Checker, использовали российский онлайн-инструмент для анализа лекарственных взаимодействий⁴.

Оценку психофармакотерапии проводили у пациентов вне зависимости от срока установления терапевтической резистентности. Основным антипсихотиком считали препарат, назначаемый в наиболее высокой эквивалентной дозе и/или первым в хронологическом порядке. Вторым антипсихотиком считали препарат, назначаемый в меньшей эквивалентной дозе и/или вторым в хронологическом порядке (то есть назначенный для аугментации эффективности основного антипсихотика). Антипсихотиком для купирования тревоги или нарушений сна считали препарат из группы седативных и/или обладающих анксиолитическим эффектом, в качестве мотивации при назначении которого была указана коррекция описанных симптомов. Остальные препараты называли согласно групповой принадлежности: антидепрессанты, нормотимики, анксиолитики, корректоры экстрапиримидной симптоматики (ЭПС). К одному курсу психофармакотерапии относили препараты, которые были назначены лечащим врачом примерно в одно время с ожидаемой от них сочетанной эффективностью.

Распространенность и структуру НР оценивали методом глобальных триггеров с использованием авторской триггерной панели, разработанной специально для настоящего исследования. При формировании панели были учтены методологические принципы оригинального инструмента, а также работа по опыту его адаптации для психиатрической практики [16]. С учетом специфики фармакотерапии пациентов с ТРШ в панель были включены триггеры, отражающие клинические и лабораторные проявления наиболее значимых НР, а также изменения фармакотерапии, потенциально ассоциированные с их развитием: назначение корректоров экстрапиримидной симптоматики (ЭПС) (коррекция их дозы и замена препарата), применение β-адреноблокаторов и спазмолитических средств, контроль сыровоточных концентраций нормотимиков

³ Drug Interaction Checker. https://www.drugs.com/drug_interactions.html

⁴ Сервис скрининга лекарственных назначений. <http://drugscreening.ru/>

(лития, вальпроевой кислоты, карбамазепина), мониторинг уровня пролактина и клинически значимого увеличения массы тела по данным медицинской документации. Дополнительно в панель были включены триггеры «применение методов физической фиксации» и «кожная сыпь»; скорректированы пороговые значения триггера «снижение уровня лейкоцитов» (порог установлен на уровне ниже $3,0 \times 10^9/\text{л}$ с учетом клинически значимого порога для нейтропении, ассоциированной с клозапином), триггер «удвоение сывороточного креатинина» исключен вви-

ду его низкой применимости у данной категории пациентов. Триггеры модулей, не применимых в условиях психиатрического стационара (хирургического, перинатального и интенсивной терапии), в панель включены не были. Итоговая панель включала 26 триггеров (табл. 1).

Выявленные НР классифицировали по типу (по M.D. Rawlins и J.W. Thompson: типы A–D [21]), степени тяжести (индекс NCC MERP (National Coordinating Council for Medication Error Reporting and Prevention): категории E–I [22]), возможности предотвращения (по J. Hallas и соавт. [23]), веро-

Таблица 1. Панель глобальных триггеров для выявления нежелательных лекарственных реакций у пациентов с терапевтической резистентностью при шизофрении

Table 1. Global Trigger Panel for identifying of adverse drug reactions in patients with treatment-resistant schizophrenia

Номер триггера <i>Trigger number</i>	Описание <i>Description</i>
T1	Назначение антигистаминного лекарственного средства / <i>Initiation of an antihistamine drug</i>
T2	Назначение противодиарейного лекарственного средства / <i>Initiation of an antidiarrheal drug</i>
T3	Перевод пациента на более строгий режим наблюдения / <i>Escalation to a more intensive monitoring regimen</i>
T4	Применение методов фиксации / <i>Use of physical physical restraints</i>
T5	Назначение противорвотного лекарственного средства / <i>Initiation of an antiemetic drug</i>
T6	Снижение уровня лейкоцитов ниже $3,0 \times 10^9/\text{л}$ / <i>Decrease in leukocyte count below $3.0 \times 10^9/\text{L}$</i>
T7	Удвоение сывороточного креатинина / <i>Doubling of serum creatinine concentration</i>
T8	Повышение активности аланиновой трансаминазы, аспарагиновой трансаминазы / <i>Elevated alanine and aspartate transaminase activities</i>
T9	Чрезмерная седация, сонливость, падения / <i>Excessive sedation, somnolence, and falls</i>
T10	Сыпь / <i>Skin rash</i>
T11	Внезапная отмена лекарственного средства / <i>Abrupt drug discontinuation</i>
T12	Внезапное снижение дозы лекарственного средства / <i>Abrupt drug dose reduction</i>
T13	Концентрация лития в сыворотке более 1,0 ммоль/л / <i>Serum lithium concentration $>1.0 \text{ mmol/L}$</i>
T14	Применение слабительного лекарственного средства / <i>Use of a laxative drug</i>
T15	Существенная прибавка в весе / <i>Significant weight gain</i>
T16	Повышения уровня пролактина в крови / <i>Elevated serum prolactin level</i>
T17	Нерациональные комбинации лекарственных средств / <i>Inappropriate drug combinations</i>
T18	Повышение концентрации вальпроевой кислоты в сыворотке ($>6 \text{ ммоль/л}$) / <i>Elevated serum valproic acid concentration ($>6.0 \text{ mmol/L}$)</i>
T19	Повышение концентрации карбамазепина в сыворотке ($>0,7 \text{ ммоль/л}$) / <i>Elevated serum carbamazepine concentration ($>0.7 \text{ mmol/L}$)</i>
T20	Повторная госпитализация в течение 30 сут / <i>Hospital readmission within 30 days</i>
T21	Назначение корректора экстрапирамидной симптоматики / <i>Initiation of medication for extrapyramidal symptoms</i>
T22	Увеличение дозы корректора экстрапирамидной симптоматики / <i>Dose increase of medication for extrapyramidal symptoms</i>
T23	Смена корректора экстрапирамидной симптоматики / <i>Change of medication for extrapyramidal symptoms</i>
T24	Назначение бета-блокатора / <i>Initiation of a beta-blocker</i>
T25	Назначение спазмолитического средства / <i>Initiation of an antispasmodic drug</i>
T26	Нежелательная реакция, выявленная без триггера / <i>Adverse drug reaction identified without a trigger</i>

Таблица адаптирована авторами на основе данных [16] / The table was adapted by the authors from [16]

ятности причинно-следственной связи «НР–ЛП» (шкала Наранжо [24]). Кодирование НР проводили на основе клинической интерпретации с использованием унифицированной регистрационной формы. Стандартизированное кодирование не применялось в связи с ретроспективным дизайном исследования. Для каждого триггера проводили анализ прогностической ценности положительного результата (positive predictive value, PPV), то есть вероятности подтверждения факта НР при обнаружении триггера.

Статистическую обработку данных проводили с использованием программного пакета IBM SPSS Statistics (версия 21.0). Использовали преимущественно описательную статистику, для категориальных переменных рассчитывали абсолютную (n) и относительную частоту (%), а также валидные проценты. Результаты представлены в виде таблиц распределения частот. Количественные показатели (при наличии) описывали с использованием среднего значения и стандартного отклонения ($M \pm SD$).

РЕЗУЛЬТАТЫ

Из архива ГБУЗ «ПКБ № 4 им. П.Б. Ганнушкина» были получены истории болезни пациентов с диагнозом «Шизофрения» (рубрика F20 по МКБ10). После проверки соответствия критериям включения/невключения окончательная аналитическая выборка составила 500 завершенных клинических случаев. Основными причинами исключения являлись: неполнота медицинской документации, не позволявшая оценить фармакотерапию; несоответствие критериям ТРШ (менее двух последовательных неэффективных курсов антипсихотиков); наличие декомпенсированной соматической патологии; длительность госпитализации ≤ 3 сут (рис. 1).

В исследование были включены 500 пациентов (56,6% мужчин и 43,4% женщин), средний возраст $43,3 \pm 11,8$ г. Длительность заболевания составляла $211,1 \pm 127,3$ мес., средняя продолжительность госпитализации — $53,3 \pm 76,6$ койко-дней.

Пациенты имели следующие диагнозы: параноидная шизофрения — 497 (99,4%), кататоническая шизофрения — 1 (0,2%), шизоаффективное расстройство — 1 (0,2%), другой тип шизофрении — 1 (0,2%). У 230 (46,0%) пациентов ведущим синдромом являлся галлюцинаторно-параноидный, у 78 (15,6%) — параноидный, у 42 (8,4%) — аффективно-бредовой, у 34 (6,8%) — бредовой, у 32 (6,4%) — галлюцинаторный, у 25 (5,0%) психопатоподобный, у 17 (3,4%) — аффек-

тивно-параноидный, у 13 (2,6%) — парафренный, у 7 (1,4%) — апато-абулический, у 2 (0,4%) — тревожно-бредовой, у 6 (1,2%) — депрессивно-параноидный, у 4 (0,8%) — дистимический, у 2 (0,4%) депрессивный, у 2 (0,4%) — депрессивно-бредовой, у 2 (0,4%) — тревожно-депрессивный, у 1 (0,2%) — кататонно-параноидный, у 1 (0,2%) — дисфорический, у 1 (0,2%) — гебефренный и у 1 (0,2%) — кататонический.

Все пациенты соответствовали критериям ТРШ, используемым в исследовании. Критериям ультра-ТРШ из них соответствовали 39 (7,8%) пациентов, не соответствовали 120 (24,0%), в медицинской документации оставшихся 341 (68,2%) не было информации о критериях ультра-ТРШ.

Согласно рекомендациям Рабочей группы по ответу и резистентности при психозах (Treatment Response and Resistance in Psychosis Working Group) [25] целесообразно выделять домены психопатологических симптомов в статусе пациента (позитивные, негативные, когнитивные), в отношении которых проводимая фармакотерапия неэффективна. По данным медицинской документации у 397 (79,4%) пациентов в клинической картине отмечалась резистентность к позитивным симптомам, у 96 (19,2%) позитивных симптомов либо не наблюдалось, либо они поддавались редукции на фоне проводимой терапии. Для 7 (1,4%) пациентов данных не было. У 465 (93,0%) пациентов отмечалась резистентная к терапии негативная симптоматика, у 26 (5,2%) негативная симптоматика не была выраженной или поддавалась редукции при терапии, а у 9 (1,8%) данные в медицинской документации отсутствовали. Резистентность в отношении когнитивных симптомов выявлена у 161 (32,2%) пациента, у 189 (37,8%) выраженных когнитивных симптомов не наблюдалось (либо они купированы на фоне лечения), у 150 (30%) данных не было.

Своевременное назначение клозапина (при развитии ТРШ) удалось отследить в 158 (31,6%) случаях. У 102 (20,4%) пациентов клозапин был назначен значительно позже диагностики ТРШ, у 240 (48,0%) данных о сроке назначения клозапина по медицинской документации восстановить не удалось.

У 15 (3,0%) пациентов резистентность отмечалась уже при первом психотическом эпизоде, у 58 (11,6%) — при повторных эпизодах, у 427 (85,4%) данные в медицинской документации отсутствовали.

Комплаентны по данным медицинской документации были 146 (29,2%) пациентов,

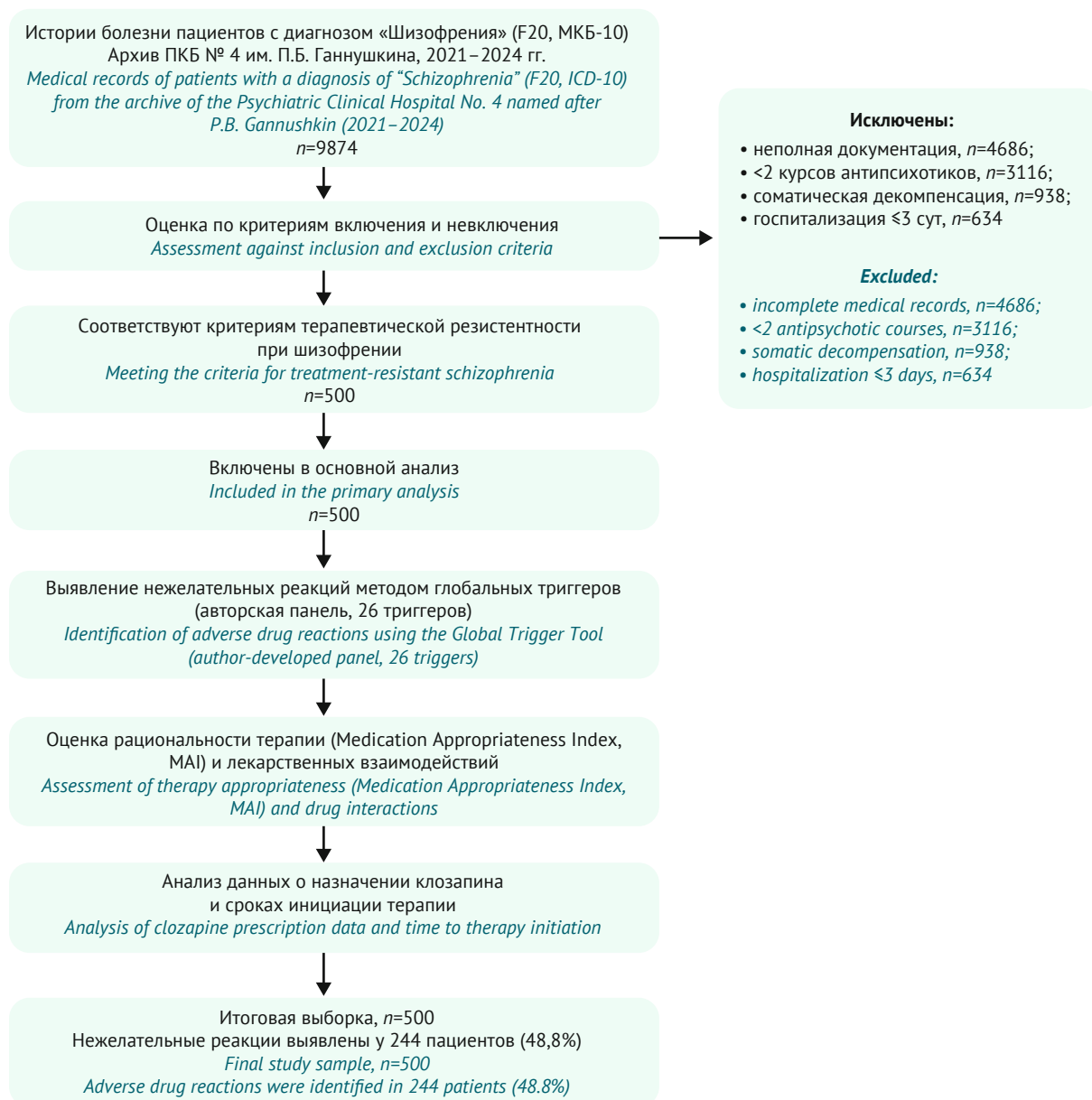


Рисунок 1. Блок-схема формирования выборки пациентов с терапевтической резистентностью при шизофрении согласно STROBE

Figure 1. STROBE-compliant flowchart of the selection of patients with treatment-resistant schizophrenia

нерегулярно принимали рекомендованную терапию 259 (51,8%), для 95 (19,0%) информация отсутствовала.

Медикаментозная терапия

Данные о психофармакотерапии приведены в виде таблиц. Основным антипсихотиком в большинстве случаев (297 (59,4%) пациентов) был галоперидол (табл. 2).

За период госпитализации смена основного антипсихотика на другой отмечена у 143 (28,6%) пациентов, а полная отмена антипсихотической

терапии — у 2 (0,4%). Причиной смены основного антипсихотика для 78 (53,8%) пациентов послужило отсутствие эффективности, для 25 (17,1%) — возникновение НР, для 3 (2,1%) — перевод на пролонгированную форму, для 1 (0,7%) — отсутствие препарата в аптеке учреждения, для 1 (0,7%) антипсихотик был заменен по просьбе пациента. В 35 (24,0%) случаях причина смены антипсихотика не была зафиксирована в медицинской документации. Полная отмена аргументировалась отсутствием необходимости дальнейшего приема препарата.

Таблица 2. Основные антипсихотики, применяемые в первом курсе стационарной психофармакотерапии у пациентов с терапевтической резистентностью при шизофрении ($n=500$)

Table 2. Main antipsychotics used during the first course of inpatient psychopharmacotherapy in patients with treatment-resistant schizophrenia ($n=500$)

Антипсихотик <i>Antipsychotic agent</i>	Количество пациентов, чел. <i>Number of patients, pers.</i>	Доля, % <i>Proportion of patients, %</i>
Галоперидол / <i>Haloperidol</i>	297	59,4
Зуклопентиксол / <i>Zuclopenthixol</i>	69	13,8
Рisperидон / <i>Risperidone</i>	38	7,6
Клозапин / <i>Clozapine</i>	20	4,0
Оланзапин / <i>Olanzapine</i>	19	3,8
Трифлуоперазин / <i>Trifluoperazine</i>	18	3,6
Палиперидон / <i>Paliperidone</i>	10	2,0
Кветиапин / <i>Quetiapine</i>	9	1,8
Хлорпромазин / <i>Chlorpromazine</i>	4	0,8
Тиaприд / <i>Tiapride</i>	3	0,6
Перфеназин / <i>Perphenazine</i>	3	0,6
Перициазин / <i>Periciazine</i>	2	0,4
Арипипразол / <i>Aripiprazole</i>	2	0,4
Зипрасидон / <i>Ziprasidone</i>	1	0,2
Флупентиксол / <i>Flupenthixol</i>	1	0,2
Хлорпрохиксен / <i>Chlorprothixene</i>	1	0,2
Алимемазин / <i>Alimemazine</i>	1	0,2
Флуфеназин / <i>Fluphenazine</i>	1	0,2
Промазин / <i>Promazine</i>	1	0,2

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

Для расчета средних доз антипсихотиков в оланзапиновом эквиваленте при поступлении и выписке, а также максимальных доз антипсихотиков за период госпитализации (табл. 3) использовались эквиваленты доз, представленные в работе М.К.Т. McAdam и соавт. (2023) [26].

Анализ антипсихотической терапии показал, что 20,8% (104) пациентов получали только один

антипсихотик, 10,4% (52) — два антипсихотика (второй назначался с целью аугментации первого), 52,4% (262) — также два антипсихотика, причем второй назначался с целью купирования тревоги и/или нарушений сна, а 16,4% (82) пациентов получали три антипсихотика одновременно: основной антипсихотик, препарат для аугментации основного антипсихотика (табл. 3).

Таблица 3. Эквивалентные дозы антипсихотиков (в пересчете на оланзапин) на различных этапах госпитализации у пациентов с терапевтической резистентностью при шизофрении

Table 3. Equivalent antipsychotic doses (in olanzapine equivalents) at different stages of hospitalization in patients with treatment-resistant schizophrenia

Этап лечения <i>Treatment stage</i>	Основной антипсихотик, мг <i>Primary antipsychotic, mg</i>	Второй антипсихотик, мг <i>Second antipsychotic, mg</i>	Третий (седативный) антипсихотик, мг <i>Third (sedative) antipsychotic, mg</i>	Суммарная доза, мг <i>Total dose, mg</i>
Начало госпитализации <i>Admission</i>	23,0±14,2	9,6±6,6	3,6±2,6	28,0±15,7
Максимальная доза <i>Maximum dose</i>	30,0±18,1	12,7±11,5	4,7±3,7	36,6±17,9
Выписной курс <i>Discharge</i>	21,3±16,1	11,0±9,6	4,2±3,2	27,0±20,7

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

размещена на сайте журнала⁵) и антипсихотик для купирования тревоги и/или снотворного эффекта. Причинами отмены второго антипсихотика (который применялся для аугментации основного) были: у 8 (38,1%) пациентов — отсутствие эффективности, у 3 (14,3%) — отсутствие необходимости дальнейшего приема, у 2 (9,4%) — возникновение НР, у 1 (4,8%) — отсутствие препарата в аптеке учреждения. В медицинской документации у 7 (33,2%) пациентов не была указана причина отмены.

Более половины пациентов ($n=302$) дополнительно к первому и/или второму антипсихотику получали третий антипсихотик с целью купирования тревоги/возбуждения или коррекции нарушений сна (табл. S2, размещена на сайте журнала⁶). Большинство пациентов — 440 (88%) — получали корректоры ЭПС (табл. S3, размещена на сайте журнала⁷). Нормотимики были назначены 165 (33%) пациентам (табл. S4, размещена на сайте журнала⁸), анксиолитики — 268 (53,6%) пациентам (табл. S5, размещена на сайте журнала⁹), антидепрессанты — 59 (11,8%) пациентам (табл. S6, размещена на сайте журнала¹⁰).

Лекарственные взаимодействия категории “major” (высокая клиническая значимость в связи с потенциальной возможностью развития серьезных НР) выявлены у 292 (58,4%) пациентов. При этом у 184 (36,8%) пациентов отмечено одно потенциальное лекарственное взаимодействие за период госпитализации, у 68 (13,6%) — два, у 31 (6,2%) — три, у 7 (1,4%) — четыре, у 2 (0,4%) — пять. Наиболее часто встречались следующие лекарственные взаимодействиями категории “major”: клозапин + галоперидол — 146 (29,2%) случаев, галоперидол + хлорпромазин — 110 (22,0%), клозапин + бромдигидрохлорфенилбензодеазепин — 54 (10,8%).

Распределение суммарных баллов MAI показало, что рациональная фармакотерапия (0 баллов) отмечалась у 15,6% пациентов. У большинства пациентов (84,4%) выявлены отклонения рациональности лечения (1–5 баллов), при этом наиболее часто встречалось значение 3 балла — 56,0% пациентов (табл. S7, размещена на сайте журнала¹¹). Значение 1 балл наблюдалось у 25,8% пациентов, тогда как более высокие зна-

чения (≥ 5 баллов) встречались редко (1,0%). Распределение баллов свидетельствовало о преобладании умеренных нарушений рациональности лечения. Наиболее частыми факторами, ассоциированными с нерациональностью фармакотерапии, являлись наличие клинически значимых межлекарственных взаимодействий, дублирование назначений, а также несоответствие режимов дозирования действующим клиническим рекомендациям.

Безопасность психофармакотерапии

При анализе завершенных клинических случаев методом глобальных триггеров обнаружено 1687 триггеров. По ним выявлено 371 НР, которые возникли у 244 (48,8%) пациентов (табл. 4).

Анализ прогностической ценности триггеров показал значительную вариабельность их эффективности в выявлении НР (табл. 5).

Наиболее высокой прогностической ценностью обладали триггеры, непосредственно отражающие клинические или лабораторные изменения, такие как существенная прибавка массы тела и снижение уровня лейкоцитов, для которых PPV достигала 100%. Высокие значения PPV (80–94%) имели триггеры, связанные с эндокринными и метаболическими нарушениями, а также с клиническими проявлениями НР, включая гиперпролактинемия, применение слабительных средств и выраженную седацию.

Триггеры, основанные на назначении сопутствующей терапии, характеризовались умеренной прогностической ценностью (PPV 45–51%). В то же время триггеры, отражающие изменения фармакотерапии (отмена, снижение дозы, назначение корректоров), в большинстве случаев обладали низкой специфичностью. Наименее информативным оказался триггер, связанный с нерациональными комбинациями лекарственных средств (PPV 2%). Ряд триггеров не продемонстрировал способности выявлять НР, что в отдельных случаях может быть связано с отсутствием соответствующих лабораторных данных в доступной медицинской документации.

Дополнительно было выявлено 161 НР без триггеров: тахикардия — 50 (10,0%) случа-

⁵ <https://doi.org/10.30895/2312-7821-2026-556-tabl>

⁶ <https://doi.org/10.30895/2312-7821-2026-556-tabl>

⁷ <https://doi.org/10.30895/2312-7821-2026-556-tabl>

⁸ <https://doi.org/10.30895/2312-7821-2026-556-tabl>

⁹ <https://doi.org/10.30895/2312-7821-2026-556-tabl>

¹⁰ <https://doi.org/10.30895/2312-7821-2026-556-tabl>

¹¹ <https://doi.org/10.30895/2312-7821-2026-556-tabl>

Таблица 4. Структура и частота нежелательных лекарственных реакций, выявленных у пациентов с терапевтической резистентностью при шизофрении в условиях стационарного лечения ($n=244$)

Table 4. Structure and frequency of adverse drug reactions identified in inpatients with treatment-resistant schizophrenia ($n=244$)

Нежелательная реакция <i>Adverse drug reaction</i>	Количество пациентов, чел. <i>Number of patients, pers.</i>	Доля от общего коли- чества пациентов, % <i>Proportion of total patients, %</i>
Экстрапирамидные расстройства / <i>Extrapyramidal disorders</i>	79	15,8
Тахикардия / <i>Tachycardia</i>	48	9,6
Гиперседация, сонливость / <i>Excessive sedation, somnolence</i>	44	8,8
Запор / <i>Constipation</i>	29	5,8
Гипотония / <i>Hypotension</i>	25	5,0
Гиперпролактинемия / <i>Hyperprolactinemia</i>	19	3,8
Аллергические реакции / <i>Allergic reactions</i>	18	3,6
Гепатотоксичность / <i>Hepatotoxicity</i>	15	3,0
Ожирение / <i>Obesity</i>	12	2,4
Удлинение интервала QT на электрокардиограмме / <i>QT interval prolongation on electrocardiogram</i>	11	2,2
Брадикардия / <i>Bradycardia</i>	7	1,4
Нарушение реполяризации желудочков / <i>Ventricular repolarization disturbance</i>	5	1,0
Постинъекционные осложнения / <i>Post-injection complications</i>	5	1,0
Эпилептический припадок / <i>Epileptic seizure</i>	4	0,8
Делирий / <i>Delirium</i>	4	0,8
Анемия / <i>Anemia</i>	4	0,8
Сиалорея / <i>Sialorrhea</i>	4	0,8
Диарея / <i>Diarrhea</i>	3	0,6
Поздняя дискинезия / <i>Tardive dyskinesia</i>	3	0,6
Дизурия / <i>Dysuria</i>	3	0,6
Острая задержка мочи / <i>Acute urinary retention</i>	3	0,6
Снижение остроты зрения / <i>Decreased visual acuity</i>	3	0,6
Расстройства сна / <i>Sleep disturbances</i>	3	0,6
Расстройства сознания / <i>Disturbance of consciousness</i>	2	0,4
Нарушение толерантности к глюкозе / <i>Impaired glucose tolerance</i>	2	0,4
Тошнота, рвота / <i>Nausea and vomiting</i>	2	0,4
Сухость во рту / <i>Dry mouth</i>	2	0,4
Головная боль / <i>Headache</i>	2	0,4
Головокружение / <i>Dizziness</i>	2	0,4
Дерматологические расстройства / <i>Dermatological disorders</i>	2	0,4
Диспепсия / <i>Dyspepsia</i>	1	0,2
Галакторея / <i>Galactorrhea</i>	1	0,2
Эректильная дисфункция / <i>Erectile dysfunction</i>	1	0,2
Лейкоцитопения / <i>Leukocytopenia</i>	1	0,2
Тромбоцитопения / <i>Thrombocytopenia</i>	1	0,2
Кашель / <i>Cough</i>	1	0,2

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

Таблица 5. Прогностическая ценность триггеров в выявлении нежелательных реакций

Table 5. Positive predictive value (PPV) of triggers for identifying adverse drug reactions

Триггер <i>Trigger</i>	Количество выявленных триггеров, ед. <i>Number of triggers identified, pcs</i>	Подтвержденные нежелательные реакции, ед. <i>Confirmed adverse drug reactions, pcs</i>	Прогностическая ценность триггеров, % <i>Positive predictive value of triggers, %</i>
Существенная прибавка в весе <i>Significant weight gain</i>	12	12	10,0
Снижение уровня лейкоцитов ниже $3,0 \times 10^9/\text{л}$ <i>Decrease in leukocyte count below $3.0 \times 10^9/\text{L}$</i>	1	1	10,0
Повышение уровня пролактина в крови <i>Elevated serum prolactin level</i>	18	17	94,3
Применение слабительного лекарственного средства <i>Use of a laxative drug</i>	30	25	83,2
Чрезмерная седация, сонливость, падения <i>Excessive sedation, somnolence, and falls</i>	46	37	80,3
Назначение бета-блокатора <i>Initiation of a beta-blocker</i>	86	44	51,2
Назначение противодиарейного лекарственного средства <i>Initiation of an antidiarrheal drug</i>	6	3	50,0
Повышение активности аланиновой трансаминазы, аспарагиновой трансаминазы <i>Elevated alanine and aspartate transaminase activities</i>	31	14	45,2
Назначение антигистаминного лекарственного средства <i>Initiation of an antihistamine drug</i>	41	15	36,6
Внезапное снижение дозы лекарственного средства <i>Abrupt drug dose reduction</i>	64	13	20,2
Внезапная отмена лекарственного средства <i>Abrupt drug discontinuation</i>	217	36	16,6
Сыпь <i>Skin rash</i>	31	5	16,0
Повторная госпитализация в течение 30 сут <i>Hospital readmission within 30 days</i>	15	2	13,2
Перевод пациента на более строгий режим наблюдения <i>Escalation to a more intensive monitoring regimen</i>	23	1	4,2
Нерациональные комбинации лекарственных средств <i>Inappropriate drug combinations</i>	249	5	2,0
Назначение корректора экстрапирамидной симптоматики <i>Initiation of medication for extrapyramidal symptoms</i>	452	28	6,2
Увеличение дозы корректора экстрапирамидной симптоматики <i>Dose increase of medication for extrapyramidal symptoms</i>	64	12	18,8
Смена корректора экстрапирамидной симптоматики <i>Change of medication for extrapyramidal symptoms</i>	63	10	15,9
Применение методов фиксации <i>Use of physical restraints</i>	71	0	0
Назначение противорвотного лекарственного средства <i>Initiation of an antiemetic drug</i>	3	0	0
Концентрация лития в сыворотке $>1,0$ ммоль/л <i>Serum lithium concentration >1.0 mmol/L</i>	1	0	0
Назначение спазмолитического средства <i>Initiation of an antispasmodic drug</i>	1	0	0
Удвоение концентрации сывороточного креатинина <i>Doubling of serum creatinine concentration</i>	0	0	Неприменимо <i>Not applicable</i>

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

ев, гипотония — 19 (3,8%), лекарственно-индуцированные экстрапиримидные нарушения — 19 (3,8%), удлинение интервала QT на электрокардиограмме — 9 (1,8%), брадикардия — 6 (1,2%), нарушение реполяризации желудочков — 5 (1,0%), постинъекционные осложнения — 5 (1,0%), анемия — 4 (0,8%), запор — 4 (0,8%), повышенное слюноотечение — 3 (0,6%), судорожный приступ — 3 (0,6%), острая задержка мочи — 3 (0,6%), нарушения сна — 3 (0,6%), поздние неврологические осложнения — 3 (0,6%), ухудшение зрения — 2 (0,4%), гиперпролактинемия — 2 (0,4%), нарушение толерантности к глюкозе — 2 (0,4%), сухость во рту — 2 (0,4%), дерматит — 2 (0,4%), головная боль — 2 (0,4%), эректильная дисфункция — 1 (0,2%), повышение уровня гамма-глутамилтрансферазы — 1 (0,2%), галакторея — 1 (0,2%), тошнота — 1 (0,2%), токсическое поражение печени — 1 (0,2%), энурез — 1 (0,2%), кашель — 1 (0,2%), нарушение сознания — 1 (0,2%), рвота — 1 (0,2%), диспепсия — 1 (0,2%), тромбоцитопения — 1 (0,2%), учащенное мочеиспускание — 1 (0,2%).

ОБСУЖДЕНИЕ

В результате ретроспективного фармакоэпидемиологического исследования получены данные об особенностях психофармакотерапии пациентов с ТРШ в реальной клинической практике. Использование адаптированной для психиатрии панели глобальных триггеров позволило уточнить данные о профиле безопасности и частоте НР при лечении таких пациентов.

Актуальность проблемы подтверждается высокой распространенностью НР в выборке: по меньшей мере один эпизод НР был выявлен у 48,8% пациентов, включенных в исследование. Полученные данные существенно превышают показатели, представленные в ряде ранее опубликованных исследований, что, вероятно, обусловлено различиями в методологических подходах к выявлению и регистрации НР. Так, в проспективном исследовании J.M. Rothschild и соавт. (2007), проведенном на базе одного психиатрического стационара (1559 пациентов, 1871 госпитализация) с целью анализа безопасности всей медикаментозной терапии (как психотропных, так и соматических препаратов), частота НР составила 10 случаев на 1000 койко-дней [27]. Напротив, в проспективном исследовании A. Kuruvilla и K. Kuruvilla (1995) при изучении частоты НР у 592 пациентов исключительно на ранних этапах терапии психотропными препаратами (нейролептиками, антидепрессантами

и анксиолитиками) НР были зарегистрированы у 32,6% [28]. В ретроспективном исследовании P.P. Hotha и соавт. (2016) наблюдалась еще более низкая частота НР у госпитализированных пациентов психиатрического профиля (4,68%) [29].

Столь выраженные различия в частоте НР могут быть связаны с использованием различных инструментов оценки безопасности фармакотерапии, особенностями дизайна исследований (проспективный или ретроспективный анализ), а также степенью активности мониторинга НР. Как показано в ряде исследований, систематическая оценка НР с помощью валидированных шкал, таких как UKU Side Effect Rating Scale [30] и Glasgow Antipsychotic Side-effect Scale (GASS) [31], позволяет выявлять значительно больше клинически значимых нежелательных эффектов по сравнению с методом спонтанных сообщений или неструктурированным клиническим опросом [32–34]. Систематический обзор L. Hazell и S.A.W. Shakir (2006) [34] показал, что при использовании систем спонтанных сообщений медиана степени недостаточной регистрации НР достигает 94%, что подчеркивает необходимость активного и структурированного мониторинга НР лекарственных средств. Отличия также могут быть обусловлены контингентом изучаемых пациентов: все три цитируемых исследования проведены на общей психиатрической популяции без выделения когорты пациентов с ТРШ, тогда как настоящее исследование сфокусировано на селективной когорте пациентов с ТРШ, характеризующихся более сложными схемами полифармакотерапии и соответственно повышенным риском развития НР.

Применение в настоящей работе панели триггеров, адаптированной для психиатрической практики [16], в отличие от исследований [32–34] с использованием метода спонтанных сообщений, обеспечило структурированный и воспроизводимый подход к идентификации НР в популяции пациентов с шизофренией. Так, из 1687 выявленных триггеров 371 (22,0%) был ассоциирован с верифицированными НР, в то время как 161 НР (30,2% от всех верифицированных) была идентифицирована вне рамок метода глобальных триггеров. Это может быть обусловлено рядом факторов. Во-первых, используемая панель триггеров нуждается в дальнейшей валидации и адаптации применительно к психиатрической популяции, особенно к пациентам с ТРШ. Как показывает опыт разработки специализированных инструментов — Mental Health Trigger Tool [35] и GTT-Psychiatry [36],

оптимизация триггерных панелей для психиатрии предполагает итеративный процесс с участием мультидисциплинарных экспертных групп с последующим тестированием на клинических данных. Во-вторых, необходимо улучшение качества документирования клинических данных с целью всесторонней регистрации выявленной симптоматики, поскольку недостаточная полнота медицинской документации является признанным ограничением ретроспективного изучения медицинской документации [27]. В-третьих, ретроспективный характер метода глобальных триггеров ограничивает возможность выявления отсроченных НР (например, когнитивные нарушения), которые диагностируются только при проспективном наблюдении.

Анализ эффективности триггеров в выявлении НР продемонстрировал неоднородность результатов: такие триггеры, как «существенная прибавка в весе» и «снижение уровня лейкоцитов», имели PPV 100%, что продемонстрировало их высокую значимость в качестве маркеров для целенаправленного поиска соответствующих НР. Схожие данные описаны в исследованиях по применению триггерных инструментов в психиатрии и соматической медицине: при использовании Mental Health Trigger Tool клиничко-лабораторные триггеры, связанные с лейкопенией и нейтропенией, также демонстрировали предиктивную ценность, близкую к 100% [35], а при использовании модифицированной панели триггеров в отделениях интенсивной терапии наибольшим PPV обладали лабораторные триггеры [16].

В то же время в проведенном исследовании триггер «назначение корректора ЭПС», являясь самым частым по выявлению (452 случая), обладал минимальной прогностической ценностью (PPV 6,2%). Это может свидетельствовать о рутинном, в большинстве случаев превентивном назначении корректоров ЭПС вне зависимости от наличия у пациентов НР. Другим триггером с минимальной прогностической ценностью оказался «нерациональные комбинации» (PPV 2,0%), что может указывать на слишком широкую трактовку данного триггера. В связи с этим, по мнению авторов, в будущем целесообразно классифицировать триггеры на основании их функциональной роли по следующим группам: 1) диагностические триггеры — непосредственно идентифицирующие развившуюся НР; 2) оценочные триггеры — отражающие качество те-

рапии через выявление повышенного риска НР, нерациональной фармакотерапии и субъективных врачебных решений. Таким образом, триггеры со слабой способностью выявлять НР могут обладать высокой чувствительностью при оценке качества проводимого лечения.

Анализ психофармакотерапии показал, что у 58,4% пациентов с ТРШ были выявлены потенциальные лекарственные взаимодействия категории “major”, что является следствием применения сложных схем комбинированной лекарственной терапии. При этом лишь у 31,6% пациентов клозапин был назначен своевременно, что согласуется с данными исследований, демонстрирующих распространенность задержки инициации клозапина у пациентов с ТРШ и ее неблагоприятное влияние на долгосрочные исходы [37, 38]. Почти у половины пациентов с ТРШ (48%) по данным медицинской документации невозможно было выявить применение клозапина в анамнезе, что также осложняет планирование противорезистентных мероприятий. Данный фактор в большей степени зависит от качества ведения медицинской документации и преемственности оказания медицинской помощи. Кроме того, указание на эффективность и безопасность клозапина в анамнезе у пациентов с ТРШ имеет ключевое значение для дальнейшего терапевтического прогноза.

Основным препаратом выбора в данной группе пациентов остался галоперидол, который в качестве основного антипсихотика получали большинство пациентов (59,4%). Применение галоперидола потенциально может быть связано с ростом количества выявленных случаев ЭПС, самой частой НР (15,8% пациентов), а также назначения с профилактической целью антихолинергического корректора (75% пациентов). Столь широкое использование галоперидола, вероятно, отражает сохранение в российской практике ориентации на антипсихотики первого поколения и высокую доступность данного препарата, включая инъекционные формы, применяемые для купирования острого психомоторного возбуждения. В то же время российские клинические рекомендации по лечению шизофрении¹² и международные руководства по ведению ТРШ [13] подчеркивают приоритетность назначения атипичных антипсихотиков в качестве терапии первой линии и необходимость своевременного перехода на клозапин при установленной ТРШ.

¹² Шизофрения у взрослых. Клинические рекомендации. М.: Минздрав России; 2024.

Полученные данные свидетельствуют о том, что в реальной клинической практике пациентам с ТРШ преимущественно назначают комбинированную антипсихотическую терапию: значительная часть пациентов получает два и более антипсихотика одновременно с целью аугментации эффективности купирования возбуждения, тревоги или нарушений сна. При этом в международных рекомендациях [25] как предпочтительная стратегия рассматривается антипсихотическая монотерапия, в том числе адекватный курс клозапина, а антипсихотическая полифармакотерапия допускается лишь в исключительных случаях при исчерпании возможности монотерапии. На этом фоне высокая распространенность потенциально клинически значимых лекарственных взаимодействий и низкая доля рациональной фармакотерапии в данной выборке по сравнению с ориентировочными показателями, приведенными в зарубежных работах [32], указывает на то, что используемые комбинации антипсихотиков не всегда опираются на строгие клинические показания и доказательную базу и в ряде случаев имеют преимущественно эмпирический характер.

Ограничения исследования

Исследование имело ряд ограничений, которые следует учитывать при интерпретации результатов. Ретроспективный дизайн и зависимость регистрации триггеров от полноты медицинской документации создают риск информационного смещения: НР легкой степени тяжести и субъективные симптомы (головная боль, сухость во рту, умеренная седация) могли не фиксироваться, что приводит к систематическому занижению их распространенности. Дополнительное смещение возможно за счет исключения случаев с неполной документацией из анализа отдельных показателей, что, вероятно, ведет к недоучету НР у пациентов с более тяжелым течением, в медицинской документации которых записи фрагментарны. Включение в анализ только завершенных госпитализаций исключает случаи досрочной выписки и, предположительно, летальные исходы, ассоциированные с наиболее серьезными НР, что также смещает оценку в сторону более благополучного профиля безопасности и рациональности терапии.

Внешняя валидность результатов ограничена. Выборка сформирована в одном психиатрическом стационаре третичного уровня крупного мегаполиса и отражает особенности

российской психиатрической службы (высокая доля назначения галоперидола как основного антипсихотика, низкая частота своевременного назначения клозапина). Полученные данные в наибольшей степени применимы к городским психиатрическим стационарам Российской Федерации с сопоставимым профилем пациентов и структурой фармакотерапии. Экстраполяция на амбулаторную практику, первичную психиатрическую службу и иные системы здравоохранения (в том числе зарубежные центры с преобладанием антипсихотиков второго поколения) требует осторожности.

С учетом указанных ограничений результаты следует рассматривать как консервативные оценки частоты НР и масштабов нерациональной фармакотерапии. Вместе с тем они подчеркивают необходимость системного мониторинга безопасности лечения при ТРШ и демонстрируют потенциал метода глобальных триггеров как инструмента такого мониторинга. Проведение проспективных исследований с оценкой клинических исходов является логическим и обоснованным продолжением настоящей работы.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Данные исследования подтверждают, что пациенты с ТРШ представляют сложную клиническую группу, характеризующуюся высоким риском развития НР (48,8% случаев), множественными потенциальными лекарственными взаимодействиями (58,4%), низкой рациональностью назначений (15,6%) и субоптимальным использованием клозапина (31,6%). Применение адаптированной для психиатрической практики панели глобальных триггеров позволяет выявлять широкий спектр НР и потенциально клинически значимых лекарственных взаимодействий в условиях реальной клинической практики, однако эффективность данного подхода во многом зависит от полноты и качества заполнения медицинской документации. Установленная неоднородность прогностической ценности отдельных триггеров (от 2 до 100%) указывает на необходимость дальнейшей работы по уточнению их операциональных определений и функциональной роли (диагностические и оценочные триггеры), а также на перспективность последующей оптимизации психиатрической панели триггеров на основе показателей PPV и клинической значимости. Триггеры, продемонстрировавшие наибольшую прогностическую ценность (PPV 80–100%), такие как значимое увеличение

массы тела, снижение уровня лейкоцитов, гиперпролактинемия, назначение слабительных средств, выраженная седация, могут быть рекомендованы для приоритетного включения в систему активного мониторинга безопасности психофармакотерапии при ТРШ.

Учитывая ретроспективный дизайн исследования и зависимость регистрации НР от качества документации, полученные результаты следует рассматривать как предварительные. Тем не менее они подчеркивают актуальность проведения системного мониторинга безопасности и рациональности психофармакотерапии

при ТРШ и демонстрируют потенциал метода глобальных триггеров в качестве одного из инструментов такого мониторинга. В перспективе целесообразно проведение проспективных исследований с сопоставлением результатов, полученных с использованием метода глобальных триггеров и рутинных методов регистрации НР, а также с оценкой влияния выявленных НР и лекарственных взаимодействий на клинические исходы, что позволит обоснованно интегрировать элементы триггерного подхода в стандартизированные алгоритмы ведения пациентов с ТРШ.

Литература / References

- Correll CU, Arango C, Fagerlund B, et al. Identification and treatment of individuals with childhood-onset and early-onset schizophrenia. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2024;82:57–71. <https://doi.org/10.1016/j.euroneuro.2024.02.005>
- Nucifora FC, Woznica E, Lee BJ, et al. Treatment-resistant schizophrenia: Clinical, biological, and therapeutic perspectives. *Neurobiol Dis*. 2019;131:104257. <https://doi.org/10.1016/j.nbd.2018.08.016>
- Diniz E, Fonseca L, Rocha D, et al. Treatment resistance in schizophrenia: A meta-analysis of prevalence and correlates. *Braz J Psychiatry*. 2023;45(3):266–76. <https://doi.org/10.47626/1516-4446-2023-3126>
- Мосолов СН. Резистентность к психофармакотерапии и методы ее преодоления. *Психиатрия и психофармакотерапия*. 2002;4(4):132–6.
- Mosolov SN. Resistance to psychopharmacotherapy and methods of its overcoming. *Psychiatry and Psychopharmacotherapy*. 2002;4(4):132–6 (In Russ.). EDN: XEFKPR
- Ying J, Chew QH, McIntyre RS, Sim K. Treatment-resistant schizophrenia, clozapine resistance, genetic associations, and implications for precision psychiatry: A scoping review. *Genes (Basel)*. 2023;14(3):689. <https://doi.org/10.3390/genes14030689>
- Алифоренко АЕ, Хазанов ВА, Ларченко ВВ и др. Сравнительная эффективность и переносимость клозапина немедленного высвобождения (АЗАЛЕПТИН®) и клозапина пролонгированного высвобождения (Азалептин® ретард) у пациентов с шизофренией, резистентной к антипсихотической терапии. *Современная терапия психических расстройств*. 2025;(2):2–10.
- Aliforenko AE, Khazanov VA, Larchenko VV, et al. Comparative efficacy and tolerability of immediate-release clozapine (AZALEPTIN®) and extended release clozapine (Azaleptin® retard) in patients with schizophrenia resistant to antipsychotic therapy. *Current Therapy of Mental Disorders*. 2025;(2):2–10 (In Russ.). <https://doi.org/10.48612/psyph/tf4x-dnzt-934b>
- Tirupati S. Ultra-treatment-resistant schizophrenia and clozapine augmentation. *J Clin Psychopharmacol*. 2023;43(2):183–4. <https://doi.org/10.1097/JCP.0000000000001652>
- Correll CU, Howes OD. Treatment-resistant schizophrenia: Definition, predictors, and therapy options. *J Clin Psychiatry*. 2021;82(5):MY20096AH1C. <https://doi.org/10.4088/JCP.MY20096AH1C>
- Мосолов СН, Цукарзи ЕЕ, Оленева ЕВ, Алфимов ПВ. Современные методы преодоления терапевтической резистентности при шизофрении. В кн.: Мосолов СН, ред. Биологические методы терапии психических расстройств. *Доказательная медицина — клинической практике*. М.; 2012. С. 102–17.
- Mosolov SN, Tsukarzi EE, Oleneva EV, Alfimov PV. Modern methods of overcoming therapeutic resistance in schizophrenia. In: Mosolov SN, ed. *Biological methods of therapy of mental disorders. Evidence-based medicine — to clinical practice*. Moscow; 2012. P. 102–17 (In Russ.).
- Campana M, Falkai P, Siskind D, et al. Characteristics and definitions of ultra-treatment-resistant schizophrenia — A systematic review and meta-analysis. *Schizophr Res*. 2021;228:218–26. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2020.12.002>
- Булатова ДР, Малин ДИ. Аугментация клозапина другими антипсихотиками при резистентной шизофрении (анализ рандомизированных контролируемых исследований). *Современная терапия психических расстройств*. 2025;(4):28–37.
- Bulatova DR, Malin DI. Augmentation of clozapine with other antipsychotics in treatment-resistant schizophrenia (analysis of randomized controlled trials). *Current Therapy of Mental Disorders*. 2025;(4):28–37 (In Russ.). <https://doi.org/10.48612/psyph/mkbu-d67z-puxb>
- Галкин СА, Корнетова ЕГ, Меднова ИА и др. Распространенность и факторы риска синдрома удлиненного интервала QT у пациентов с шизофренией на фоне антипсихотической терапии. *Современная терапия психических расстройств*. 2024;(2):32–9.
- Galkin SA, Kornetova EG, Mednova IA, et al. Prevalence and risk factors for long QT interval syndrome in patients with schizophrenia during antipsychotic treatment. *Current Therapy of Mental Disorders*. 2024;(2):32–9 (In Russ.). EDN: GONEYM
- Correll CU, Agid O, Crespo-Facorro B, et al. A guideline and checklist for initiating and managing clozapine treatment in patients with treatment-resistant schizophrenia. *CNS Drugs*. 2022;36(7):659–79. <https://doi.org/10.1007/s40263-022-00932-2>
- Сиволап ЮП, Портнова АА. Клозапин: терапевтический потенциал и возможности снижения терапевтических рисков. *Современная терапия психических расстройств*. 2025;(4):55–60.
- Sivolap YuP, Portnova AA. Clozapine: Therapeutic potential and possibilities of reducing therapeutic risks. *Current Therapy of Mental Disorders*. 2025;(4):55–60 (In Russ.). <https://doi.org/10.48612/psyph/d8t8-1aak-2qv3>
- Patel P, Pandya AD, Patel K, et al. Global Trigger Tool: Proficient adverse drug reaction autodetection method in critical care patient units. *Indian J Crit Care Med*. 2020;24(3):172–8. <https://doi.org/10.5005/jp-journals-10071-23367>
- Головина ДА, Мозоль ЭА, Кирова АГ и др. Метод глобальных триггеров в психиатрии: национальная панель триггеров. *Международный Совет*. 2025;(5):48–59.
- Golovina DA, Mozol EA, Kirova AG, et al. The Global Trigger Tool in psychiatry: A national trigger panel. *Medical Council*. 2025;(5):48–59. <https://doi.org/10.21518/ms2025-176>
- Сычев ДА, Сосновский ЕЕ, Отделенов ВА. Индекс рациональности применения лекарственных средств как метод борьбы с полипрагмазией. *Клиническая фармакология и терапия*. 2016;25(3):79–82.
- Sychev DA, Sosnovskiy EE, Otdelenov VA. The index of rational drug use as a method to combat polypharmacy. *Clinical Pharmacology and Therapy*. 2016;25(3):79–82 (In Russ.). EDN: WVVTF
- Малин ДИ, Булатова ДР, Рывкин ПВ. Оценка рациональности психофармакотерапии у больных параноидной шизофренией на этапе стационарного лечения. *Современная терапия психических расстройств*. 2022;(2):27–32.
- Malin DI, Bulatova DR, Ryvkin PV. Evaluation of the psychopharmacotherapy rationality in inpatients with paranoid schizophrenia

- nia. *Current Therapy of Mental Disorders*. 2022;(2):27–32 (In Russ.). <https://doi.org/10.21265/PSYPH.2022.68.83.003>
19. Мосолов С.Н., Малин Д.И., Рывкин П.В., Сычев Д.А. Лекарственные взаимодействия препаратов, применяемых в психиатрической практике. *Современная терапия психических расстройств*. 2019;(51):2–35.
Mosolov SN, Malin DI, Ryvkin PV, Sychev DA. Drug interactions of medications used in psychiatric practice. *Current Therapy of Mental Disorders*. 2019;(51):2–35 (In Russ.).
<https://doi.org/10.21265/PSYPH.2019.50.40828>
20. Naranjo CA, Busto U, Sellers EM, et al. Difficulties in assessing adverse drug reactions in clinical trials. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 1982;6(4–6):651–7.
[https://doi.org/10.1016/S0278-5846\(82\)80162-0](https://doi.org/10.1016/S0278-5846(82)80162-0)
21. Rawlins MD, Thompson JW. Pathogenesis of adverse drug reactions. In: Davies DM, ed. *Textbook of adverse drug reactions*. Oxford: Oxford University Press; 1977.
22. Hartwig SC, Denger SD, Schneider PJ. Severity-indexed, incident report-based medication error-reporting program. *Am J Hosp Pharm*. 1991;48(12):2611–6. PMID: 1814201
23. Hallas J, Harvald B, Gram LF, et al. Drug related hospital admissions: The role of definitions and intensity of data collection, and the possibility of prevention. *J Intern Med*. 1990;228(2):83–90.
<https://doi.org/10.1111/j.1365-2796.1990.tb00199.x>
24. McAdam MKT, Baldessarini RJ, Murphy AL, Gardner DM. Second International Consensus Study of Antipsychotic Dosing (ICSAD-2). *J Psychopharmacol*. 2023;37(10):982–91.
<https://doi.org/10.1177/02698811231205688>
25. Howes OD, McCutcheon R, Agid O, et al. Treatment-resistant schizophrenia: Treatment Response and Resistance in Psychosis (TRRIP) Working Group consensus guidelines on diagnosis and terminology. *Am J Psychiatry*. 2017;174(3):216–29.
<https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2016.16050503>
26. Rothschild JM, Mann K, Keohane CA, et al. Medication safety in a psychiatric hospital. *Gen Hosp Psychiatry*. 2007;29(2):156–62.
<https://doi.org/10.1016/j.genhosppsych.2006.12.002>
27. Kuruvilla A, Kuruvilla K. Incidence of adverse reactions to commonly prescribed psychopharmacological agents during early phase of therapy. *Indian J Psychiatry*. 1995;37(3):113–8. PMID: PMC2971493
28. Hotha P, Jadav S, Trivedi H. Adverse drug reactions: A retrospective review of hospitalized psychiatric patients at tertiary care hospital. *Int J Basic Clin Pharmacol*. 2016;5(6):2051–60.
<https://doi.org/10.18203/2319-2003.ijbcp20163235>
29. Малин Д.И., Рывкин П.В. Интолерантность к антипсихотической терапии при лечении больных шизофренией: факторы риска, клинические проявления и терапевтические подходы. *Современная терапия психических расстройств*. 2022;(3):2–8.
Malin DI, Ryvkin PV. Intolerance to antipsychotic therapy in the treatment of patients with schizophrenia: risk factors, clinical manifestations, and therapeutic approaches. *Current Therapy of Mental Disorders*. 2022;(3):2–8 (In Russ.).
<https://doi.org/10.21265/PSYPH.2022.50.29.001>
30. Lingjærde O, Ahlfors UG, Bech P, et al. The UKU side effect rating scale. A new comprehensive rating scale for psychotropic drugs and a cross-sectional study of side effects in neuroleptic-treated patients. *Acta Psychiatr Scand Suppl*. 1987;334:1–100.
<https://doi.org/10.1111/j.1600-0447.1987.tb10566.x>
31. Waddell L, Taylor M. A new self-rating scale for detecting atypical or second-generation antipsychotic side effects. *J Psychopharmacol*. 2008;22(3):238–43.
<https://doi.org/10.1177/0269881108093582>
32. Haddad PM, Fleischacker WW, Peuskens J, et al. SMARTS (Systematic Monitoring of Adverse events Related to TreatmentS): Development of a pragmatic patient-completed checklist for monitoring antipsychotic treatment. *Ther Adv Psychopharmacol*. 2014;4(1):2–21.
<https://doi.org/10.1177/2045125313510195>
33. Hynes C, Keating D, McWilliams S, et al. Glasgow Antipsychotic Side-effects Scale for clozapine: Development and validation of a clozapine-specific side-effects scale. *Ther Adv Psychopharmacol*. 2020;10:2045125320957119.
<https://doi.org/10.1177/2045125320957119>
34. Hazell L, Shakir SAW. Under-reporting of adverse drug reactions: a systematic review. *Drug Saf*. 2006;29(5):385–96.
<https://doi.org/10.2165/00002018-200629050-00003>
35. Sajith SG, Sheng Fung DS, Chua HC, et al. The Mental Health Trigger Tool: Development and testing of a specialized trigger tool for mental health settings. *J Patient Saf*. 2021;17(4):e360–6.
<https://doi.org/10.1097/PTS.0000000000000606>
36. Okkenhaug A, Aakhus E, Giskeødegård GF, Landstad BJ, Deilkås ET. Mitigating risk in psychiatric hospital care for older adults by identifying adverse events with Global Trigger Tool for psychiatric patients. *Int J Risk Saf Med*. 2026;37(3):328–37.
<https://doi.org/10.1177/09246479251409028>
37. John AP, Ko EKF, Dominic A. Delayed initiation of clozapine continues to be a substantial clinical concern. *Can J Psychiatry*. 2018;63(8):526–31.
<https://doi.org/10.1177/0706743718772522>
38. Hatano M, Kamei H, Takeuchi I, et al. Long-term outcomes of delayed clozapine initiation in treatment-resistant schizophrenia: a multicenter retrospective cohort study. *BMC Psychiatry*. 2023;23:673.
<https://doi.org/10.1186/s12888-023-05176-y>

Дополнительная информация. Таблицы S1–S7 размещены на сайте журнала «Безопасность и риск фармакотерапии».

<https://doi.org/10.30895/2312-7821-2026-556-tabl>

Supplementary information. Tables S1–S7 are available on the website of *Safety and Risk of Pharmacotherapy*.

<https://doi.org/10.30895/2312-7821-2026-556-tabl>

Вклад авторов. Все авторы подтверждают соответствие своего авторства критериям ICMJE. Наибольший вклад распределен следующим образом: Сосин Д.Н. — концепция исследования, анализ и систематизация данных литературы, анализ первичных данных, написание текста рукописи; Мозоль Э.А. — статистическая обработка данных, написание текста рукописи; Головина Д.А. — написание текста рукописи, формулировка выводов; Оськин А.В., Тепаев А.Т., Кирова А.Г. — сбор и анализ первичных данных; Бурыгина Л.А. — концепция работы, формулировка выводов; Мосолов С.Н. — концепция работы, утверждение окончательной версии рукописи для публикации; Сычев Д.А. — 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. *Dmitriy N. Sosin* conceptualized the study, analyzed and systematized the literature data, analyzed the raw data, and drafted the manuscript. *Edward A. Mozol* performed statistical analysis drafted the manuscript. *Daria A. Golovina* drafted the manuscript and formulated the conclusions. *Andrey V. Oskin*, *Anatoly T. Tepaev*, and *Anastasia G. Kirova* collected and analyzed the raw data. *Larisa A. Burygina* conceptualized the study and formulated the conclusions. *Sergey N. Mosolov* conceptualized the study and approved the final version of the manuscript for publication. *Dmitry A. Sychev* approved the final version of the manuscript for publication.

Соответствие принципам этики. Проведение исследования одобрено Локальным этическим комитетом ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России (протокол заседания от 18.01.2021 № 1).

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

Ethics approval. The study was approved by the Local Ethics Committee of the Russian Medical Academy of Continuous Professional Education (meeting minutes No. 1 dated January 18, 2021).

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

ОБ АВТОРАХ / AUTHORS

Сосин Дмитрий Николаевич, канд. мед. наук, доцент / **Dmitriy N. Sosin**, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor

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

Мозоль Эдвард Александрович / **Edward A. Mozol**

ORCID: <https://orcid.org/0009-0005-1767-0101>

Головина Дарья Артемовна / **Daria A. Golovina**

ORCID: <https://orcid.org/0009-0008-5475-2757>

Оськин Андрей Владимирович / **Andrey V. Oskin**

ORCID: <https://orcid.org/0009-0006-7633-5685>

Тепяев Анатолий Тарасович / **Anatoly T. Tepaev**

ORCID: <https://orcid.org/0009-0000-9404-2233>

Кирова Анастасия Григорьевна / **Anastasia G. Kirova**

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

Бурьгина Лариса Андреевна, канд. мед. наук / **Larisa A. Burygina**, Cand. Sci. (Med.)

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4259-1262>

Мосолов Сергей Николаевич, д-р мед. наук, профессор / **Sergey N. Mosolov**, Dr. Sci. (Med.), Professor

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

Сычев Дмитрий Алексеевич, академик РАН, д-р мед. наук, профессор / **Dmitry A. Sychev**, Member of the Russian Academy of Sciences, Dr. Sci. (Med.), Professor

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

Поступила 30.01.2026

После доработки 01.04.2026

Принята к публикации 09.06.2026

Online first 07.07.2026

Received January 30, 2026

Revised April 1, 2026

Accepted June 9, 2026

Online first July 7, 2026

УДК 615.03:615.065

<https://doi.org/10.30895/2312-7821-2026-561>

Оригинальная статья | Original article



Качественная и количественная оценка фармакотерапии в условиях медицинской организации: пилотное исследование

Т.И. Колесник[✉], Л.А. Габбасова^{ID}, Е.П. Павликова^{ID}, Т.Н. Краснова^{ID}

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова», обособленное подразделение Медицинский научно-образовательный институт МГУ, Ломоносовский проспект, д. 27, корп. 10, Москва, 119234, Российская Федерация

✉ Колесник Тимофей Иванович lagabbasova@mc.msu.ru; timofeykolesnik@mail.ru

РЕЗЮМЕ

ВВЕДЕНИЕ. Валидированные инструменты оценки качества и безопасности фармакотерапии, широко используемые в научных и экспертных целях, доказали свою эффективность в контексте повышения качества лечения и оптимизации расходов. Однако их применение в рутинной клинической практике зачастую ограничено сложностью процедуры оценки и интерпретации результатов, отсутствием адаптации к национальным клиническим рекомендациям. В связи с этим актуальна разработка комплексного метода, основанного на качественной и количественной оценке соответствия фармакотерапии клиническим рекомендациям, критериям эффективности, рациональности и безопасности.

ЦЕЛЬ. Разработать и провести пилотное тестирование адаптированного инструмента — карты оценки фармакотерапии — для стандартизированной качественной и количественной оценки фармакотерапии.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ. Основой карты оценки фармакотерапии явилась форма № 313/у, утвержденная приказом Минздрава России от 22.10.2003 № 494. Для количественной оценки критериев в карту интегрированы дополнительные инструменты: модифицированный индекс рациональности применения лекарственных средств (Medication Appropriateness Index, MAI) и шкала GerontoNet. Оценку лекарственных взаимодействий проводили с применением базы данных Drug-Drug Interactions. Проведено пилотное тестирование карты на 80 историях болезни пациентов многопрофильного стационара.

РЕЗУЛЬТАТЫ. Карта оценки фармакотерапии содержит 8 критериев качественной и количественной оценки фармакотерапии, полученных путем сопоставления и интеграции критериев из международных валидированных шкал. Например, для объективизации критерия «наличие риска нежелательных реакций» применена шкала GerontoNet с пороговым значением ≥ 4 баллов. Пилотное тестирование подтвердило применимость большинства критериев. Среднее время оценки составило 90 мин (сокращалось по мере накопления опыта). Интегральная оценка показала, что в 19,2% случаев фармакотерапия соответствовала критериям рациональности (6–7 баллов), в 45,2% выявлено недостаточное соответствие (8–10 баллов), 35,6% — частичное соответствие (11–13 баллов), случаев полного несоответствия (14–16 баллов) не было.

ВЫВОДЫ. Разработанная карта оценки фармакотерапии представляет собой практический инструмент, сочетающий качественные и количественные метрики, основанные на международных стандартизированных методах. Инструмент позволяет получить количественный результат в баллах, а также структурированное заключение с рекомендациями по оптимизации терапии. Планируется дальнейшая проспективная валидация карты оценки фармакотерапии для подтверждения надежности и установления статистически обоснованных пороговых значений по каждому из критериев.

Ключевые слова: оценка качества фармакотерапии; безопасность фармакотерапии; нежелательные реакции; полипрагмазия; межлекарственное взаимодействие; гериатрия; клинические рекомендации; лекарственная терапия; карта оценки фармакотерапии; алгоритм оценки

Для цитирования: Колесник Т.И., Габбасова Л.А., Павликова Е.П., Краснова Т.Н. Качественная и количественная оценка фармакотерапии в условиях медицинской организации: пилотное исследование. *Безопасность и риск фармакотерапии*. 2026;14(3):320–330. <https://doi.org/10.30895/2312-7821-2026-561>

Финансирование. Исследование выполнено в рамках государственного задания МГУ имени М.В. Ломоносова.

Потенциальный конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Qualitative and Quantitative Assessment of Pharmacotherapy in a Medical Organization: A Pilot Study

Timofey I. Kolesnik[✉], Lyalya A. Gabbasova^{id}, Elena P. Pavlikova^{id}, Tatyana N. Krasnova^{id}

Lomonosov Moscow State University, Lomonosov Medical Research and Educational Institute,
27/10 Lomonosovsky Ave., Moscow 119234, Russian Federation

✉ Timofey I. Kolesnik lagabbasova@mc.msu.ru; timofeykolesnik@mail.ru

ABSTRACT

INTRODUCTION. Validated tools for assessing the quality and safety of pharmacotherapy, widely used for scientific and expert purposes, have proven effective in improving treatment quality and optimizing costs. However, their application in routine clinical practice is often limited by the complexity of the assessment procedure and interpretation of results, as well as the lack of adaptation to national clinical guidelines. Therefore, the development of a comprehensive method based on a qualitative and quantitative assessment of pharmacotherapy compliance with clinical guidelines and the criteria of efficacy, rationality, and safety remains relevant.

AIM. To develop and pilot-test an adapted tool, the Pharmacotherapy Assessment Card (the Card), for standardized qualitative and quantitative assessment of pharmacotherapy.

MATERIALS AND METHODS. The basis of the Card was Form No. 313/u, approved by Order No. 494 of the Ministry of Health of the Russian Federation dated October 22, 2003. For quantitative assessment of the criteria, additional tools were integrated into the Card: the modified Medication Appropriateness Index (MAI) and the GerontoNet scale. Evaluation of drug interactions was performed using the Drug-Drug Interactions database. Pilot testing of the Card was conducted using 80 medical records of patients in a multidisciplinary hospital.

RESULTS. The Pharmacotherapy Assessment Card includes 8 criteria for qualitative and quantitative assessment of pharmacotherapy, derived by comparing and integrating criteria from various international validated scales. For example, to objectively assess the criterion “risk of adverse drug reactions,” the GerontoNet scale was applied with a threshold value of ≥ 4 points. Pilot testing confirmed the applicability of most criteria. The mean assessment time was 90 minutes (decreasing with experience). The integral assessment showed that pharmacotherapy met the rationality criteria in 19.2% of cases (score 6–7), insufficient compliance with criteria was found in 45.2% (score 8–10), partial compliance with criteria in 35.6% (score 11–13), and there were no cases of complete non-compliance with criteria (score 14–16).

CONCLUSIONS. The developed Pharmacotherapy Assessment Card represents a practical tool that combines qualitative and quantitative metrics based on international standardized methods. The tool enables both a quantitative score-based result and a structured conclusion with recommendations for therapy optimization. Further prospective validation of the Pharmacotherapy Assessment Card is planned to confirm reliability and establish statistically justified threshold values for each criterion.

Keywords: pharmacotherapy quality; pharmacotherapy safety; adverse drug reactions; polypharmacy; drug interactions; geriatrics; clinical guidelines; medicinal therapy; Pharmacotherapy Assessment Card; assessment algorithm

For citation: Kolesnik T.I., Gabbasova L.A., Pavlikova E.P., Krasnova T.N. Qualitative and quantitative assessment of pharmacotherapy in a medical organization: A pilot study. *Safety and Risk of Pharmacotherapy*. 2026;14(3):320–330. <https://doi.org/10.30895/2312-7821-2026-561>

Funding. The study was conducted under the state assignment of Lomonosov Moscow State University.

Disclosure. The authors declare no conflicts of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Качество и безопасность фармакотерапии напрямую определяют клинические и экономические исходы лечения. Нерациональное назначение лекарственных препаратов (ЛП), полипрагмазия, нежелательные реакции (НР) и клинически значимые межлекарственные взаимодействия не только снижают эффективность терапии, но и увеличивают финансовое бремя системы здравоохранения [1, 2]. Особую сложность представляет ведение коморбидных пациентов, у которых необходимость политерапии вступает в противоречие с растущим риском ятрогенных осложнений.

В реальной клинической практике нередко встречаются случаи назначения ЛП не в соответствии с его инструкцией по медицинскому применению (off-label) [10, 11]. Поэтому выбор методологии оценки качества лекарственной терапии, в том числе персонифицированной, а также организация контроля качества фармакотерапии в медицинских организациях остаются крайне актуальными.

Для оценки рациональности лекарственной терапии были предложены стандартизированные инструменты: критерии Бирса [3], STOPP/START-критерии (Screening Tool of Older Persons' Prescriptions / Screening Tool to Alert to Right Treatment) [4], индекс рациональности применения лекарственных средств (Medication Appropriateness Index, MAI) [5], шкала GerontoNet) [6–9]. Однако их прямое использование в рутинной практике российских медицинских организаций зачастую невозможно, поскольку они не адаптированы к национальным клиническим рекомендациям. Некоторые из указанных инструментов сложны для применения в рутинной практике, не позволяют учитывать индивидуальные особенности пациента и факторы риска, а интерпретация их результатов затруднена. Применение этих инструментов сводится лишь к фиксации нерациональных назначений, при этом врач не получает практических рекомендаций по коррекции терапии. Кроме того,

они не интегрированы в официальный документооборот российского стационара.

Легитимным инструментом экспертизы является форма № 313/у «Карта экспертной оценки качества фармакотерапии, протокол консультации» (далее – форма № 313/у)¹. Однако ее применение существенно ограничено в связи с тем, что критерии оценки качества фармакотерапии имеют исключительно качественный, описательный характер, что приводит к высокой субъективности оценки и невозможности количественного мониторинга изменений во времени. Отсутствие балльной системы не позволяет стандартизировать процедуру экспертной оценки качества фармакотерапии и сформировать конкретные заключения и рекомендации на основе количественных данных для коррекции лекарственных назначений.

Таким образом, существует потребность в едином инструменте качественной и количественной оценки фармакотерапии, основой которого может стать форма № 313/у как официальный документ, принятый для обеспечения деятельности врачей – клинических фармакологов.

Цель работы – разработать и провести пилотное тестирование адаптированного инструмента – карты оценки фармакотерапии – для стандартизированной качественной и количественной оценки фармакотерапии.

Задачи:

1) актуализировать критерии оценки фармакотерапии на основе формы № 313/у в соответствии с текущими требованиями нормативного регулирования;

2) дополнить критерии оценки фармакотерапии валидированными количественными шкалами для разработки модифицированного инструмента «Карта оценки фармакотерапии» (далее – Карта);

3) разработать алгоритм, регламентирующий последовательность действий по заполнению Карты и интерпретации результатов, для обеспечения последовательной экспертизы

¹ Приказ Минздрава России от 22.10.2003 № 494 «О совершенствовании деятельности врачей – клинических фармакологов» (Прил. 4).

по ключевым аспектам фармакотерапии (далее – Алгоритм);

4) провести пилотное тестирование Карты для оценки ее применимости, выявления типовых проблем и предварительной установки эмпирических пороговых значений.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

За основу разрабатываемого инструмента оценки качества фармакотерапии была взята форма № 313/у (рисунки 51, размещен на сайте журнала²). Показатели, используемые в форме № 313/у, были пересмотрены и систематизированы с учетом актуальных клинических рекомендаций³, стандартов медицинской помощи⁴ и обязательного требования назначения ЛП в строгом соответствии с инструкцией по медицинскому применению ЛП (ИМП)⁵. Были уточнены неоднозначные трактовки, исключены дублирующие формулировки. Клинически значимые критерии, специфичные для российской практики, такие как «Мероприятия, проводимые по предупреждению прогнозируемых нежелательных реакций» и «Оценка эффективности проводимой фармакотерапии лечащим врачом», были сохранены.

Выбор и обоснование включения дополнительных шкал. Выбор шкал обоснован результатами анализа методов оценки фармакотерапии: усовершенствованный MAI (2012 г.) [12] является комплексным методом, применимым для проведения внутреннего аудита, а оценка по шкале GerontoNet наиболее точно стратифицирует риски развития НР [13]. Индекс MAI позволяет не только оценить уместность назначения ЛП по ключевым параметрам (наличие показаний, правильность выбора препарата, дозы, длительности терапии), но и провести стандартизованную балльную систему. Однако для полного и объективного анализа фармакотерапии MAI рекомендуется использовать в сочетании с другими методами⁶.

Шкала GerontoNet была использована для объективной оценки критерия «риск НР». Ее применение обосновано высокой чувствительностью и специфичностью в выявлении пациентов с повышенным ятрогенным риском,

что особенно актуально в условиях полипрагмазии. Подтверждением этому служат данные об экспоненциальном росте риска НР (до 25%) при одновременном применении 6 и более ЛП [14], а также высокая доля врачебных ошибок при назначении (до 14%), являющаяся одной из ведущих причин развития НР в стационаре [15, 16]. Актуальность шкалы обусловлена также распространенностью назначений вне зарегистрированных показаний (off-label), повышающих риски и требующих особого внимания при экспертизе. Оценка основана на легко извлекаемых из истории болезни клинико-анамнестических и лабораторных параметрах. Для практического использования по критерию «Риск развития НР» Карты была применена дихотомизация шкалы GerontoNet с пороговым значением ≥ 4 баллов, что соответствует переходу от низкого или относительно низкого риска к среднему/высокому. Выбор данного порога основан на данных, свидетельствующих о значимом возрастании вероятности НР при сумме баллов 4 и более [13].

Для оценки межлекарственных взаимодействий в рамках алгоритма применялась онлайн-база данных Drug–Drug Interactions с постоянным обновлением данных⁷.

Пилотное исследование. Для уточнения критериев оценки качества фармакотерапии проведено пилотное тестирование: ретроспективный анализ 80 историй болезни пациентов хирургического профиля многопрофильного стационара Университетской клиники Медицинского научно-образовательного института МГУ имени М.В. Ломоносова за период 2024–2025 гг. Исследование одобрено на заседании этического комитета Медицинского научно-образовательного института МГУ имени М.В. Ломоносова (протокол ЛЭК от 16.03.2026 № 03/26). Цель пилотного тестирования: оценка понятности, однозначности интерпретации критериев и технической выполнимости оценки по прототипу одним экспертом. Задачи: 1) оценить применимость и однозначность трактовки модифицированных критериев на реальных клинических данных; 2) выявить типовые сценарии нарушений для дальнейшего уточнения формулировок в Карте и последовательности

² <https://doi.org/10.30895/2312-7821-2026-561-tab1>

³ <https://cr.minzdrav.gov.ru/clin-rec>

⁴ Федеральный закон от 21.11.2011 № 323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации».

⁵ Федеральный закон от 12.04.2010 № 61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств».

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».

⁶ Сычев ДА. Полипрагмазия в клинической практике: проблема и решения. Учебное пособие. СПб.: ЦОП «Профессия»; 2016.

⁷ Drug Interaction Checker. https://www.drugs.com/drug_interactions.html

действий в Алгоритме; 3) зафиксировать время, необходимое эксперту на проведение оценки по одному случаю; 4) получить первичное распределение интегральных баллов для формирования гипотез о пороговых значениях.

Критерии включения: возраст ≥ 18 лет, профиль отделения — хирургическое, наличие полных данных по всем 8 критериям Карты, назначение двух и более ЛП за период госпитализации. Критерии невключения: отсутствие назначения лекарственной терапии, назначение одного ЛП.

Процедуру тестирования проводил один эксперт: врач — клинический фармаколог. В процессе работы: рассчитывалось время, затраченное на оценку одной истории болезни, как показатель практической применимости; учитывались неоднозначные трактовки в описании критериев; оценивались критерии, для оценки которых в истории болезни был неполный объем данных; выявлялись и устранялись практические сложности в заполнении Карты по Алгоритму.

Статистический анализ. В рамках пилотного исследования применяли описательный статистический анализ. Качественные данные представлены в виде абсолютных и относительных частот (n , %). Проверка нормальности распределения количественных переменных выполнена с помощью теста Шапиро–Уилка. Для всех анализируемых показателей распределение достоверно отличалось от нормального ($p < 0,05$). В связи с этим количественные данные представлены в виде медианы и межквартильного размаха [$Q1$; $Q3$], среднее значение и стандартное отклонение ($M \pm SD$) указаны как вспомогательные показатели.

Математические расчеты и статистическая обработка выполнены с использованием стандартного пакета офисных приложений. Корреляционный анализ, оценку надежности (межэкспертной и внутриэкспертной) и определение статистически обоснованных пороговых значений на данном этапе не проводили, они запланированы на следующий, проспективный этап валидации инструмента на независимой выборке.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Из 80 историй болезни для анализа были отобраны 73, соответствующие критериям включения. Не включены истории болезни пациентов, которым был назначен 1 ЛП ($n=4$) или не назначена лекарственная терапия ($n=3$).

Для оценки конвергентной валидности прототипа Карты по сравнению с MAI, согласно Алгоритму (табл. 1), рассчитали аналог суммарного балла MAI на основе шести прямых соответствий в Карте (критерии 1–5 и 8) с добавлением оценки лекарственных взаимодействий на основании онлайн-базы данных Drug-Drug Interactions. Клинически значимые лекарственные взаимодействия зарегистрированы в 44 (60,3% от общего числа пациентов) случаях. При отсутствии значимых негативных лекарственных взаимодействий добавляли 1 балл, при их наличии — 2 балла. Значения суммарного балла аналога MAI находились в диапазоне от 6 до 12, среднее составило $8,5 \pm 1,3$.

В результате проведенного анализа было установлено соответствие шести ключевых параметров разрабатываемой Карты вопросам MAI: 1) соответствие клиническим рекомендациям и другим руководящим документам; рациональность выбора режима терапии (по основному заболеванию) в соответствии с ИМП; 2) рациональность выбора комбинации лекарственных средств с учетом сопутствующих заболеваний/синдромов; 3) соответствие назначенного дозового режима ИМП; 4) соответствие назначенного курсового режима ИМП; 5) наличие риска НР. Это позволило адаптировать и интегрировать количественные шкалы MAI для балльной оценки по данным критериям. Два дополнительных клинически значимых критерия (7 и 8), сохраненные в оригинальной формулировке Карты, были формализованы путем присвоения им соответствующей градации в баллах (0–2) в соответствии с балльной шкалой MAI.

Отдельной методологической задачей была адаптация количественной оценки для критерия «риск развития НР». Для этого критерия разработана двухэтапная процедура: 1) стратификация риска по шкале GerontoNet; 2) перевод результата в баллы Карты: низкий риск (0–3 балла по GerontoNet) = 1 балл, средний/высокий риск (4–10 баллов) = 2 балла. В проанализированной выборке пациенты с оценкой по Карте ≥ 4 балла ($n=15$, 20,5%) имели средний балл по шкале GerontoNet $5,2 \pm 2,0$, тогда как в группе ≤ 3 ($n=58$, 79,5%) — $0,9 \pm 2,0$.

Соответствие исходных критериев (MAI) и модифицированных критериев (Карта) отражено на рисунке S2 (размещен на сайте журнала⁸), полный процесс конвергенции (сопоставления

⁸ <https://doi.org/10.30895/2312-7821-2026-561-tabl>



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

Рисунок 1. Этапы конвергенции и валидации критериев оценки фармакотерапии при разработке инструмента «Карта оценки фармакотерапии»

Figure 1. Stages of convergence and validation of pharmacotherapy assessment criteria during the development of the “Pharmacotherapy Assessment Card” tool

и интеграции) критериев оценки фармакотерапии — на *рисунке 1*. Полученные критерии обобщены в виде Карты (*рисунк 53*, размещен на сайте журнала⁹).

Алгоритм заполнения Карты и интерпретация результатов оценки

В соответствии с разделами Карты по каждому утвержденному критерию лекарственной терапии рейтинговое значение (балл) того или иного критерия выбирается экспертом в области медицины, используя алгоритм проведения балльной оценки фармакотерапии с учетом валидированной шкалы от 0 до 3 баллов. Совокупная балльная оценка по критериям качества фармакотерапии определяется и подсчитывается на основе шкалы оценки соответствия критериям. На основе анализа распределения совокупных баллов в пилотной выборке были предложены предварительные пороги для интерпретации итогового балла (*табл. 1*): 6–7 баллов — терапия соответствует критериям; 8–10 баллов — недостаточное соот-

ветствие критериям; 11–13 баллов — частичное соответствие критериям; 14–16 баллов — не соответствует критериям. Статистическое обоснование этих порогов (например, через связь с неблагоприятными исходами) является задачей следующего этапа исследования.

Итоговая оценка качества проводимой фармакотерапии сопровождается заключением с комментариями и рекомендациями по коррекции. Шкала ответов для подготовки заключения определена методом корреляции с балльной шкалой итоговой оценки Карты (*табл. 1*).

Пилотное тестирование Карты

Демографическая и клиническая характеристика пациентов. В итоговый анализ были включены данные 73 пациентов хирургического профиля, получавших два и более ЛП. Из них: 42,5% ($n=31$) составили мужчины, 57,5% ($n=42$) — женщины. Средний возраст пациентов $56,4 \pm 15,6$ года (медиана 61 год). Индекс массы тела (ИМТ) составил $26,9 \pm 5,8$ кг/м² ($n=70$), при этом избыточная масса тела (ИМТ 25,0–29,9) наблюдалась у 35,7% пациентов, ожирение

⁹ <https://doi.org/10.30895/2312-7821-2026-561-tabl>

Таблица 1. Алгоритм количественной оценки качества фармакотерапии

Table 1. Algorithm for the Quantitative Assessment of Pharmacotherapy Quality

Критерии оценки фармакотерапии <i>Pharmacotherapy assessment criteria</i>	Количественная оценка, баллы <i>Quantitative assessment, scores</i>
1. Соответствие клиническим рекомендациям и другим руководящим документам <i>1. Compliance with clinical guidelines and other guidance documents</i>	Применение ЛП регламентировано клиническими рекомендациями с уровнем доказательности не ниже IIa — 1 балл. Применение ЛП регламентировано клиническими рекомендациями с уровнем доказательности IIb — 2 балла. Если применение ЛП не регламентировано / не рекомендовано клиническими рекомендациями — 3 балла <i>Use of the medication is regulated by clinical guidelines with a level of evidence not lower than IIa: 1 point.</i> <i>Use of the medication is regulated by clinical guidelines with a level of evidence IIb: 2 points.</i> <i>If the use of the medication is not regulated or not recommended by clinical guidelines: 3 points</i>
2. Рациональность выбора режима терапии (по основному заболеванию) в соответствии с ИМП <i>2. Rationality of choosing the therapy regimen (for the underlying disease) in accordance with the prescribing information</i>	Если показание есть в ИМП — 1 балл. Если формулировка «Показания» в ИМП допускает различные трактовки — 2 балла. Если показаний нет в ИМП — 3 балла <i>If the indication is present in the prescribing information: 1 point.</i> <i>If the wording of "Indications" in the prescribing information allows for different interpretations: 2 points.</i> <i>If there is no indication in the prescribing information: 3 points</i>
3. Рациональность выбора комбинации ЛП (с учетом сопутствующих заболеваний/синдромов) <i>3. Rationality of choosing the medication combination (considering concomitant diseases/syndromes)</i>	Сопутствующие заболевания/синдромы не являются противопоказаниями для использования ЛП — 1 балл. Сопутствующие заболевания/синдромы являются противопоказаниями — 2 балла <i>Concomitant diseases/syndromes are not contraindications to the use of the medication: 1 point.</i> <i>Concomitant diseases/syndromes are contraindications: 2 points</i>
4. Соответствие назначенного дозового режима ИМП <i>4. Compliance of the prescribed dosing regimen with the prescribing information</i>	Режим дозирования соответствует ИМП — 1 балл. Режим дозирования не соответствует ИМП — 2 балла <i>The dosing regimen complies with the prescribing information: 1 point.</i> <i>The dosing regimen does not comply with the prescribing information: 2 points</i>
5. Соответствие назначенного курсового режима ИМП <i>5. Compliance of the prescribed course regimen with the prescribing information</i>	Длительность применения ЛП соответствует ИМП — 0 баллов. Длительность применения ЛП не соответствует ИМП — 1 балл <i>The duration of medication use complies with the prescribing information: 0 points.</i> <i>The duration of medication use does not comply with the prescribing information: 1 point</i>
6. Наличие риска нежелательных реакций <i>6. Presence of risk of adverse drug reactions</i>	Низкий риск нежелательных реакций — 1 балл. Средний/высокий риск нежелательных реакций — 2 балла <i>Low risk of adverse drug reactions: 1 point.</i> <i>Moderate/high risk of adverse drug reactions: 2 points</i>
7. Меры, проводимые по предупреждению прогнозируемых нежелательных реакций <i>7. Measures taken to prevent foreseeable adverse drug reactions</i>	Проводятся мероприятия для снижения риска нежелательных реакций: да — 1 балл, нет — 2 балла <i>Measures to reduce the risk of adverse drug reactions are taken: yes: 1 point; no: 2 points</i>
8. Оценка эффективности проводимой фармакотерапии лечащим врачом (клиническая эффективность, сроки проведения необходимого комплекса диагностических и лабораторных исследований) <i>8. Assessment of the effectiveness of ongoing pharmacotherapy by the attending physician (clinical effectiveness, timing of the necessary diagnostic and laboratory tests)</i>	Проводится оценка врачом / заведующим отделением: да — 0 баллов, нет — 1 балл <i>Assessment is performed by the attending physician / head of department: yes: 0 points; no: 1 point</i>
Оценка качества фармакотерапии <i>Pharmacotherapy quality assessment</i>	Заключение. Проводимая фармакотерапия <i>Conclusion. Ongoing pharmacotherapy</i>
1. 6–7 баллов: соответствие критериям <i>1. 6–7 points: compliance with criteria</i>	1. Коррекции не требует <i>1. No correction required</i>
2. 8–10 баллов: недостаточное соответствие критериям <i>2. 8–10 points: insufficient compliance with criteria</i>	2. Требуется частичная коррекция <i>2. Partial correction required</i>
3. 11–13 баллов: частичное соответствие критериям <i>3. 11–13 points: partial compliance with criteria</i>	3. Требуется коррекция <i>3. Correction required</i>
4. 14–16 баллов: несоответствие критериям <i>4. 14–16 points: non-compliance with criteria</i>	4. Требуется изменение схемы лечения <i>4. Treatment regimen change required</i>

Таблица составлена авторами / The table was prepared by the authors

Примечание. ИМП — инструкция по медицинскому применению препарата; ЛП — лекарственный препарат.

различных степеней — у 22,9%. Количество одновременно назначенных ЛП колебалось от 2 до 12, в среднем $4,9 \pm 2,2$ (медиана 5). Демографические и клинические параметры представлены в таблице 2.

Оценка соответствия фармакотерапии критериям Карты. Среднее время проведения оценки составило 90 мин (по мере накопления опыта оценки сокращалось на 30–45 мин). Полное соответствие клиническим рекомендациям и другим руководящим документам (критерий 1) отмечено лишь у 9,6% пациентов, частичное соответствие — у 60,3%, полное несоответствие — у 30,1%. Рациональность выбора режима терапии (по основному заболеванию) на основе информации ИМП (критерий 2) полно-

стью соблюдалась в 26,0% случаев, частично — в 60,3%, отсутствовала — в 13,7%. Наибольшее соответствие выявлено для критерия 4 (соответствие дозового режима) и 8 (оценка эффективности проводимой фармакотерапии лечащим врачом) — доля несоответствий составила 12,3 и 4,1% соответственно. В то же время наличие риска НР (критерий 6) зафиксировано в 31,5% случаев, а отсутствие мероприятий по его профилактике (критерий 7) — в 17,8%. Наиболее частыми факторами риска были полипрагмазия (≥ 5 ЛП) — 54,8% и наличие четырех и более хронических заболеваний (26,0%).

Интегральный показатель рациональности фармакотерапии, рассчитанный как сумма баллов по всем восьми критериям, варьировал от 6 до 13, составляя в среднем $9,4 \pm 1,9$ (медиана 9). Распределение по категориям соответствия критериям Карты в результате экспертной оценки было следующим: 19,2% случаев — соответствие критериям (6–7 баллов), 45,2% — недостаточное соответствие (8–10 баллов), 35,6% — частичное соответствие (11–13 баллов), 0% — несоответствие (14–16 баллов).

ОБСУЖДЕНИЕ

В работе представлена адаптация комбинированного инструмента для оценки фармакотерапии на основе имеющейся формы № 313/у. Принципиальное методологическое отличие Карты от исходной формы № 313/у заключается в интеграции количественных метрик, что снижает субъективность оценки и позволяет перейти к мониторингу динамики.

Анализ протокола обратной связи эксперта при проведении пилотного тестирования выявил следующие ключевые аспекты, определившие необходимость модификации алгоритма использования прототипа:

1) в 100% историй болезни было достаточно информации для оценки фармакотерапии по критериям 1–6 и 8;

2) критерий 7 («мероприятия по предупреждению НР») вызвал наибольшие затруднения, поскольку в 12 (15%) случаях данные были неполными. Эксперт указал на субъективность трактовки. В алгоритм оценки добавлен чек-лист примеров мероприятий (назначение гастропротекторов, мониторинг креатинина/электролитов).

Выявленные сложности при заполнении Карты, особенно по критерию 7, напрямую указывают на разрыв между намерением врача (профилактика НР) и фиксацией им соответствующих действий в документации, а также на риски

Таблица 2. Демографическая и клиническая характеристика пациентов ($n=73$)

Table 2. Demographic and clinical characteristics of the study patients ($n=73$)

Параметр / <i>Parameter</i>	Значение / <i>Value</i>
Возраст, лет / <i>Age, years</i>	
– Среднее / <i>Mean</i> ($M \pm SD$)	$56,4 \pm 15,6$
– Медиана / <i>Median</i> [Q1; Q3]	61 [45; 68,5]
– Минимум–максимум / <i>Minimum–maximum</i>	21–83
Пол / <i>Sex, n (%)</i>	
– Мужчины / <i>Male</i>	31 (42,5%)
– Женщины / <i>Female</i>	42 (57,5%)
Индекс массы тела (ИМТ), $\text{кг}/\text{м}^2$ / <i>Body mass index (BMI), kg/m^2</i>	
– Среднее / <i>Mean</i> ($M \pm SD$)	$26,9 \pm 5,8$
– Медиана / <i>Median</i> [Q1; Q3]	26,1 [23,6; 29,3]
Распределение по категориям ИМТ / <i>Distribution by BMI category, n (%)</i>	
– Дефицит массы тела / <i>Underweight</i> ($<18,5$)	2 (2,9)
– Нормальная масса тела / <i>Normal weight</i> (18,5–24,9)	27 (38,6)
– Избыточная масса тела / <i>Overweight</i> (25,0–29,9)	25 (35,7)
– Ожирение 1 ст. / <i>Obesity class 1</i> (30,0–34,9)	11 (15,7)
– Ожирение 2 ст. / <i>Obesity class 2</i> (35,0–39,9)	3 (4,3)
– Ожирение 3 ст. / <i>Obesity class 3</i> (≥ 40)	2 (2,9)
Количество одновременно назначенных лекарственных препаратов / <i>Number of concurrently prescribed medications</i>	
– Среднее / <i>Mean</i> ($M \pm SD$)	$4,9 \pm 2,2$
– Медиана / <i>Median</i> [Q1; Q3]	5 [3; 6]
– Диапазон / <i>Range</i>	2–12

Таблица составлена авторами / The table was prepared by the authors

неоднозначной субъективной оценки данных по данному критерию. Для этих целей может быть предложен чек-лист примеров последовательных действий по экспертной оценке фармакотерапии согласно критерию. Внесенные уточнения направлены на снижение субъективности оценок. Сокращение времени оценки к концу работы (на 30–45 мин относительно начального среднего времени 90 мин) указывает на эффект обучения (кривую обучения) и позволяет предполагать, что инструмент может быть интегрирован в рутинный аудит без чрезмерной нагрузки на эксперта.

Ключевым преимуществом использования Карты взамен формы № 313/у является получение структурированного заключения, которое не только констатирует отклонения, но и позволяет определить их причину (несоответствие клинических рекомендаций, ИМП, высокий ятрогенный риск), что облегчает формирование конкретных рекомендаций по оптимизации фармакотерапии для лечащего врача.

Ограничения исследования

Дизайн работы — пилотный, ретроспективный. Для анализа взята выборка пациентов только одного профиля (хирургического), что следует учитывать при интерпретации результатов. Оценку проводил один эксперт, что не позволяет рассчитать межэкспертную надежность (планируется на следующем этапе). Среднее время оценки составляет 90 мин, этот параметр требует оптимизации. В исследовании не представлены оценка прогностической валидности (связи балла с реальными нежелательными реакциями или длительностью госпитализации), а также статистически обоснованные пороговые значения (эмпирические).

Корреляционный анализ, оценка надежности (межэкспертной и внутриэкспертной) и определение статистически обоснованных пороговых значений запланированы на следующий, проспективный этап валидации инструмента на независимой выборке.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В результате исследования разработан адаптированный инструмент оценки качества фармакотерапии — «Карта оценки фармакотерапии» путем конвергенции критериев фор-

мы № 313/у с количественными шкалами валидированных международных методов (MAI, GerontoNet), что обеспечивает правовую преемственность и соответствие принципам доказательной медицины.

Сопряженный с Картой алгоритм заполнения и интерпретации полученных результатов позволяет проводить стандартизированную, комплексную оценку фармакотерапии по ключевым аспектам: соответствие клиническим рекомендациям и инструкциям по применению, рациональность режима дозирования, а также безопасность с учетом риска НР и клинически значимых межлекарственных взаимодействий.

Основным преимуществом разработанного инструмента является его практико-ориентированный дизайн, объединяющий два компонента: 1) объективный, количественно измеримый результат в виде интегрального балла и 2) структурированное экспертно-аналитическое заключение с персонализированными рекомендациями по коррекции выявленных отклонений. Карта может применяться клиническим фармакологом в стационаре в целях сопровождения клинического процесса и экспертной оценки качества фармакотерапии, особенно у старших возрастных групп пациентов с полипрагмазией и коморбидными состояниями, а также для контроля качества персонализированной лекарственной терапии. Еще одной областью применения Карты может быть контроль качества фармакотерапии в медицинских организациях при внутреннем аудите качества оказания медицинской помощи и внешнем аудите контрольно-надзорными органами.

В ходе пилотного тестирования на выборке хирургических пациентов ($n=73$) установлено, что предлагаемый инструмент позволяет выявлять типовые нарушения (наиболее частыми из которых являются неполное соответствие КР (60,3%) и риск НР (31,5%)), а также обладает практической применимостью при условии доработки чек-листа по Критерию 7 «Мероприятия по предупреждению НР» (чек-лист примеров мероприятий).

В рамках последующих этапов работы планируется дальнейшее тестирование и валидация инструмента, при этом в исследование будут включены пациенты как хирургического, так и терапевтического профиля.

Литература / References

1. Wang J, Shen JY, Yu F, et al. Medications associated with geriatric syndromes (MAGS) and hospitalization risk in home health care patients. *J Am Med Dir Assoc.* 2022;23(10):1627–33.e3. <https://doi.org/10.1016/j.jamda.2022.03.012>
2. Трошина ЕА, Барышева ВО, Умархаджиева ЗР. Полипрагмазия и основы персонализированного подбора рациональной фармакотерапии у пожилых пациентов с ожирением и сахарным диабетом 2 типа. *Ожирение и метаболизм.* 2023;20(4):275–82. Troshina EA, Barysheva VO, Umarhadzhieva ZR. Polypragmasy and the basics of personalized rational pharmacotherapy selection in older patients with obesity and type 2 diabetes mellitus. *Obesity and Metabolism.* 2023;20(4):275–82 (In Russ.). <https://doi.org/10.14341/ommet12987>
3. 2023 American Geriatrics Society Beers Criteria® Update Expert Panel. American Geriatrics Society 2023 updated AGS Beers Criteria® for potentially inappropriate medication use in older adults. *J Am Geriatr Soc.* 2023;71(7):2052–81. <https://doi.org/10.1111/jgs.183724>
4. O'Mahony D, Cherubini A, Guiteras AR, et al. STOPP/START criteria for potentially inappropriate prescribing in older people: Version 3. *Eur Geriatr Med.* 2023;14(4):625–32. <https://doi.org/10.1007/s41999-023-00777-y>
5. Rumore MM, Vaidean G. Development of a risk assessment tool for falls prevention in hospital inpatients based on the medication appropriateness index (MAI) and modified Beer's criteria. *Innov Pharm.* 2012;3(1):73. <https://doi.org/10.24926/iip.v3i1.256>
6. Onder G, Petrovic M, Tangiisuran B, et al. Development and validation of a score to assess risk of adverse drug reactions among in-hospital patients 65 years or older: The GerontoNet ADR risk score. *Arch Intern Med.* 2010;170(13):1142–8. <https://doi.org/10.1001/archinternmed.2010.153>
7. Сычев ДА, Черняева МС, Рожкова МА, Воробьева АЕ. Потенциально не рекомендованные лекарственные средства для применения у пациентов пожилого возраста: критерии Бирса (рекомендации Американского гериатрического общества 2023 г.). *Безопасность и риск фармакотерапии.* 2024;12(3):253–67. Sychev DA, Chernyaeva MS, Rozhkova MA, Vorobyova AE. Potentially inappropriate medications for use in older adults: Beers Criteria (2023 American Geriatrics Society Guidelines). *Safety and Risk of Pharmacotherapy.* 2024;12(3):253–67 (In Russ.). <https://doi.org/10.30895/2312-7821-2024-420>
8. Черняева МС, Рожкова МА, Казакова МВ и др. Опыт использования критериев Бирса в клинической практике (по данным отечественной литературы). *ФАРМАКОЭКОНОМИКА. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология.* 2024;17(3):384–95. Chernyaeva MS, Rozhkova MA, Kazakova MV, et al. Experience of using Beers criteria in clinical practice (according to domestic literature). *FARMAKOEKONOMIKA. Modern Pharmacoeconomics and Pharmacoepidemiology.* 2024;17(3):384–95 (In Russ.). <https://doi.org/10.17749/2070-4909/farmakoeconomika.2024.262>
9. Лукина ЮВ, Кутишенко НП, Марцевич СЮ, Драпкина ОМ. Проблемные вопросы и разработка классификаций основных параметров качества и приверженности фармакотерапии. Часть III: качество лекарственной терапии. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика.* 2024;23(12):4268. Lukina YuV, Kutishenko NP, Martsevich SYu, Drapkina OM. Issues of concern and development of classifications of the main parameters of therapy quality and compliance. Part III: Quality of pharmacotherapy. *Cardiovascular Therapy and Prevention.* 2024;23(12):4268 (In Russ.). <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2024-4268>
10. Цыганкова ОВ, Батлук ТИ, Латынцева ЛД и др. Юридические и медицинские аспекты назначения лекарственных средств вне инструкции. Точка зрения. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии.* 2019;15(1):130–4. Tsygankova OV, Batluk TI, Latyntseva LD, et al. Legal and medical aspects of off-label medication use. Point of view. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology.* 2019;15(1):130–4 (In Russ.). <https://doi.org/10.20996/1819-6446-2019-15-1-130-134>
11. Навасардян АР, Марцевич СЮ, Габай ПГ. Назначение лекарственных препаратов не в соответствии с официальной инструкцией по медицинскому применению (off-label), клинические рекомендации, стандарты оказания медицинской помощи и правовое регулирование в Российской Федерации. Часть 2. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии.* 2021;17(2):286–93. Navasardyan AR, Martsevich SYu, Gabay PG. Prescribing drugs not in accordance with the official instructions for medical use (off-label), clinical guidelines, standards of medical care and legal regulation in the Russian Federation. Part 2. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology.* 2021;17(2):286–93 (In Russ.). <https://doi.org/10.20996/1819-6446-2021-04-01>
12. Somers A, Mallet L, van der Cammen T, et al. Applicability of an adapted medication appropriateness index for detection of drug-related problems in geriatric inpatients. *Am J Geriatr Pharmacother.* 2012;10(2):101–9. <https://doi.org/10.1016/j.amjopharm.2012.01.003>
13. Колесник ТИ, Габбасова ЛА, Павликова ЕП. Методы оценки качества фармакотерапии как инструменты повышения эффективности и безопасности лечебного процесса. *Качественная клиническая практика.* 2025;(3):97–105. Kolesnik TI, Gabbasova LA, Pavlikova EP. Methods for assessing the quality of pharmacotherapy as tools for improving the effectiveness and safety of treatment interventions. *Good Clinical Practice.* 2025;(3):97–105 (In Russ.). <https://doi.org/10.37489/2588-0519-2025-3-97-105>
14. Walckiers D, Van der Heyden J, Tafforeau J. Factors associated with excessive polypharmacy in older people. *Arch Public Health.* 2015;73:50. <https://doi.org/10.1186/s13690-015-0095-7>
15. Garfield S, Reynolds M, Dermont L, Franklin BD. Measuring the severity of prescribing errors: A systematic review. *Drug Saf.* 2013;36(12):1151–7. <https://doi.org/10.1007/s40264-013-0092-0>
16. Mahomedradja RF, Schinkel M, Sigaloff KCE, et al. Factors influencing in-hospital prescribing errors: A systematic review. *Br J Clin Pharmacol.* 2023;89(6):1724–35. <https://doi.org/10.1111/bcp.15694>

Дополнительная информация. Рисунки S1–S3 размещены на сайте журнала «Безопасность и риск фармакотерапии».

<https://doi.org/10.30895/2312-7821-2026-561-tabl>

Supplementary information. Figures S1–S3 are available on the website of *Safety and Risk of Pharmacotherapy*.

<https://doi.org/10.30895/2312-7821-2026-561-tabl>

Вклад авторов. Все авторы подтверждают соответствие своего авторства критериям ICMJE. Наибольший вклад распределен следующим образом: Колесник Т.И. — концепция исследования, написание текста рукописи, формулировка выводов; Габбасова Л.А. — сбор и анализ данных литературы, написание раздела «Введение», доработка текста рукописи, утверждение окончательного варианта рукописи

Author contributions. All authors confirm that they meet the ICMJE criteria for authorship. The most significant contributions were as follows. Timofey I. Kolesnik conceptualized the study, drafted the manuscript, and formulated the conclusions. Lyalya A. Gabbasova collected and analyzed literature data, wrote the “Introduction” section, revised the manuscript, and approved the final version of the manuscript for publication. Elena P. Pavlikova

для публикации; *Павликова Е.П., Краснова Т.Н.* — сбор и анализ данных литературы, участие в формулировке выводов, доработка текста рукописи.

Соответствие принципам этики. Исследование одобрено на заседании этического комитета Медицинского научно-образовательного института МГУ имени М.В. Ломоносова (протокол ЛЭК от 16.03.2026 № 03/26).

Использование генеративного искусственного интеллекта. Авторы заявляют, что при подготовке рукописи использовали генеративный ИИ в соответствии с политикой журнала в отношении ИИ.

and *Tatyana N. Krasnova* collected and analyzed literature data, participated in formulating the conclusions, and revised the manuscript.

Ethics approval. The study was approved at a meeting of the Ethics Committee of the Lomonosov Medical Research and Educational Institute, Lomonosov Moscow State University (Local Ethics Committee Protocol No. 03/26 dated March 16, 2026).

Use of generative artificial intelligence. The authors declare that they used generative AI during the preparation of this manuscript in compliance with the journal's policy on AI.

ОБ АВТОРАХ / AUTHORS

Колесник Тимофей Иванович / Timofey I. Kolesnik

ORCID: <https://orcid.org/0009-0005-2964-754X>

Габбасова Ляля Адыгамовна, д-р мед. наук / Lyalya A. Gabbasova, Dr. Sci. (Med.)

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2564-8754>

Павликова Елена Петровна, д-р мед. наук / Elena P. Pavlikova, Dr. Sci. (Med.)

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7693-5281>

Краснова Татьяна Николаевна, канд. мед. наук / Tatyana N. Krasnova, Cand. Sci. (Med.)

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6175-1076>

Поступила 06.03.2026

После доработки 05.06.2026

Принята к публикации 09.06.2026

Online first 30.07.2026

Received March 6, 2026

Revised June 5, 2026

Accepted June 9, 2026

Online first July 30, 2026

УДК 615.038:615.065:616.419-06

<https://doi.org/10.30895/2312-7821-2026-14-3-331-345>

Обзор | Review



Луспатерцепт при миелодиспластическом синдроме: обзор данных об эффективности и профиле безопасности

О.С. Левченкова^{1,✉}, В.Е. Новиков¹, В.В. Воробьева², Л.П. Жаркова¹

¹ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Смоленский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, ул. Крупской, д. 28, г. Смоленск, 214019, Российская Федерация

² Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Санкт-Петербургский государственный университет», Университетская наб., д. 7/9, Санкт-Петербург, 199034, Российская Федерация

✉ Левченкова Ольга Сергеевна farmfpk@smolgmu.ru; levchenkova-o@yandex.ru

РЕЗЮМЕ

ВВЕДЕНИЕ. Трансфузионно-зависимая анемия при миелодиспластическом синдроме сопровождается тяжелыми осложнениями и снижением выживаемости, при этом до 70% пациентов рефрактерны к стандартной терапии эритропоез-стимулирующими препаратами. Регистрация луспатерцепта, ингибитора сигнального пути TGF- β , определила новый подход в патогенетическом лечении анемии, однако накопление данных реальной практики требует критического осмысления специфических отсроченных рисков препарата и уточнения алгоритмов стратификации пациентов.

ЦЕЛЬ. Анализ клинических и пострегистрационных данных об эффективности, безопасности и рисках применения луспатерцепта при миелодиспластическом синдроме для уточнения клинических подходов к терапии и профиля безопасности препарата.

ОБСУЖДЕНИЕ. Анализ данных рандомизированных контролируемых исследований (MEDALIST, COMMANDS) и реальной клинической практики подтверждает значимое снижение трансфузионной зависимости и улучшение гемоглобинового ответа на фоне терапии луспатерцептом у пациентов при миелодиспластическом синдроме низкого риска, особенно при наличии кольцевых сидеробластов, мутации в гене *SF3B1* и уровне эритропоэтина <500 мМЕ/мл. В то же время у пациентов без кольцевых сидеробластов эритропоез-стимулирующие препараты сохраняют статус препаратов первой линии, а рутинное назначение луспатерцепта в качестве стартовой терапии для всех пациентов преждевременно из-за недостаточности данных о долгосрочных клинических преимуществах. Профиль безопасности препарата определяет необходимость постоянного мониторинга нежелательных явлений: наряду с частыми осложнениями (усталость, артериальная гипертензия, боли в костях) особое внимание следует уделять рискам нефротоксичности, отсроченного ремоделирования костной, хрящевой, мышечной тканей, а также теоретическому онкологическому риску, обусловленному двойственной ролью сигнального пути TGF- β в канцерогенезе. Перспективным направлением преодоления резистентности и неполного ответа на монотерапию является комбинация луспатерцепта с эпозтином альфа, усиливающая гематологический ответ.

ВЫВОДЫ. Луспатерцепт представляет собой эффективный и патогенетически обоснованный вариант терапии анемии для пациентов при миелодиспластическом синдроме с кольцевыми сидеробластами. Однако его применение требует строгой стратификации пациентов на основе молекулярно-генетических биомаркеров (наличие кольцевых сидеробластов, мутации в гене *SF3B1*) и уровня эндогенного эритропоэтина. Формирование алгоритмов мониторинга специфических нежелательных явлений (нефротоксичность, изменения костно-хрящевой ткани) и обоснование стратегий комбинированной терапии с эритропоез-стимулирующими препаратами позволят усилить гематологический ответ и контролировать отсроченные риски фармакотерапии в рамках рационального использования препарата.

© Левченкова О.С., Новиков В.Е., Воробьева В.В., Жаркова Л.П., 2026
Издатель ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России

Ключевые слова: луспатерцепт; миелодиспластический синдром; трансфузионно-зависимая анемия; эритропоэз-стимулирующие препараты; трансформирующий фактор роста бета; ингибиторы TGF- β ; безопасность лекарственных средств; нарративный обзор

Для цитирования: Левченкова О.С., Новиков В.Е., Воробьева В.В., Жаркова Л.П. Луспатерцепт при миелодиспластическом синдроме: обзор данных об эффективности и профиле безопасности. *Безопасность и риск фармакотерапии*. 2026;14(3):331–345. <https://doi.org/10.30895/2312-7821-2026-14-3-331-345>

Финансирование. Работа выполнена без спонсорской поддержки.

Потенциальный конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Luspatercept in Myelodysplastic Syndrome: A Review of Efficacy and Safety Data

Olga S. Levchenkova¹, Vasiliy E. Novikov¹, Viktoriya V. Vorobieva², Lyudmila P. Zharkova¹

¹ Smolensk State Medical University,
28 Krupskaya St., Smolensk 214019, Russian Federation

² Saint-Petersburg State University,
7/9 Universitetskaya Emb., St. Petersburg 199034, Russian Federation

✉ Olga S. Levchenkova farmfpk@smolgmu.ru; levchenkova-o@yandex.ru

ABSTRACT

INTRODUCTION. Transfusion-dependent anemia in myelodysplastic syndrome (MDS) is associated with severe complications and reduced survival, with up to 70% of patients being refractory to standard therapy with erythropoiesis-stimulating agents (ESAs). The approval of luspatercept, an inhibitor of the TGF- β signaling pathway, has introduced a novel approach to the pathogenesis-based treatment of anemia; however, accumulating real-world data necessitate a critical evaluation of the drug's specific delayed risks and refinement of patient stratification algorithms.

AIM. To analyze clinical and postmarketing data on the efficacy, safety, and risks of luspatercept in MDS to refine clinical approaches to therapy and the safety profile of luspatercept.

DISCUSSION. Analysis of data from randomized controlled trials (MEDALIST, COMMANDS) and real-world clinical practice confirms a significant reduction in transfusion dependence and improvement in hemoglobin response during luspatercept therapy in patients with lower-risk MDS, particularly in the presence of ring sideroblasts, *SF3B1* mutations, and an erythropoietin level <500 mIU/mL. At the same time, ESAs remain the first-line agents in patients without ring sideroblasts, and the routine use of luspatercept as initial therapy for all patients is premature due to insufficient data on long-term clinical benefits. The drug's safety profile necessitates continuous monitoring of adverse events: in addition to frequent complications (fatigue, arterial hypertension, and bone pain), special attention should be paid to the risks of nephrotoxicity, delayed remodeling of bone, cartilage, and muscle tissues, as well as the theoretical oncological risk arising from the dual role of the TGF- β signaling pathway in carcinogenesis. A promising direction for overcoming resistance to and incomplete response to monotherapy is the combination of luspatercept with epoetin alfa, which enhances hematologic response.

CONCLUSIONS. Luspatercept is an effective and pathogenetically substantiated therapeutic option for anemia in patients with myelodysplastic syndrome with ring sideroblasts. However, its use requires strict patient stratification based on molecular genetic biomarkers (the presence of ring sideroblasts, *SF3B1* mutations) and endogenous erythropoietin levels. The development of monitoring algorithms for luspatercept-specific adverse events (nephrotoxicity, changes in bone and cartilage tissue) and the justification of combination therapy strategies with ESAs will enhance the hematologic response and control the delayed risks of pharmacotherapy within the rational drug use.

Keywords: luspatercept; myelodysplastic syndrome; transfusion-dependent anemia; erythropoiesis-stimulating agents; transforming growth factor beta; TGF- β inhibitors; drug safety; narrative review

For citation: Levchenkova O.S., Novikov V.E., Vorobieva V.V., Zharkova L.P. Luspatercept in myelodysplastic syndrome: A review of efficacy and safety data. *Safety and Risk of Pharmacotherapy*. 2026;14(3):331–345. <https://doi.org/10.30895/2312-7821-2026-14-3-331-345>

Funding. The study was performed without external funding.

Disclosure. The authors declare no conflicts of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Миелодиспластический синдром (МДС) — это гетерогенная группа клональных заболеваний гемопоэтических стволовых клеток, характеризующихся неэффективным кроветворением, цитопениями и повышенным риском трансформации в острый миелоидный лейкоз (ОМЛ)¹. Одним из наиболее частых и клинически значимых проявлений МДС является трансфузионно-зависимая анемия, ухудшающая качество жизни пациентов [1]. Традиционные подходы к коррекции анемии, заключающиеся в проведении регулярных эритроцитарных трансфузий и лекарственной терапии (эритропоэз-стимулирующие препараты (ЭСП), гипометилирующие средства, леналидомид) имеют ограниченную эффективность, а их длительное применение сопряжено с такими рисками, как артериальная гипертензия, тромботические осложнения, миелосупрессия, вторичный гемосидероз и др. [2]. Кроме того, после первоначального ответа на терапию ЭСП (обычно наступает в течение 3 мес. и длится приблизительно 15 мес.) примерно у 40–60% (до 70%) пациентов их эффективность становится недостаточной [3–5].

Выход на фармацевтический рынок луспатерцепта, препарата с новым механизмом действия (одобрен к применению в Европейском союзе² и в США³ в 2020 г., в России⁴ — в 2023 г.), позволил принципиально пересмотреть подходы к коррекции анемии при МДС [6]. Луспатерцепт — рекомбинантный белок-ловушка, модулирующий поздние стадии эритропоэза через ингибирование сигнальных путей трансформирующего фактора роста бета (TGF-β). Клинические исследования продемонстрировали способность этого препарата снижать трансфузионную зависимость и улучшать гематологические показатели у пациентов с МДС низкого риска, особенно при наличии кольцевых сидеробластов (KC+), зависящих от эритроцитарных трансфузий [7–10]. Однако, несмотря на многообещающие результаты регистрационных исследований, реальная

клиническая эффективность и долгосрочная безопасность луспатерцепта, особенно в отношении редких, но серьезных нежелательных явлений, остаются областью активного изучения. Систематизация и критическая оценка накопленных к настоящему времени данных позволит уточнить профиль безопасности препарата и алгоритм стратификации пациентов для эффективной терапии.

Цель работы — анализ клинических и пострегистрационных данных об эффективности, безопасности и рисках применения луспатерцепта при миелодиспластическом синдроме для уточнения клинических подходов к терапии и профиля безопасности препарата.

Поиск литературы для нарративного обзора проводили в базах PubMed, eLIBRARY.RU и поисковой системе Google Scholar по запросам: луспатерцепт / luspatercept; механизм действия луспатерцепта / luspatercept mechanism of action; трансформирующий фактор роста бета / transforming growth factor beta / TGF-β; эффективность луспатерцепта при МДС / luspatercept efficacy in MDS; безопасность луспатерцепта / luspatercept safety. Критерии включения: полнотекстовые статьи, отчеты, содержащие результаты рандомизированных контролируемых (РКИ), наблюдательных ретроспективных исследований, клинические случаи, систематические обзоры и метаанализы на русском и английском языках. Глубина поиска: преимущественно 2016–2026 гг. Дополнительно анализировали релевантные российские клинические рекомендации⁵ и руководства Национальной всеобщей онкологической сети США (National Comprehensive Cancer Network, NCCN)⁶, инструкции по медицинскому применению лекарственного препарата, регуляторные документы Управления по контролю за качеством продуктов питания и лекарственных средств (Food and Drug Administration, FDA), Европейского агентства по лекарственным средствам (European Medicines Agency, EMA).

¹ Миелодиспластический синдром. Миелодиспластические/миелопопролиферативные новообразования. Возрастная группа: взрослые. Клинические рекомендации. Минздрав России; 2025.

² EMA/270924/2020 Reblozyl International non-proprietary name: luspatercept. Assessment report. EMA; 2020.

³ FDA approves luspatercept-aamt for anemia in adults with MDS. FDA; 2020.

Reblozil. <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/index.cfm?event=overview.process&ApplNo=761136>

⁴ Реблосил. https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=3c727ad8-34b0-41e6-b23e-68b1aec6a4b4

⁵ Миелодиспластический синдром. Миелодиспластические/миелопопролиферативные новообразования. Возрастная группа: взрослые. Клинические рекомендации. Минздрав России; 2025.

⁶ Myelodysplastic syndromes. NCCN Clinical practice guidelines in oncology. Version 3.2026.

ОСНОВНАЯ ЧАСТЬ

Трансформирующий фактор роста бета (TGF- β)

TGF- β – это многофункциональный цитокин, передающий сигнал через фосфорилирование SMAD2/3 с последующим образованием комплекса со SMAD4 и регуляцией экспрессии генов-мишеней [11]. За последние годы TGF- β стал часто обсуждаемой мишенью в фармакологии, особенно в контексте онкологии, фиброзов, аутоиммунных заболеваний, а также нарушенного гемопоэза [12–15]. При нормальном кроветворении TGF- β является негативным регулятором пролиферации гемопоэтических стволовых клеток (ГСК), поддерживая их в состоянии покоя [16]. Обладая миелосупрессивным действием, TGF- β прежде всего ингибирует эритроидную пролиферацию, вызывая апоптоз и остановку клеточного цикла в эритроблестах [14]. Однако действие TGF- β зависит от его концентрации: низкие концентрации стимулируют пролиферацию миелоидных ГСК, подавляя рост лимфоидных ГСК. При более высокой концентрации TGF- β ингибирует пролиферацию ГСК независимо от их подтипа и индуцирует состояние покоя через сигнальный путь TGF- β /SMAD2/3 [16].

Влияние TGF- β на эритропоэз зависит и от стадии созревания клеток эритроидного ряда. В частности, на уровне колониеобразующих единиц эритроцитов – клеток, несущих максимальную плотность рецепторов к эритропоэтину (ЭПО), TGF- β снижает митотическую активность и, действуя синергично с ЭПО, ускоряет дифференцировку в проэритробласты [17].

Таким образом, нормальное созревание эритроцитов происходит путем тонкой модуляции сигнализации TGF- β , тогда как при МДС наблюдается гиперактивация сигнального пути TGF- β /SMAD2/3, которая становится одной из ключевых причин неэффективного гемопоэза. Этот механизм включает усиление апоптоза эритроидных предшественников и нарушение их терминальной дифференцировки (созревания). Клинически это проявляется анемией, резистентной к стандартной терапии. В частности, гиперэкспрессия таких лигандов, как активин В, приводит к дисбалансу между пролиферацией и созреванием клеток-предшественников, что в итоге делает эритропоэз неэффективным [17]. Даже при очень высоком уровне эндогенного эритропоэтина (ЭПО > 500 мМЕ/мл)

гематологический ответ может отсутствовать, поскольку гиперактивация сигнального пути TGF- β /SMAD2/3 индуцирует резистентность к сигналу ЭПО на уровне клеток-мишеней [18]. Следовательно, созревание эритроидных клеток зависит от одновременного подавления передачи сигналов TGF- β и стимуляции ЭПО [17].

Повышенная активность сигнального пути TGF- β /SMAD2/3 при МДС и β -талассемии делает его ключевой терапевтической мишенью для восстановления эффективного эритропоэза. Поэтому блокада этого пути с помощью лекарственных препаратов потенциально обладает клинической эффективностью, особенно у пациентов с МДС низкого риска [19].

Механизм действия луспатерцепта

К препаратам рекомбинантных белков, сконструированных из частей рецепторов TGF- β , относятся луспатерцепт, сотатерцепт и эрлитерцепт (последние два не зарегистрированы в Российской Федерации). Луспатерцепт одобрен к применению при МДС в США в 2020 г.⁷, в Российской Федерации – в апреле 2023 г. Терцепты работают как «приманки/ловушки», связываются с циркулирующими лигандами семейства TGF- β , предотвращая их взаимодействие с настоящими рецепторами на клетках костного мозга – различных эритроблестах (рис. 1). Это приводит к ослаблению сигнала через сигнальный путь TGF- β /SMAD2/3 [17]. Таким образом, они не блокируют сам путь напрямую, а перехватывают сигнал на уровне лигандов.

Луспатерцепт – рекомбинантный фузионный белок-ловушка, состоящий из экстрацеллюлярного домена рецептора активина IIB (ActRIIB) и Fc-фрагмента человеческого иммуноглобулина G1 (IgG1). Он связывает и нейтрализует такие лиганды суперсемейства TGF- β , как фактор дифференцировки роста 11 (GDF-11), активин В, активин А, миостатин (GDF-8), а также, возможно, костный морфогенетический белок 6 (BMP6). Точный вклад каждого лиганда в фармакодинамический эффект луспатерцепта не определен [20]. Эти лиганды избыточно активируют сигнальный путь SMAD2/3 в эритроидных предшественниках, подавляя их пролиферацию, созревание и приводя к неэффективному эритропоэзу.

Таким образом, хотя TGF- β сам по себе не является основной мишенью луспатерцепта, GDF-11, GDF-8 и активины входят в филогене-

⁷ [FDA approves luspatercept-aamt for anemia in adults with MDS](#). FDA; 2020.

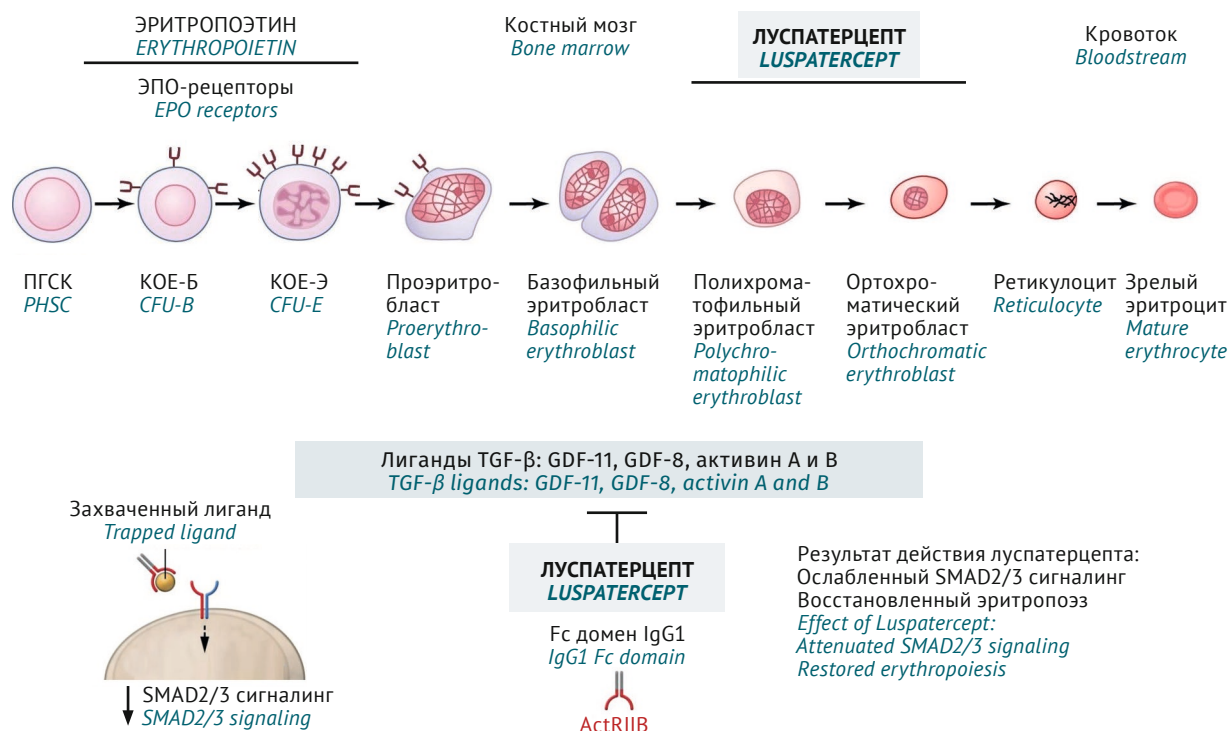


Рисунок подготовлен авторами по данным источника [18] / The figure was prepared by the authors based on data from [18]

Рисунок 1. Точки приложения луспATERЦЕПТА и эритропоэтина в созревании эритроцитов. ПГСК — полипотентная гемопоэтическая стволовая клетка; КОЕ-Б — колониеобразующая единица бластов; КОЕ-Э — колониеобразующая единица эритроцитов; ЭПО-рецепторы — эритропоэтиновые рецепторы; ActRIIB — рецептор активина типа IIB; GDF-8 — фактор дифференцировки роста 8; GDF-11 — фактор дифференцировки роста 11; TGF-β — трансформирующий фактор роста бета

Figure 1. Sites of action of luspatercept and erythropoietin in erythrocyte maturation. PHSC, pluripotent hematopoietic stem cell; CFU-B, colony-forming unit of blasts; CFU-E, colony-forming unit-erythroid; EPO receptors, erythropoietin receptors; ActRIIB, activin receptor type IIB; GDF-8, growth differentiation factor 8; GDF-11, growth differentiation factor 11; TGF-β, transforming growth factor beta

тически родственную группу суперсемейства TGF-β и используют тот же сигнальный путь SMAD2/3. Поэтому луспATERЦЕПТ считается модулятором суперсемейства TGF-β, а не прямым ингибитором TGF-β [21].

Сравнительная характеристика луспATERЦЕПТА и эпоэтина альфа

ЛуспATERЦЕПТ так же, как и препараты рекомбинантного эритропоэтина (ЭПО), вводят подкожно, но, в отличие от короткодействующего эпоэтина альфа, луспATERЦЕПТ вводят один раз в 3 нед. Его абсорбция при подкожном пути введения медленная, C_{max} в крови наблюдается через 7 сут. Сравнительная характеристика луспATERЦЕПТА и эпоэтина альфа приведена в таблице 1 [17, 22, 23].

Режим введения луспATERЦЕПТА (1 раз в 3 нед.) может значительно снизить нагрузку

на пациентов, связанную с визитами в клинику, по сравнению с типичной схемой еженедельного введения для эпоэтина альфа. Это особенно важно для пожилых или ослабленных пациентов. Схемы с эпоэтином альфа часто адаптируют для самостоятельного введения в домашних условиях. Однако данные о возможности самостоятельного введения луспATERЦЕПТА (вне медицинской организации) отсутствуют, что потенциально ограничивает это преимущество.

Эффективность луспATERЦЕПТА

В РКИ BELIEVE (2016–2021 гг.) с участием 336 пациентов (224 — луспATERЦЕПТ, 112 — плацебо) было доказано, что луспATERЦЕПТ значительно и устойчиво снижает трансфузионную нагрузку при трансфузионно-зависимой β-талассемии, включая возможность длительной

Таблица 1. Сравнительная характеристика противоанемического действия и некоторых фармакокинетических показателей луспатерцента и эпоэтина альфа

Table 1. Comparative characteristics of the antianemic action and selected pharmacokinetic parameters of luspatercept and epoetin alfa

Параметр <i>Parameter</i>	Луспатерцент <i>Luspatercept</i>	Эпоэтин альфа <i>Epoetin alfa</i>
Мишень действия <i>Target of action</i>	Лиганды суперсемейства TGF-β (GDF-8, GDF-11, активин А и В) <i>TGF-β superfamily ligands (GDF-8, GDF-11, and activin A and B)</i>	Рецепторы эритропоэтина на клетках — предшественниках эритроцитов <i>Erythropoietin receptors on erythroid progenitor cells</i>
Механизм действия <i>Mechanism of action</i>	Ловушка лиганда; предотвращает связывание лиганда с рецептором <i>Ligand trap; prevents ligand binding to the receptor</i>	Агонист рецепторов; имитирует эндогенный эритропоэтин <i>Receptor agonist; mimics endogenous erythropoietin</i>
Сигнальный путь <i>Signaling pathway</i>	Ингибирует сигнальный путь SMAD2/3 <i>Inhibits the SMAD2/3 signaling pathway</i>	Активирует сигнальный путь JAK2-STAT <i>Activates the JAK2-STAT signaling pathway</i>
Клеточное действие <i>Effect on cells</i>	Способствует дифференцировке и созреванию эритроидных предшественников поздней стадии (нормобластов) <i>Promotes differentiation and maturation of late-stage erythroid precursors (normoblasts)</i>	Ингибирует апоптоз, способствует выживанию, пролиферации и дифференцировке эритроидных предшественников ранней стадии <i>Inhibits apoptosis, promotes survival, proliferation, and differentiation of early-stage erythroid precursors</i>
Цель лечения <i>Aim of treatment</i>	Коррекция неэффективного эритропоэза путем преодоления задержки созревания <i>Correction of ineffective erythropoiesis by overcoming maturation delay</i>	Увеличивает общий пул эритроцитарных предшественников <i>Increases the total pool of erythroid precursors</i>
Биодоступность (подкожное введение) <i>Bioavailability (subcutaneous)</i>	≈83%	≈36–60%
Частота введения <i>Dosing frequency</i>	1 раз в 3 недели <i>Once every 3 weeks</i>	1 раз в неделю <i>Once weekly</i>

Таблица составлена авторами по данным [17, 22, 23] / The table was prepared by the authors based on data from [17, 22, 23]

Примечание. TGF-β — трансформирующий фактор роста бета; GDF-8 — фактор дифференцировки роста 8; GDF-11 — фактор дифференцировки роста 11.

Note. TGF-β, transforming growth factor beta; GDF-8, growth differentiation factor 8; GDF-11, growth differentiation factor 11.

независимости от трансфузий [24]. Результаты подтвердили положение луспатерцента как первого лекарственного средства патогенетической терапии трансфузионно-зависимой β-талассемии и привели к его одобрению FDA (2019)⁸ и ЕМА (2020)⁹.

Открытое неконтролируемое клиническое исследование PACE-MDS (2014–2020 гг., 75 пациентов) [7] впервые продемонстрировало, что модуляция TGF-β-суперсемейства может восстановить неэффективный эритропоэз, и доказало клиническую активность луспатерцента при МДС с кольцевыми сидеробластами (МДС-КС). Определена доза препарата для фазы III: 1 мг/кг (использована впоследствии в РКИ MEDALIST). Это изменило подход к лечению анемии при МДС у рефрактерных к ЭПСП пациентов [8]. Результаты РКИ показали, что луспатерцент обеспечивает устойчивый долгосрочный контроль анемии у пациентов с МДС-КС, уменьшает риск транс-

формации в ОМЛ, а также имеет управляемый профиль безопасности.

Двойное слепое плацебо-контролируемое РКИ MEDALIST (2016–2020 гг., 229 пациентов: 153 — луспатерцент, 76 — плацебо) впервые доказало, что луспатерцент значительно повышает частоту достижения и продолжительность периода независимости от гемотрансфузий у пациентов с МДС-КС, рефрактерных к терапии ЭПСП [25]. Так, во время первых 24 нед. исследования 38% пациентов в группе луспатерцента в сравнении с 13% в группе плацебо не нуждались в эритроцитсодержащих компонентах (ЭСК) донорской крови в течение 8 нед. и более, в течение 12 нед. и более — 28,1% против 7,9% соответственно [25]. Медианная продолжительность самого длительного периода независимости от гемотрансфузии составила 30,6 нед. в группе луспатерцента и 13,6 нед. в группе плацебо. Среднее увеличение уровня гемоглобина (Hb)

⁸ FDA approves luspatercept-aamt for anemia in patients with beta thalassemia. FDA; 2019.

https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2020/761136orig2lbl.pdf

⁹ EMA/270924/2020 Reblozyl. International non-proprietary name: Luspatercept. Assessment report. EMA; 2020.

на ≥ 15 г/л в течение 8 нед. в отсутствие переливания ЭСК донорской крови наблюдалось в течение первых 24 нед. у 52,9% пациентов в группе луспатерцепта против 11,8% в группе плацебо.

В РКИ III фазы COMMANDS (2019–2027 гг.) [9] у 363 пациентов с анемией при МДС очень низкого, низкого и промежуточного риска, ранее не получавших ЭПСП, зависимость от гемотрансфузии и имеющих концентрацию ЭПО в сыворотке крови менее 500 мМЕ/мл, сравнивали эффективность и безопасность луспатерцепта (182 пациента) с установленным стандартом лечения — эпоэтином альфа (181 пациент). У 60% пациентов, которым вводили луспатерцепт, была достигнута первичная конечная точка: независимость от переливания ЭСК донорской крови в течение как минимум 12 нед. с сопутствующим повышением уровня Hb по сравнению с 35% при применении эпоэтина альфа ($p < 0,0001$). С 1 нед. до конца лечения у значительно большего числа пациентов в группе луспатерцепта (21,4 мес.), чем в группе эпоэтина альфа (20,3 мес.), наблюдался непрерывный ответ по показателю независимости от переливания ЭСК донорской крови, сохранявшийся ≥ 12 нед. (76,4 vs 55,8%), ≥ 1 года (44,5 vs 27,6%) и $\geq 1,5$ лет (30,2 vs 13,8% соответственно). Полностью преодолеть зависимость от гемотрансфузий не удалось, пациенты получали в среднем 2 единицы переливания ЭСК в периоды между ответами в обеих группах. Исследование COMMANDS имело ограничения: 1) открытый дизайн; 2) строгие критерии отбора пациентов, высокая доля пациентов КС+ (73%) или с мутациями в гене *SF3B1* (59%) по сравнению с популяцией пациентов в реальной клинической практике; 3) результаты анализа не достигли уровня статистической значимости из-за небольшого количества пациентов в отдельных подгруппах [10].

В систематический обзор и метаанализ оценки эффективности и безопасности луспатерцепта при МДС для пациентов, зависящих от переливания ЭСК донорской крови, проведенный A. Alhajjah и соавт. (2025), вошли 20 исследований, включавших 3455 пациентов [26]. Суммарный показатель независимости от ЭСК донорской крови за 8 нед. составил 51,2% с более высокими показателями среди пациентов КС+ (57,8%) и пациентов с низкой трансфузионной нагрузкой (72,9%). Независимости от ЭСК донорской крови за 12 и 24 нед. достигли 57,0 и 35,8% пациентов соответственно. Уменьшение доли пациентов с независимостью от трансфузий к 24 нед. не может служить прямым свидетель-

ством развития резистентности, так как при анализе не отслеживали динамику ответа у одних и тех же пациентов. Наиболее частыми нежелательными явлениями были периферические отеки (17,8%), диарея (15,6%) и утомляемость (11,4%). Серьезные нежелательные явления наблюдались у 28,0% пациентов. Авторы делают вывод, что достижение высоких показателей трансфузионной независимости, особенно у пациентов, ранее не получавших ЭПСП, позволят рассматривать луспатерцепт как препарат первой линии [26].

В ретроспективном обсервационном исследовании луспатерцепта в Италии (FISiM-Luspra 2022–2023 гг., 201 пациент) при МДС-КС [27] подтверждена высокая эффективность луспатерцепта в реальной практике: 30,3% пациентов достигли независимости от переливания ЭСК донорской крови ≥ 8 нед. Эффективность терапии была несколько ниже, чем в РКИ MEDALIST (37,9%), вероятно, из-за включения более коморбидных пациентов с высокой трансфузионной нагрузкой до начала терапии луспатерцептом [27].

В исследовании A. Bouchla и соавт. (2025) с участием 98 трансфузионно-зависимых пациентов с МДС в течение первых 24 нед. применения луспатерцепта независимости от переливания ЭСК донорской крови на ≥ 8 нед. достигли 44,3% пациентов [28]. Более высокий ответ на терапию по сравнению с исследованием MEDALIST авторы связывают с большим количеством пациентов, имевших изначально низкую трансфузионную нагрузку. Предложено назначать луспатерцепт как препарат первой линии пациентам с МДС-КС, уровнем ЭПО < 200 мМЕ/мл и мутацией в гене *SF3B1*, минуя применение ЭПСП.

В ретроспективном когортном исследовании сети US Oncology (анализ медицинских карт 359 пациентов, МДС низкого риска, 2018–2022 гг.) проанализировано применение ЭПСП в реальной практике. Несмотря на регистрацию луспатерцепта, все включенные пациенты получали только ЭПСП, при этом у 68% эти препараты были неэффективны (медиана выявления неэффективности составила 56 сут). Переход на альтернативную терапию луспатерцептом откладывался в среднем на 466 сут после выявления неэффективности ЭПСП [29], что может быть связано с инерцией врачей или их недоверием к новому препарату, а также с фармакоэкономическими причинами.

Ретроспективный анализ 871 записи базы данных Symphony Health Integrated Dataverse

(США) за 2010–2022 гг. показал, что у пациентов с МДС низкого риска луспатерцепт значительно снижал трансфузионную нагрузку, при этом 64,9% пациентов не получали дополнительной терапии, связанной с МДС, в течение медианного периода наблюдения 14,8 мес. Среди пациентов, исходно не зависевших от трансфузий, 98,5% сохранили этот статус в течение ≥ 8 нед., что свидетельствует о потенциальной способности луспатерцепта отсрочить потребность в гемотрансфузии [30].

В ретроспективном одноцентровом наблюдательном исследовании реальной клинической практики отражен опыт центра по лечению МДС в США, где изучали частоту и продолжительность ответа на луспатерцепт у 37 пациентов (2020–2023 гг.), не ответивших на предшествующую терапию. Луспатерцепт проявлял клиническую активность у пациентов с МДС низкого риска, рефрактерных к предшествующей терапии, включая тех, кто не ответил на лечение ЭПСП, леналидомидом и их комбинациями. Трансфузионная независимость ≥ 16 нед. была достигнута у 48% трансфузионно-зависимых пациентов. Луспатерцепт следует рассматривать даже после неудачи применения нескольких линий терапии, особенно у пациентов КС+, а у пациентов КС– его применение может обеспечить частичный ответ и улучшить качество жизни [31].

Ретроспективный анализ реальной клинической практики в Китае (одноцентровое наблюдательное исследование, 2022–2024 гг.) включал 60 пациентов с рецидивирующим/рефрактерным МДС низкого риска, большинство из которых (86,7%) были трансфузионно-зависимы. Через 3 мес. применения луспатерцепта эритропоэз улучшился у 46,7% пациентов, к концу периода наблюдения – у 43,3%. Луспатерцепт продемонстрировал клиническую эффективность у пациентов, которые не ответили до этого на лечение ЭПСП, леналидомидом и комбинированную терапию [32]. К концу периода наблюдения у 15,6% пациентов, ответивших на лечение, произошел рецидив, у 1 пациента развился МДС высокого риска, а у 2 пациентов – ОМЛ [32].

Безопасность и риски терапии

Общий профиль безопасности. Профиль безопасности луспатерцепта считается управляемым [23, 33]. В исследовании MEDALIST [25]

наиболее частыми нежелательными явлениями при применении луспатерцепта в сравнении с плацебо были: усталость (27 vs 13%), диарея (22 vs 9%), головокружение (20 vs 5%), боль в спине (19 vs 7%), поражение почек (10 vs 4%). В каждой группе у одного пациента наблюдалось прогрессирование до МДС более высокого риска, у 4 пациентов развился острый миелоидный лейкоз (3 пациента в группе луспатерцепта, 1 – плацебо).

В сравнительном исследовании COMMANDS [9] частота нежелательных явлений 3 или 4 степеней тяжести по классификатору CTCAE (Common Terminology Criteria for Adverse Events) на фоне лечения луспатерцептом была выше, чем для эпоэтина альфа (61 vs 48,6% соответственно). Среди специфических нежелательных реакций при применении луспатерцепта чаще встречались астения (в 32,4 vs 25,7% для эпоэтина альфа), артериальная гипертензия (10–14% vs 4–7%), нефротоксичность (8,8 vs 6,7%). Важно отметить, что риск прогрессирования в ОМЛ в этом исследовании был схожим для двух препаратов (3,8% для луспатерцепта против 4,4% для эпоэтина альфа) [9, 10, 23].

Хотя предыдущие плацебо-контролируемые исследования, такие как MEDALIST, не показали статистически значимого улучшения качества жизни, связанного со здоровьем (health-related quality of life, HRQoL), по данным исследования COMMANDS [9] луспатерцепт обеспечивал более быстрое и устойчивое, чем эпоэтин альфа, улучшение по нескольким параметрам HRQoL, включая одышку. Астения при применении луспатерцепта является очень частой нежелательной реакцией. Другие наиболее частые нежелательные реакции при применении препарата: диарея (24%), головокружение (18%), головная боль (14%), артериальная гипертензия (14%) [9].

Сердечно-сосудистые риски. Являются частыми ($>10\%$) долгосрочными факторами риска для луспатерцепта. Артериальная гипертензия была зарегистрирована у 10,7% пациентов, получавших луспатерцепт; в клинических исследованиях частота выявления гипертензии 3–4 степени варьировала от 1,8 до 8,6%¹⁰. Поэтому при применении препарата необходим постоянный мониторинг артериального давления [33] и, вероятно, применение антигипертензивных препаратов¹¹.

¹⁰ REBLOZYL® (luspatерcept-aamt) for injection, for subcutaneous use. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2020/761136orig2lbl.pdf

¹¹ Реблизил®, 25 мг, лиофилизат для приготовления раствора для подкожного введения. <https://grls.rosminzdrav.ru/Instrimg/2026/02/18/1526683/b5d892bf-bef7-480d-b2a2-e46a08f31198.pdf>

Риск тромбозмембральных осложнений. Аналогично любой терапии, значительно увеличивающей массу эритроцитов (например, ЭПСП), применение луспатерцепта сопряжено с риском тромбоза глубоких вен и тромбозмембральной легочной артерии [23, 33]. В многоцентровом ретроспективном анализе реальной клинической практики с использованием базы данных TriNetX (США) у 6448 пациентов с МДС без предшествующего анамнеза венозной тромбозмембральной (ВТЭ) анализировали частоту тромбозмембральных событий на фоне терапии луспатерцептом (750 пациентов) и ЭПСП (эпоэтин альфа или дарбепоэтин альфа; 5698 пациентов). После сопоставления по индексу склонности (1:1) в каждой группе анализировали данные по 741 пациенту. Частота ВТЭ (включая тромбоз глубоких вен и тромбозмембральную легочную артерию) в течение 12 мес. наблюдения составила 4,9% (36/741) в группе луспатерцепта и 10,0% (74/741) в группе ЭПСП. Однако различия между группами не достигли статистической значимости [34].

Риск осложнений, связанных с костным мозгом. Хотя луспатерцепт повышает количество эритроцитов, его влияние на другие ростки кроветворения интерпретируется неоднозначно. В исследовании MEDALIST (229 пациентов) применение луспатерцепта вызывало повышение количества нейтрофилов ($\geq 0,5 \times 10^9/\text{л}$ в течение 8 нед.) и тромбоцитов ($\geq 30 \times 10^9/\text{л}$) по сравнению с исходным уровнем у большинства пациентов в целом по сравнению с плацебо. У пациентов с сопутствующей нейтропенией (25 пациентов: 15 (9,8%) в группе луспатерцепта и 10 (13,2%) плацебо), а также тромбоцитопенией (14 пациентов: 8 (5,2%) в группе луспатерцепта и 6 (7,9%) в группе плацебо) привело к более выраженному, чем для плацебо, увеличению количества нейтрофилов и тромбоцитов по сравнению с их исходным уровнем [35]. В то же время у 4,6% пациентов в процессе лечения развилась нейтропения. На фоне нейтропении было отмечено небольшое увеличение частоты инфекций при применении луспатерцепта по сравнению с плацебо: у 4 из 9 (44,4%) и 3 из 7 (42,9%) пациентов соответственно [35].

В исследовании COMMANDS у пациентов, получавших луспатерцепт (182 пациента), среди наиболее часто сообщаемых нежелательных явлений 3 или 4 степеней тяжести отмечены

анемия (10%), нейтропения (5%) и тромбоцитопения (4%) [9, 33]. В долгосрочной перспективе необходим мониторинг общего анализа крови для контроля риска инфекции из-за нейтропении и риска кровотечения, связанного с тромбоцитопенией.

Риск прогрессирования в ОМЛ является значимой проблемой при МДС. Предположение о том, что луспатерцепт ускоряет прогрессирование ОМЛ, пока не получило подтверждения [9, 25]. Препарат не стимулирует пролиферацию, а улучшает созревание эритроидных клеток, что предположительно может уменьшать компенсаторный стимул для экстрамедуллярного кроветворения (ЭМК) и подавлять патологическое ЭМК [23]. Однако согласно инструкции по медицинскому применению луспатерцепта его применение требует осторожности у пациентов с очагами ЭМК, а пациентам, которым требуется лечение для контроля роста очагов ЭМК, луспатерцепт противопоказан¹². Кроме того, описан редкий случай рецидивирующей спинальной компрессии из-за ЭМК у пациента с трансфузионно-зависимой талассемией, который получал луспатерцепт [36]. При этой же нозологии в итальянском ретроспективно-проспективном обсервационном исследовании был сделан вывод, что луспатерцепт, по крайней мере на ранней стадии, не только увеличивает эффективный эритропоэз, но и увеличивает неэффективный эритропоэз с ранним развитием ЭМК [37]. Однако продемонстрировать это в исследованиях реальной клинической практики сложно, и ЭМК может оставаться незамеченным, поскольку лишь небольшому числу пациентов проводят магнитно-резонансную томографию (как минимум позвоночника) до начала введения луспатерцепта и в дальнейшем спустя 30 недель после начала лечения [37].

Риск поздних злокачественных новообразований. В ранних плацебо-контролируемых и доклинических исследованиях луспатерцепта *in vivo* отмечался небольшой количественный дисбаланс частоты вторичных злокачественных новообразований и прогрессирования МДС высокого риска¹³.

В обзорной статье E. Cецерска-Неруц и соавт. [13] подчеркивается сложная двойственная роль TGF- β в онкогенезе от опухолевого супрессора к промотору [9]. Потенциальный риск блокады

¹² Реблосил®, 25 мг, лиофилизат для приготовления раствора для подкожного введения. <https://grls.rosminzdrav.ru/Instrlmq/2026/02/18/1526683/b5d892bf-bef7-480d-b2a2-e46a08f31198.pdf>

Bristol Myers Squibb. Reblozyl® (luspatercept) [prescribing information]. Summit: Celgene Corporation; 2026.

¹³ EMA/270924/2020 Rebozyl. International non-proprietary name: luspatercept. Assessment report. EMA; 2020.

семейства TGF- β с помощью лекарственных препаратов может приводить к потере супрессии опухоли. Предположительно, механизм действия луспатерцепта тканеспецифичен и не приводит к системной блокаде опухолевых супрессоров [9]. Тем не менее в промежуточном анализе РКИ COMMANDS был зарегистрирован один летальный исход вследствие ОМЛ, считавшийся связанным с применением луспатерцепта [9].

Парадокс TGF- β заключается в патофизиологической роли этого многофункционального цитокина в канцерогенезе, когда на ранних стадиях TGF- β действует как опухолевый супрессор, вызывая цитостатический эффект и апоптоз в нормальных и предзлокачественных клетках [38]; на поздних — как ключевой драйвер метастазов и резистентности. После развития опухоли TGF- β функционирует как промотор опухоли, запуская переход эпителия в мезенхиму, что приводит к повышенной инвазивности и развитию метастазов [11, 20]. Парадоксальное влияние передачи сигналов TGF- β в различных опухолях вызывает опасения и поддерживает развитие ингибиторов TGF- β в целом в качестве терапевтических средств [12].

Риски со стороны костной, хрящевой тканей и миокарда. Луспатерцепт связывает не только активин В, но и GDF-11 — лиганд, участвующий в ремоделировании кости и предотвращающий гипертрофию миокарда [20]. Кроме того, GDF-11 (как и GDF-8) ингибирует дифференцировку скелетных мышц. Однако роль этих лигандов в возрастной саркопении неоднозначна. Так, GDF-8 сдерживает потерю мышечной массы и силы [39], а GDF-11 ассоциирован с саркопенией как независимый фактор риска [40]. Таким образом, длительное применение луспатерцепта потенциально сопряжено с риском нежелательного ремоделирования миокарда, костной и мышечной ткани.

Сигнальный путь TGF- β играет ключевую роль в поддержании гомеостаза суставного хряща, а дефицит его компонентов приводит к изменениям хондроцитов, характерных для остеоартроза [41]. Показано, что снижение функциональной активности сигнального пути TGF- β может быть связано с повышенной восприимчивостью к остеоартрозу [42]. Продолжается изучение роли изоформ TGF- β в хондроцитах, более изучены TGF- β 1 и TGF- β 2, в меньшей степени — TGF- β 3. Все три изоформы являются мощными агонистами дифференцировки

хондроцитов и обычно применяются в тканевой инженерии и регенеративной медицине. TGF- β 3 рассматривают как перспективную терапевтическую мишень для лечения остеоартроза благодаря потенциальной возможности регулировать хондрогенез и восстанавливать поврежденный хрящ [43]. Длительное использование луспатерцепта требует настороженности в отношении риска остеоартроза.

Риск органотоксичности. Описаны признаки нефро- и гепатотоксичности при применении луспатерцепта: доклинические исследования показали потенциальную возможность развития гломерулярных нарушений, а клинические данные — более высокую частоту нефротоксичности и повышение уровня трансаминаз. В клинических исследованиях наблюдалось небольшое снижение клиренса креатинина у пациентов в группах лечения луспатерцептом¹⁴.

Описан клинический случай, где у пациента с МДС-КС развился гломерулонефрит иммунных комплексов на фоне терапии луспатерцептом [44]. Предполагают, что луспатерцепт мог спровоцировать образование патологических иммунных комплексов. Пациентам, получающим луспатерцепт, рекомендуется регулярно мониторировать содержание белка в моче, суточную протеинурию, клиренс креатинина.

Развитие резистентности. Использование луспатерцепта также может быть сопряжено с отсутствием терапевтического ответа при анемии на фоне МДС-КС; эффективность препарата также снижается со временем [10]. Для преодоления резистентности исследуют возможность комбинированного назначения двух групп стимуляторов эритропоэза, когда предполагается синергичное взаимодействие ЭПСР, в частности эпоэтина альфа, способного влиять на ранние стадии эритропоэза, с луспатерцептом, стимулирующего созревание эритроцитов на более поздних стадиях эритропоэза [10].

В пилотном исследовании, изучавшем возможность и безопасность комбинации луспатерцепта и эпоэтина альфа у 7 пациентов с МДС-КС, резистентных к монотерапии луспатерцептом (5 человек) или эпоэтину альфа (2 человека), впервые была продемонстрирована возможность их совместного использования. У 3 пациентов наблюдалось гематологическое улучшение, один пациент перестал нуждаться в переливании ЭСК донорской крови. При комбинированной терапии ни у одного из 7 пациен-

¹⁴ Там же.

тов не было зарегистрировано нежелательных явлений [45].

В когортном наблюдательном исследовании с участием 28 пациентов с МДС комбинированное лечение луспатерцептом и ЭПСП оценивалось после отсутствия ответа (первичная неэффективность, 18 пациентов) или потери первоначального ответа на монотерапию луспатерцептом (7 пациентов со средней продолжительностью ответа 10,9 мес.), или в качестве первоначального поискового комбинированного лечения (3 пациента). Частота гематологического улучшения составила 36% (10/28 пациентов). 71% (5/7) пациентов с предшествующим ответом на монотерапию луспатерцептом восстановили ответ при добавлении ЭПСП, тогда как при первичной резистентности ответ на луспатерцепт достигнут только у 17% (3/18). Медиана длительности ответа составила 16,6 мес. [46].

В наблюдательном исследовании реальной клинической практики с участием 54 пациентов с МДС луспатерцепт в комбинации с эпоэтином альфа назначался 31 пациенту, у которых не наблюдалось адекватного ответа после достижения максимальной дозы луспатерцепта 1,75 мг/кг. Сопутствующая терапия эпоэтином альфа привела к улучшению ответа, при этом у 16 из них была достигнута независимость от гемотрансфузии, а у 5 — гематологическое улучшение. Комбинация луспатерцепта и эпоэтина альфа может повысить частоту и продолжительность ответа у пациентов с низким риском МДС, особенно при МДС-КС [47]. В настоящее время проводится РКИ COMBOLA, в котором сравнивается эффективность монотерапии луспатерцептом с его комбинацией с ЭПСП [48].

В результате проведенного анализа актуальных клинических руководств и данных литературы предложен алгоритм лечения анемии при миелодиспластическом синдроме низкого риска (рис. 2).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Антианемическое действие луспатерцепта обусловлено связыванием циркулирующих лигандов семейства TGF- β (преимущественно GDF-11 и активина В) с последующим ослаблением сигнала через путь TGF- β /SMAD2/3, что патогенетически обоснованно преодолевает задержку созревания эритроидных предшественников. Однако точный вклад каждого отдельного лиганда в клинический эффект до сих пор не определен, что подчеркивает необходи-

мость дальнейшего изучения фармакодинамики препарата.

Систематизация данных рандомизированных контролируемых исследований и реальной клинической практики позволила уточнить алгоритмы стратификации пациентов. Ключевыми предикторами высокого ответа на терапию луспатерцептом являются: мутация в гене *SF3B1* и/или наличие кольцевых сидеробластов (КС+), низкая базовая трансфузионная нагрузка (<4 единиц эритроцитарной массы / 8 нед.), исходный уровень ЭПО в сыворотке <500 мМЕ/мл, а также, по некоторым данным, отсутствие использования ЭПСП до назначения препарата. Несмотря на то что в краткосрочной перспективе луспатерцепт демонстрирует превосходство над ЭПСП, его рутинное назначение в качестве терапии первой линии для всех пациентов с трансфузионно-зависимым МДС низкого риска пока преждевременно из-за недостаточности данных о долгосрочных клинических преимуществах.

Проведенные исследования недостаточны для оценки долгосрочной безопасности луспатерцепта, в частности для выявления редких или латентных нежелательных реакций. Особую настороженность вызывает теоретический онкологический риск, связанный с модуляцией сигнального пути TGF- β (его переключением от супрессора к промотору опухоли). Также требуется регулярный контроль функции почек (риски нефротоксичности и гломерулопатий), состояния костно-хрящевой и мышечной тканей (риск остеопороза, остеоартроза, ремоделирования миокарда и мышечной ткани).

При МДС с отсутствием кольцевых сидеробластов ЭПСП остаются препаратами выбора, так как их эффективность сопоставима с эффективностью луспатерцепта. Перспективным направлением для преодоления неполного ответа на монотерапию луспатерцептом являются комбинированные режимы с эпоэтином альфа (воздействие на поздние и ранние стадии эритропоэза соответственно), для оценки эффективности и долгосрочной безопасности которых необходимо проведение масштабных клинических исследований. Полученные в обзоре данные формируют доказательную базу для рационального использования луспатерцепта, обеспечивая баланс между максимальной гематологической эффективностью, персонализированным отбором пациентов и минимизацией отсроченных рисков фармакотерапии.

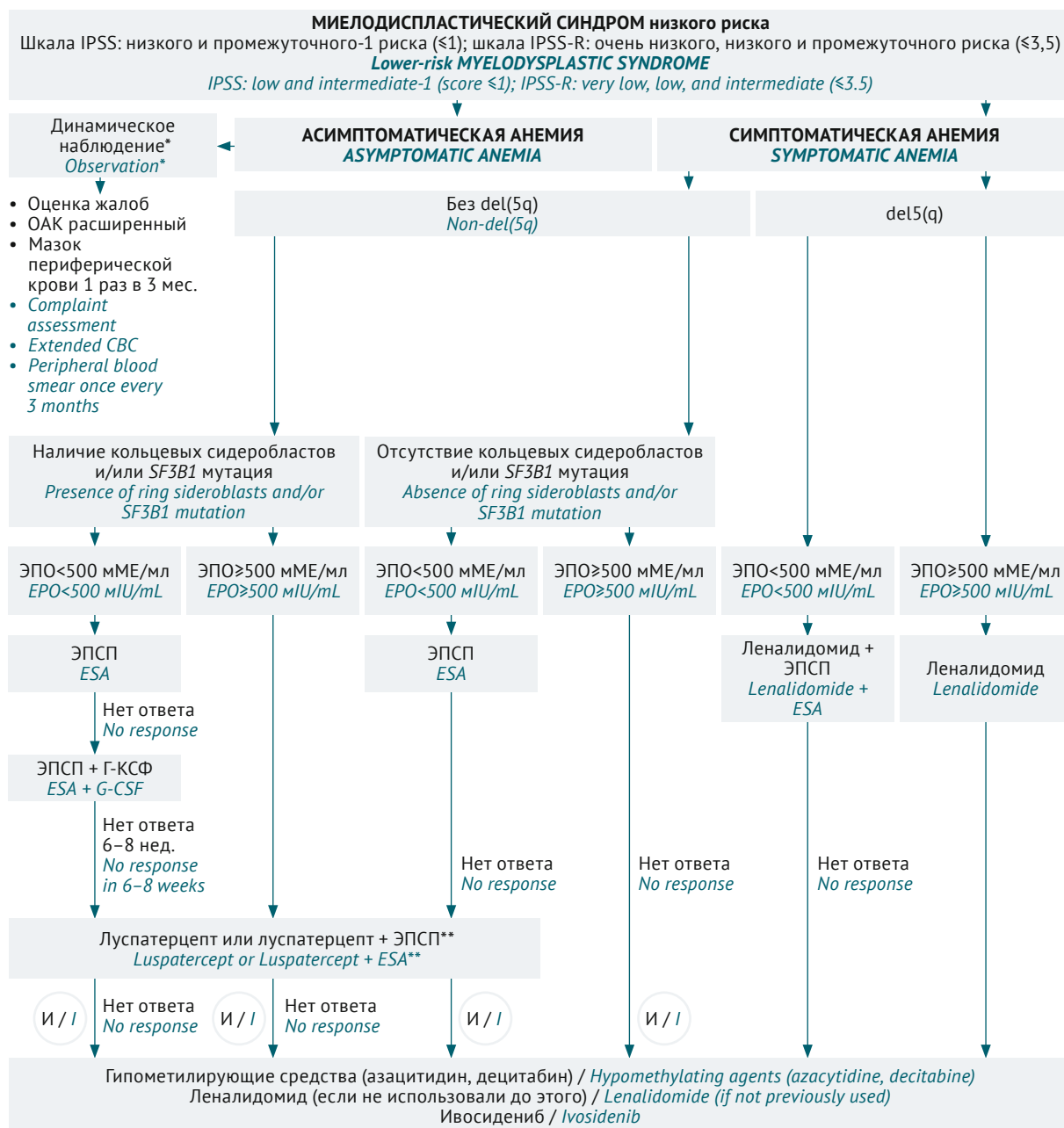


Рисунок подготовлен авторами на основе руководств¹⁵ и данных литературы [6, 17, 49] / The figure was prepared by the authors based on guidelines¹⁵ and literature data [6, 17, 49]

Рисунок 2. Алгоритм лечения анемии при миелодиспластическом синдроме низкого риска. Г-КСФ — гранулоцитарный колониестимулирующий фактор (филграстим, пэгфилграстим); И (I) — иметелстат, ингибитор теломеразы, не зарегистрирован в Российской Федерации, но включен в схемы лечения согласно руководству¹⁶; ЭПО — эритропоэтин; ЭПСП — эритропоэз-стимулирующие препараты (АТХ: B03X — другие антианемические препараты: эпоэтин альфа, эпоэтин бета, дарбэпоэтин альфа); del(5q) — делеция длинного плеча хромосомы 5, определяемая в ходе цитогенетического исследования при взятии пункции костного мозга и миелограммы с определением сидеробластов; мутация в гене SF3B1 — биомаркер, определяемый в результате молекулярно-генетического исследования мутаций в генах, один из предикторов высокого ответа при применении луспатерцепта; ОАК — общий анализ крови

* Проводится исследование ELEMENTS-MDS (NCT05949684), где сравнивается раннее назначение эпоэтина альфа с луспатерцептом, но авторы статьи не согласны с идеей назначать луспатерцепт для предупреждения зависимости от гемотрансфузии.

** Данные продолжающегося исследования GFM Combola, в котором напрямую сравнивается луспатерцепт с комбинацией луспатерцепта и эпоэтина альфа (луспатерцепт 1,75 мг/кг 3 нед. + эпоэтин альфа 60 000 МЕ еженедельно) [48], все еще ожидаются.

Figure 2. Treatment algorithm for anemia in lower-risk myelodysplastic syndrome. G-CSF, granulocyte colony-stimulating factor (filgrastim, pegfilgrastim); I (I), imetelstat, telomerase inhibitor, not registered in the Russian Federation, but included in treatment regimens according to guideline¹⁶; EPO, erythropoietin; ESA, erythropoiesis-stimulating agents (ATC: B03X — other antianemic preparations: epoetin alfa, epoetin beta, darbepoetin alfa); del(5q), deletion of the long arm of chromosome 5 determined during cytogenetic testing after bone marrow aspiration and myelogram with determination of sideroblasts; *SF3B1* mutation, biomarker determined as a result of molecular genetic testing of gene mutations, one of the predictors of high response when using luspatercept; CBC, complete blood count

* The ELEMENTS-MDS study (NCT05949684) is being conducted, comparing early administration of epoetin alfa with luspatercept, but the authors of the article disagree with the idea of prescribing luspatercept to prevent transfusion dependence.

** Data from the ongoing GFM Combola study, which directly compares luspatercept with the combination of luspatercept and epoetin alfa (luspatercept 1.75 mg/kg every 3 weeks plus epoetin alfa 60,000 IU weekly) [48], are still awaited.

Литература / References

1. Morozova EV, Tsvetkov NY, Turtanova IO, Moiseev IS. New therapeutic options in myelodysplastic syndrome: Literature review and single-center treatment results. *Cell Ther Transplant.* 2021;10(1):24–36. <https://doi.org/10.18620/ctt-1866-8836-2021-10-1-24-36>
2. Platzbecker U. Treatment of MDS. *Blood.* 2019;133(10):1096–1107. <https://doi.org/10.1182/blood-2018-10-844696>
3. Park S, Greenberg P, Yucel A, et al. Clinical effectiveness and safety of erythropoietin-stimulating agents for the treatment of low- and intermediate-1-risk myelodysplastic syndrome: A systematic literature review. *Br J Haematol.* 2019;184(2):134–60. <https://doi.org/10.1111/bjh.15707>
4. Aslaner Ak M, Gedük A, Acar İH, et al. Long-term efficacy of erythropoiesis-stimulating agents in patients with low-risk or intermediate-1-risk myelodysplastic syndrome: Multicenter real-life data. *Turk J Haematol.* 2023;40(2):92–100. <https://doi.org/10.4274/tjh.galenos.2023.2022.0437>
5. Boccia R, Xiao H, von Wilamowitz-Moellendorff C, et al. A systematic literature review of predictors of erythropoiesis-stimulating agent failure in lower-risk myelodysplastic syndromes. *J Clin Med.* 2024;13(9):2702. <https://doi.org/10.3390/jcm13092702>
6. Hoff FW, Chung SS, Zeidan AM, Madanat YF. Management of anemia in lower-risk myelodysplastic syndromes/neoplasms with novel agents. *JCO Oncol Pract.* 2025;22(6):961–7. <https://doi.org/10.1200/OP-24-00910>
7. Platzbecker U, Germing U, Götze KS, et al. Luspatercept for the treatment of anaemia in patients with lower-risk myelodysplastic syndromes (PACE-MDS): A multicentre, open-label phase 2 dose-finding study with long-term extension study. *Lancet Oncol.* 2017;18(10):1338–47. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(17\)30615-0](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(17)30615-0)
8. Platzbecker U, Götze KS, Kiewe P, et al. Long-term efficacy and safety of luspatercept for anemia treatment in patients with lower-risk myelodysplastic syndromes: The phase II PACE-MDS study. *J Clin Oncol.* 2022;40(33):3800–7. <https://doi.org/10.1200/JCO.21.02476>
9. Della Porta MG, Garcia-Manero G, Santini V, et al. Luspatercept versus epoetin alfa in erythropoiesis-stimulating agent-naïve, transfusion-dependent, lower-risk myelodysplastic syndromes (COMMANDS): Primary analysis of a phase 3, open-label, randomised, controlled trial. *Lancet Haematol.* 2024;11(9):e646–58. [https://doi.org/10.1016/S2352-3026\(24\)00203-5](https://doi.org/10.1016/S2352-3026(24)00203-5)
10. Garcia-Manero G, Santini V, Zeidan AM, et al. Long-term transfusion independence with luspatercept versus epoetin alfa in erythropoiesis-stimulating agent-naïve, lower-risk myelodysplastic syndromes in the COMMANDS trial. *Adv Ther.* 2025;42(7):3576–89. <https://doi.org/10.1007/s12325-025-03208-5>
11. Tie Y, Tang F, Peng D, et al. TGF-beta signal transduction: Biology, function and therapy for diseases. *Mol Biomed.* 2022;3(1):45. <https://doi.org/10.1186/s43556-022-00109-9>
12. Deng Z, Fan T, Xiao C, et al. TGF-β signaling in health, disease and therapeutics. *Sig Transduct Target Ther.* 2024;9(1):61. <https://doi.org/10.1038/s41392-024-01764-w>
13. Cecerska-Heryć E, Jerzyk A, Goszka M, et al. TGF-β signaling in cancer: Mechanisms of progression and therapeutic targets. *Int J Mol Sci.* 2025;26(15):7326. <https://doi.org/10.3390/ijms26157326>
14. Suragani RN, Cadena SM, Cawley SM, et al. Transforming growth factor-β superfamily ligand trap ACE-536 corrects anemia by promoting late-stage erythropoiesis. *Nat Med.* 2014;20(4):408–14. <https://doi.org/10.1038/nm.3512>
15. Fortunel NO, Hatzfeld A, Hatzfeld JA. Transforming growth factor-beta: pleiotropic role in the regulation of hematopoiesis. *Blood.* 2000;96(6):2022–36. PMID: 10979943
16. Blank U, Karlsson S. TGF-β signaling in the control of hematopoietic stem cells. *Blood.* 2015;125(23):3542–50. <https://doi.org/10.1182/blood-2014-12-618090>
17. Santini V, Consagra A. How to use luspatercept and erythropoiesis-stimulating agents in low-risk myelodysplastic syndrome. *Br J Haematol.* 2025;207(1):15–26. <https://doi.org/10.1111/bjh.20126>
18. Verma A, Suragani RN, Aluri S, et al. Biological basis for efficacy of activin receptor ligand traps in myelodysplastic syndromes. *J Clin Invest.* 2020;130(2):582–9. <https://doi.org/10.1172/JCI133678>
19. Bataller A, Montalban-Bravo G, Soltysiak KA, Garcia-Manero G. The role of TGFβ in hematopoiesis and myeloid disorders. *Leukemia.* 2019;33(5):1076–89. <https://doi.org/10.1038/s41375-019-0420-1>
20. Куркин ДВ, Бакулин ДА, Морковин ЕИ и др. Фактор дифференцировки роста GDF11 как потенциальная мишень для лечения заболеваний, ассоциированных со старением. *Успехи физиологических наук.* 2024;55(1):47–62.
21. Kurkin DV, Bakulin DA, Morkovin EI, et al. Growth differentiation factor GDF11 as a potential target for the treatment of age-related diseases. *Progress in Physiological Science.* 2024;55(1):47–62 (In Russ.). <https://doi.org/10.31857/S0301179824010056>
21. Delgado J, Voltz C, Stain M, et al. The European Medicines Agency review of luspatercept for the treatment of adult patients with transfusion-dependent anemia caused by low-risk myelodysplastic syndromes with ring sideroblasts or beta-thalassemia. *Hemasphere.* 2025;42(7):3576–89.

¹⁵ Миелодиспластический синдром. Миелодиспластические/миелолипролиферативные новообразования. Возрастная группа: взрослые. Клинические рекомендации. Минздрав России; 2025.

Myelodysplastic syndromes. NCCN Guidelines version 3.2026. National Comprehensive Cancer Network; 2026.

¹⁶ Myelodysplastic syndromes. NCCN Guidelines version 3.2026. National Comprehensive Cancer Network; 2026.

- 2021;5(8):e616.
<https://doi.org/10.1097/HS9.0000000000000616>
22. Vest LS, Patel P, Patel JB. Epoetin alfa. In: *StatPearls*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2026. PMID: 32119434
 23. Popat D, Desai R, Abdullah S, et al. Luspatercept: From bench to bedside and beyond in the management of ineffective erythropoiesis. *J Hematol*. 2026;15(2):51–70.
<https://doi.org/10.14740/jh2163>
 24. Cappellini MD, Viprakasit V, Georgiev P, et al. Long-term efficacy and safety of luspatercept for the treatment of anaemia in patients with transfusion-dependent β -thalassaemia (BELIEVE): Final results from a phase 3 randomised trial. *Lancet Haematol*. 2025;12(3):e180–9.
[https://doi.org/10.1016/S2352-3026\(24\)00376-4](https://doi.org/10.1016/S2352-3026(24)00376-4)
 25. Fenaux P, Platzbecker U, Mufti GJ, et al. Luspatercept in patients with lower-risk myelodysplastic syndromes. *N Engl J Med*. 2020;382(2):140–51.
<https://doi.org/10.1056/NEJMoa1908892>
 26. Alhajjeh A, Link Woite N, Rolles B, et al. Luspatercept for patients with lower-risk myelodysplastic syndromes/neoplasms: A systematic review and meta-analysis. *Blood Adv*. 2025;9(24):6511–23.
<https://doi.org/10.1182/bloodadvances.2025017611>
 27. Lanino L, Restuccia F, Perego A, et al. Real-world efficacy and safety of luspatercept and predictive factors of response in patients with lower risk myelodysplastic syndromes with ring sideroblasts. *Am J Hematol*. 2023;98(8):E204–8.
<https://doi.org/10.1002/ajh.26960>
 28. Bouchla A, Papageorgiou SG, Kotsianidis I, et al. Real-life experience of luspatercept in transfusion-dependent lower risk myelodysplastic syndrome patients. *Br J Haematol*. 2025;207(1):101–9.
<https://doi.org/10.1111/bjh.20102>
 29. Gordan LN, Fonseca G, Warner A, et al. Treatment patterns and outcomes in patients with lower-risk myelodysplastic syndromes treated with erythropoiesis-stimulating agents in a large US community oncology practice: a retrospective chart review. *J Med Econ*. 2025;28(1):1357–69.
<https://doi.org/10.1080/13696998.2025.2548739>
 30. Andritsos LA, McBride A, Tang D, et al. Real-world impact of luspatercept on red blood cell transfusions among patients with myelodysplastic syndromes: A United States healthcare claims database study. *Leuk Res*. 2025;148:107624.
<https://doi.org/10.1016/j.leukres.2024.107624>
 31. Kometas ML, Hoff FW, Hyak J, et al. Real world efficacy of luspatercept in patients with lower-risk myelodysplastic syndromes/neoplasms (MDS); a single center study in a heavily pretreated cohort. *Leuk Lymphoma*. 2025;66(7):1245–53.
<https://doi.org/10.1080/10428194.2025.2470783>
 32. Zhang Z, Wang L, Liu Z, et al. Long-term experience with luspatercept in relapsed/refractory myelodysplastic neoplasms: A chinese real-world study. *Adv Ther*. 2025;42(4):1907–18.
<https://doi.org/10.1007/s12325-025-03141-7>
 33. Platzbecker U, Della Porta MG, Santini V, et al. Efficacy and safety of luspatercept versus epoetin alfa in erythropoiesis-stimulating agent-naïve, transfusion-dependent, lower-risk myelodysplastic syndromes (COMMANDS): interim analysis of a phase 3, open-label, randomised controlled trial. *Lancet*. 2023;402(10399):373–85.
[https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(23\)00874-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(23)00874-7)
 34. Vojjala N, Gillani SF, Shah R, et al. Real-world comparison of thrombotic events in patients with Myelodysplastic Syndromes treated with luspatercept versus erythropoietin-stimulating agents using trinetx database. *Blood*. 2025;146(51):22.
<https://doi.org/10.1182/blood-2025-22>
 35. Garcia-Manero G, Mufti GJ, Fenaux P, et al. Neutrophil and platelet increases with luspatercept in lower-risk MDS: Secondary endpoints from the MEDALIST trial. *Blood*. 2022;139(4):624–9.
<https://doi.org/10.1182/blood.2021012589>
 36. Abbarh S, Al-Mashdali AF, Abdelrazek M, et al. Recurrent spinal cord compression due to extramedullary hematopoiesis in thalassemia patient: Case report. *Medicine (Baltimore)*. 2022;101(25):e29334.
<https://doi.org/10.1097/MD.00000000000029334>
 37. Origa R, Ganesin B, Zappu A, et al. Luspatercept for transfusion-dependent beta-thalassemia: Real-world experience in a large cohort of patients from Italy. *Am J Hematol*. 2025;100(9):1651–5.
<https://doi.org/10.1002/ajh.27758>
 38. Luo W, Shi Q, Han M, et al. TGF- β -driven EMT in cancer progression and drug resistance. *Cytokine Growth Factor Rev*. 2025;85:11–25.
<https://doi.org/10.1016/j.cytogfr.2025.05.004>
 39. Cawthon PM, Patel S, Newman AB, et al. Evaluation of associations of growth differentiation factor-11, growth differentiation factor-8, and their binding proteins, follistatin and follistatin-like protein-3, with measures of skeletal muscle mass, muscle strength, and physical function in older adults. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2023;78(11):2051–9.
<https://doi.org/10.1093/gerona/glad045>
 40. Zhou Y, Zhang K, Zhang Y, et al. Analysis of prevalence and associated biomarkers of sarcopenia in older adults living in rural community in Wuhan, China. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2025;16:1635234.
<https://doi.org/10.3389/fendo.2025.1635234>
 41. Blaney Davidson EN, van der Kraan PM, van den Berg WB. TGF- β and osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage*. 2007;15(6):597–604.
<https://doi.org/10.1016/j.joca.2007.02.005>
 42. Shen J, Li S, Chen D. TGF- β signaling and the development of osteoarthritis. *Bone Res*. 2014;2:14002.
<https://doi.org/10.1038/boneres.2014.2>
 43. Du X, Cai L, Xie J, Zhou X. The role of TGF- β 3 in cartilage development and osteoarthritis. *Bone Res*. 2023;11(1):2.
<https://doi.org/10.1038/s41413-022-00239-4>
 44. Delanghe S, Nguyen TQ, Mazure D, et al. Immune complex glomerulonephritis in a patient with myelodysplastic syndrome with ring sideroblasts treated with luspatercept. *Diagnostics (Basel)*. 2022;13(1):11.
<https://doi.org/10.3390/diagnostics13010011>
 45. Fattizzo B, Versino F, Bortolotti M, et al. Luspatercept in combination with recombinant erythropoietin in patients with myelodysplastic syndrome with ring sideroblasts: Stimulating early and late-stage erythropoiesis. *Eur J Haematol*. 2023;110(5):571–4.
<https://doi.org/10.1111/ejh.13933>
 46. Komrokji RS, Aguirre LE, Al Ali NH, et al. Activity of luspatercept and ESAs combination for treatment of anemia in lower-risk myelodysplastic syndromes. *Blood Adv*. 2023;7(14):3677–9.
<https://doi.org/10.1182/bloodadvances.2023009781>
 47. Jonasova A, Sotakova S, Belohlavkova P, et al. Experience with luspatercept therapy in patients with transfusion-dependent low-risk myelodysplastic syndromes in real-world clinical practice: Exploring the positive effect of combination with erythropoietin alfa. *Front Oncol*. 2024;14:1398331.
<https://doi.org/10.3389/fonc.2024.1398331>
 48. Ades L, Cluzeau T, Comont T, et al. Combining ESA and luspatercept in non-RS MDS patients having failed ESA – results of the phase 1-2 part a of the GFM Combola study. *Blood*. 2024;144(Suppl 1):351.
<https://doi.org/10.1182/blood-2024-204791>
 49. Stempel JM, Kewan T, Zeidan AM. Advances and challenges in the management of myelodysplastic syndromes. *Cancers (Basel)*. 2025;17(15):2469.
<https://doi.org/10.3390/cancers17152469>

Вклад авторов. Все авторы подтверждают соответствие своего авторства критериям ICMJE. Наибольший вклад распределен следующим образом: *Левченкова О.С.* — концепция и план работы, систематический отбор и анализ данных литературы, написание текста рукописи; *Новиков В.Е.* — участие в написании и смысловом редактировании текста рукописи; *Воробьева В.В.* — анализ данных литературы, доработка рукописи; *Жаркова Л.П.* — критический пересмотр содержания и утверждение финального 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.

Author contributions. All authors confirm that they meet the ICMJE criteria for authorship. The most significant contributions were as follows. *Olga S. Levchenkova* developed the concept and plan of the work, performed systematic selection and analysis of literature data, and wrote the manuscript. *Vasiliy E. Novikov* participated in writing and substantive editing of the manuscript. *Viktoriya V. Vorobieva* analyzed literature data and revised the manuscript. *Lyudmila P. Zharkova* critically revised the content and approved the final version of the manuscript for publication.

Use of generative artificial intelligence. The authors declare that they used generative AI during the preparation of this manuscript in compliance with the policy of the journal regarding AI.

ОБ АВТОРАХ / AUTHORS

Левченкова Ольга Сергеевна, д-р мед. наук, доцент / **Olga S. Levchenkova**, Dr. Sci. (Med.), Associate Professor
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9595-6982>

Новиков Василий Егорович, д-р мед. наук, профессор / **Vasiliy E. Novikov**, Dr. Sci. (Med.), Professor
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0953-7993>

Воробьева Виктория Владимировна, д-р мед. наук / **Viktoriya V. Vorobieva**, Dr. Sci. (Med.)
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6257-7129>

Жаркова Людмила Павловна, д-р мед. наук, профессор / **Lyudmila P. Zharkova**, Dr. Sci. (Med.), Professor
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0036-589X>

Поступила 17.02.2026

После доработки 03.08.2026

Принята к публикации 16.09.2026

Received February 17, 2026

Revised August 3, 2026

Accepted September 16, 2026

УДК 615.035:615.065

<https://doi.org/10.30895/2312-7821-2026-576>

Оригинальная статья | Original article



Стратегии замены лекарственных средств, потенциально не рекомендованных пациентам пожилого возраста согласно критериям Бирса

С.А. Мишинова^{1,2,✉}

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 Санкт-Петербургское государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Городской гериатрический медико-социальный центр», наб. реки Фонтанки, д. 148, Санкт-Петербург, 190103, Российская Федерация

✉ Мишинова Софья Андреевна info@clinpharm-spbqmu.ru; mishinovas@mail.ru

РЕЗЮМЕ

ВВЕДЕНИЕ. В гериатрии закрепились практика эмпирического симптоматического применения лекарственных средств без установления точного диагноза, в то время как клинические рекомендации ориентированы на нозологии. Опубликованный в 2025 г. Американским гериатрическим обществом обновленный документ «Альтернативы отдельным лекарственным средствам согласно Критериям Бирса Американского гериатрического общества (2023)» содержит рекомендации с высоким уровнем доказательности. Однако их прямой перенос в российскую клиническую практику ограничен регистрационным статусом ряда лекарственных препаратов в России.

ЦЕЛЬ. Оценить возможность и предложить стратегию применения в российской клинической практике перечня альтернативных лекарственных средств для терапии распространенных клинических состояний у пациентов пожилого возраста, разработанного экспертной группой Американского гериатрического общества.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ. Выполнен анализ рекомендаций Американского гериатрического общества 2025 г. с оценкой соответствия лекарственных средств Государственному реестру лекарственных средств и клиническим рекомендациям Российской Федерации.

РЕЗУЛЬТАТЫ. Экспертной группой Американского гериатрического общества отобрано 30 критериев, для которых предложены альтернативные лекарственные средства для лечения 21 состояния у пациентов пожилого возраста: аллергический ринит, зуд, боль, сахарный диабет, потеря веса, фибрилляция предсердий, венозная тромбоземболия, сердечная недостаточность, артериальная гипертензия, бессонница, тревожность, делирий, болезнь Паркинсона, tardivная дискинезия, гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, гастропарез, кишечные спазмы, диарея, запор, никтурия, генитоуринарный синдром менопаузы, рецидивирующие инфекции мочевыводящих путей. Из рекомендованных в документе международных непатентованных наименований лекарственных препаратов 80% зарегистрированы в Российской Федерации. Для лекарственных препаратов, не разрешенных к применению в российской клинической практике, определены терапевтические эквиваленты, соответствующие российским клиническим рекомендациям, и обосновано их применение у гериатрических пациентов при бессоннице, tardivной дискинезии, запоре, климактерическом синдроме.

ВЫВОДЫ. Большинство альтернативных лекарственных средств, рекомендованных Американским гериатрическим обществом в 2025 г., разрешены к применению в Российской Федерации. Незарегистрированные в России препараты для лечения бессонницы, tardivной дискинезии, запора, климактерического синдрома

© Мишинова С.А., 2026

Издатель ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России

у пациентов пожилого возраста рекомендуется заменить терапевтическими эквивалентами с доказанной эффективностью и благоприятным профилем безопасности в соответствии с российскими клиническими рекомендациями.

Ключевые слова: потенциально не рекомендованные лекарственные средства; пациенты пожилого возраста; гериатрия; критерии Бирса; клинические рекомендации; полипрагмазия; полиморбидность; депрескрайбинг

Для цитирования: Мишинова С.А. Стратегии замены лекарственных средств, потенциально не рекомендованных пациентам пожилого возраста согласно критериям Бирса. *Безопасность и риск фармакотерапии*. 2026;14(3):346–354. <https://doi.org/10.30895/2312-7821-2026-576>

Финансирование. Работа выполнена без спонсорской поддержки.

Потенциальный конфликт интересов. Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Strategies for Replacing Potentially Inappropriate Medications in Older Adults According to the Beers Criteria

Sofya A. Mishinova^{1,2} 

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

² City Geriatric Medical and Social Center,
148 Fontanka River Embankment, Saint Petersburg 190103, Russian Federation

✉ **Sofya A. Mishinova** info@clinpharm-spbqmu.ru; mishinovas@mail.ru

ABSTRACT

INTRODUCTION. In geriatrics, the practice of empirical symptomatic use of medications without establishing a definitive diagnosis has become entrenched, while clinical guidelines are focused on specific disease entities. The updated document “Alternatives to Specific Medications According to the American Geriatrics Society Beers Criteria (2023),” published in 2025 by the American Geriatrics Society, provides recommendations with a high level of evidence. However, their direct transfer into Russian clinical practice is limited by the registration status of certain medications in Russia.

AIM. To assess the feasibility and propose a strategy for implementing the list of alternative medications for common clinical conditions in older adults, developed by the American Geriatrics Society expert panel, into Russian clinical practice.

MATERIALS AND METHODS. An analysis of the 2025 American Geriatrics Society recommendations was performed, with an assessment of the compliance of medicinal products with the State Register of Medicines and with the clinical guidelines of the Russian Federation.

RESULTS. The expert panel of the American Geriatrics Society selected 30 criteria for which alternative medications were proposed for the treatment of 21 conditions in older adults: allergic rhinitis, pruritus, pain, diabetes mellitus, weight loss, atrial fibrillation, venous thromboembolism, heart failure, arterial hypertension, insomnia, anxiety, delirium, Parkinson's disease, tardive dyskinesia, gastroesophageal reflux disease, gastroparesis, intestinal cramping, diarrhea, constipation, nocturia, genitourinary syndrome of menopause, and recurrent urinary tract infections. Of the recommended international nonproprietary names of medicinal products, 80% are registered in the Russian Federation. For medicinal products not approved for use in Russian clinical practice, therapeutic equivalents that comply with Russian clinical guidelines were identified, and their use in geriatric patients was justified for insomnia, tardive dyskinesia, constipation, and menopausal syndrome.

CONCLUSIONS. Most alternative medications recommended by the American Geriatrics Society in 2025 are approved for use in the Russian Federation. For the unregistered medicinal products used to treat insomnia, tardive dyskinesia, constipation, and menopausal syndrome in older adults, replacement with therapeutic equivalents

that have proven efficacy and a favorable safety profile is recommended in accordance with Russian clinical guidelines.

Keywords: potentially inappropriate medications; older adults; geriatrics; Beers criteria; clinical guidelines; polypharmacy; multimorbidity; deprescribing

For citation: Mishinova S.A. Strategies for replacing potentially inappropriate medications in older adults according to the Beers criteria. *Safety and Risk of Pharmacotherapy*. 2026;14(3):346–354.

<https://doi.org/10.30895/2312-7821-2026-576>

Funding. The study was performed without external funding.

Disclosure. The author declares no conflicts of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Уровень заболеваемости среди взрослых возрастает с увеличением возраста, тогда как доля участия пациентов пожилого возраста в клинических исследованиях низкая [1]. Исключение пациентов пожилого возраста из рандомизированных клинических исследований приводит к дефициту доказательной базы для этой возрастной группы [2], в результате чего в российских клинических рекомендациях, ориентированных на конкретные нозологии, особенности фармакотерапии гериатрических пациентов учтены недостаточно. В российской гериатрии закрепились практика симптоматического применения лекарственных средств на основе эмпирического опыта без установления точного диагноза [3].

Критерии Бирса Американского гериатрического общества (American Geriatrics Society, AGS) более трех десятилетий служат основным инструментом для выявления лекарственных средств, потенциальный вред которых у пациентов пожилого возраста перевешивает ожидаемую пользу [4]. Однако наличие перечня лекарственных препаратов, применения которых рекомендовано избегать в данной популяции, не дает практикующему врачу ответа на ключевой вопрос: чем их заменить?

За прошедшее десятилетие критерии Бирса неоднократно обновлялись (2015, 2019, 2023 гг.), их доказательная база пересматривалась и дополнялась в связи с появлением новых лекарственных средств и немедикаментозных подходов (диета и др.). В 2025 г. AGS опубликовала обновленный документ «Альтернативы отдельным лекарственным средствам согласно Кри-

териям Бирса Американского гериатрического общества (2023)» (Alternative Treatments to Selected Medications in the 2023 American Geriatrics Society Beers Criteria, далее — документ AGS 2025), разработанный междисциплинарной группой из 19 экспертов [5]. Высокая доказательная база нового документа AGS определяет целесообразность его широкого внедрения, однако прямой перенос международных рекомендаций ограничен регистрационным статусом ряда лекарственных препаратов в России. В этой связи анализ предложенных альтернативных схем лечения является критически важным для их интеграции в российскую клиническую практику.

Цель работы — оценить возможность и предложить стратегию применения в российской клинической практике перечня альтернативных лекарственных средств для лечения распространенных клинических состояний у пациентов пожилого возраста, разработанного экспертной группой Американского гериатрического общества.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проведен анализ документа AGS 2025 [5] с сопоставлением рекомендованных в нем лекарственных средств с лекарственными средствами, включенными в Государственный реестр лекарственных средств Российской Федерации¹ (ГРЛС) по состоянию на март 2026 г. и с действующими клиническими рекомендациями Минздрава России по соответствующим нозологиям². Терапевтическим эквивалентом считали лекарственное средство с тем же механизмом действия (классом) или схожим клиническим эффектом, имеющее регистрацию в Российской

¹ <https://grls.rosminzdrav.ru/>

² Когнитивные расстройства у лиц пожилого и старческого возраста. Клинические рекомендации. Минздрав России; 2024. Генерализованное тревожное расстройство. Клинические рекомендации. Минздрав России; 2024.

Болезнь Паркинсона, вторичный паркинсонизм и другие заболевания, проявляющиеся синдромом паркинсонизма. Клинические рекомендации. Минздрав России; 2021.

Хроническая боль у пациентов пожилого и старческого возраста. Клинические рекомендации. Минздрав России; 2020.

Запор. Клинические рекомендации. Минздрав России; 2024.

Федерации и указанное в клинических рекомендациях Минздрава России как разрешенное к применению у пациентов пожилого возраста. Терапевтический эквивалент в данном контексте означает клинически обоснованную замену, а не биоэквивалентность в регуляторном смысле.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Структура и методология документа AGS 2025

Обновленный документ AGS 2025 [5] содержит введение, описание методологии его разработки, перечень предложенных альтернатив, обсуждение ограничений и ключевых принципов применения представленных рекомендаций. Для формирования выводов междисциплинарная группа из 19 экспертов разделилась на 8 рабочих групп, каждая из которых провела анализ соответствующих клинических руководств в базах PubMed, TRIP, Epistemonikos, Guideline Central и Google Scholar. Критерии отбора руководств основывались на комплексной оценке таких факторов, как релевантность для гериатрической практики, достоверность и признанность источника в данной области медицины, актуальность публикации, научная добросовестность и строгость, полнота изложения, а также минимизация конфликта интересов. На основе этих документов группы составили проекты альтернатив (диагностические, немедикаментозные, лекарственные), после чего на двух видеоконференциях с участием всей группы провели голосование для достижения консенсуса. Финальная версия документа AGS 2025 была направлена на внешнее рецензирование в Centers for Medicare & Medicaid Services (CMS), Pharmacy Quality Alliance и комитеты AGS и утверждена в марте 2025 г. Разработанные AGS рекомендации основаны не на первичных исследованиях, а на согласованной экспертной оценке существующих руководств с учетом гериатрической специфики.

На основании анализа 36 критериев AGS Beers Criteria® 2023 г. экспертной группой было отобрано 30 критериев, для которых разработаны альтернативные (немедикаментозные и фармакологические) стратегии ведения пациентов по 21 клиническому состоянию: аллергический ринит и связанные симптомы, зуд, боль, сахарный диабет, потеря веса, фибрилляция/трепетание предсердий и венозная тромбоэмболия,

фибрилляция/трепетание предсердий (контроль ритма или частоты), сердечная недостаточность, артериальная гипертензия, бессонница, тревога, делирий, болезнь Паркинсона, тардивная дискинезия, гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь и связанные симптомы, хронический гастропарез и связанная тошнота, кишечные спазмы и диарея, запор, никтурия и ночная полиурия, генитоуринарный синдром менопаузы, рецидивирующие инфекции мочевыводящих путей у женщин.

Фармакологические альтернативы по нозологиям согласно AGS 2025

На основе экспертной оценки AGS разработан практико-ориентированный перечень альтернативных стратегий ведения пациентов пожилого возраста по указанным выше показателям, включающий как немедикаментозные вмешательства (терапия первой линии), так и фармакологические альтернативы. Клинические состояния, потенциально не рекомендованные лекарственные средства и рекомендуемые альтернативные фармакологические стратегии у пациентов пожилого возраста согласно документу AGS 2025 представлены в *таблице S1* (размещена на сайте журнала³).

Фармакологические альтернативы для России

По данным ГРЛС на март 2026 г. 61 из 76 (80%) международных непатентованных наименований (МНН) лекарственных средств, рекомендованных AGS, зарегистрированы в Российской Федерации. Это препараты следующих основных групп: антигистаминные II–III поколения (лоратадин, цетиризин, фексофенадин), назальные кортикостероиды (флутиказон, будесонид), анальгетики и НПВП (парацетамол, диклофенак), антикоагулянты (апиксабан, эдоксабан), многие антиаритмики (сotalол, флекаинид, пропафенон), антидепрессанты (доксепин, эсциталопрам, сертралин, венлафаксин), а также средства для лечения диабета (метформин, ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа (глифлозины)), паркинсонизма (леводопа / карбидопа), желудочно-кишечных расстройств (ондансетрон, лоперамид) и урологических симптомов (мирабегрон, вагинальный эстроген).

Вместе с тем 15 из 76 (20%) МНН лекарственных средств, рекомендованных в том числе

³ <https://doi.org/10.30895/2312-7821-2026-576-tabl>

для терапии бессонницы, tardive дискинезии, запора и симптомов менопаузы у пациентов пожилого возраста, не зарегистрированы на территории Российской Федерации: даридорексант, лемборексант, суворексант и рамелтеон, вальбеназин, деутетрабеназин, лубипростон, линаклотид, плеканатид, фезолинетант. В результате проведенного сравнительного анализа для этих лекарственных средств определены доступные в Российской Федерации терапевтические эквиваленты с доказанной эффективностью и благоприятным профилем безопасности (табл. 1).

Таблица 1. Терапевтические эквиваленты лекарственных средств, рекомендованных документом AGS 2025 [5], для использования в российской клинической практике у пациентов пожилого возраста
Table 1. Therapeutic equivalents of medications recommended by the AGS 2025 document [5] for use in Russian clinical practice in older adults

Состояния <i>Conditions</i>	Альтернативные лекарственные средства согласно AGS 2025 <i>Alternative medications based on AGS 2025</i>	Терапевтические эквиваленты для Российской Федерации <i>Therapeutic equivalents in the Russian Federation</i>	Комментарий <i>Comment</i>
Бессонница <i>Insomnia</i>	Доксепин, даридорексант, лемборексант, суворексант и рамелтеон <i>Doxepin, daridorexant, lemborexant, suvorexant, and ramelteon</i>	Мелатонин, фабототизол <i>Melatonin, fabomotizole</i>	Для фармакологического лечения инсомнии при когнитивных расстройствах у лиц пожилого возраста рекомендован агонист мелатониновых рецепторов мелатонин ⁴ . При лечении нарушений сна, связанных с тревогой, — фабототизол ⁵ <i>The melatonin receptor agonist melatonin is recommended for the pharmacological treatment of insomnia in older adults with cognitive impairment. Fabomotizole is recommended for the treatment of sleep disturbances associated with anxiety</i>
Тардивная дискинезия <i>Tardive dyskinesia</i>	Валбеназин, деутетрабеназин (ингибиторы везикулярного переносчика моноаминов) <i>Valbenazine, deutetra-benzazine (vesicular monoamine transporter inhibitors)</i>	Амантадин <i>Amantadine</i>	Амантадин — препарат выбора для коррекции позднего лекарственного паркинсонизма и других гиперкинетических и гипокинетических двигательных расстройств, которые развиваются вследствие приема лекарственных препаратов, блокирующих дофаминовые рецепторы у пациентов преклонного возраста ⁶ <i>Amantadine is the drug of choice for the correction of tardive drug-induced parkinsonism and other hyperkinetic and hypokinetic movement disorders that develop due to the use of dopamine receptor-blocking agents in older adults</i>
Запор <i>Constipation</i>	Лубипростон, линаклотид, плеканатид <i>Lubiprostone, linaclotide, plectanotide</i>	Лактулоза <i>Lactulose</i>	Осмотическое слабительное лактулоза считается препаратом выбора при лечении запоров у лиц пожилого возраста, нуждающихся в длительном приеме слабительных средств ⁷ <i>The osmotic laxative lactulose is considered the drug of choice for treating constipation in older adults who require long-term use of laxatives</i>
Климактерический синдром <i>Menopausal syndrome</i>	При вазомоторных симптомах: СИОЗС и СИОЗСН, антагонист рецепторов нейрокинина 3 (фезолинетант) <i>For vasomotor symptoms: SSRIs and SNRIs, neurokinin-3 (fezolinetant)</i>	Цимицифуги кистевидной корневич с корнями экстракт; бета-аланин; полипептиды эпифиза (шишковидной железы) крупного рогатого скота <i>Cimicifuga racemosa rhizome and root extract, beta-alanine, bovine pineal gland polypeptides</i>	СИОЗС и СИОЗСН достоверно облегчают вазомоторные симптомы и улучшают сон, но в Российской Федерации они не имеют зарегистрированных показаний к применению при климактерическом синдроме ⁸ <i>SSRIs and SNRIs reliably alleviate vasomotor symptoms and improve sleep, but in the Russian Federation, they do not have registered indications for use in menopausal syndrome</i>

Таблица составлена автором / The table was prepared by the author
Примечание. СИОЗС — селективные ингибиторы обратного захвата серотонина; СИОЗСН — селективные ингибиторы обратного захвата серотонина и норадреналина.
Note. SSRIs, selective serotonin reuptake inhibitors; SNRIs, selective serotonin-norepinephrine reuptake inhibitors.

⁴ Когнитивные расстройства у лиц пожилого и старческого возраста. Клинические рекомендации. Минздрав России; 2024.
⁵ Генерализованное тревожное расстройство. Клинические рекомендации. Минздрав России; 2024.
⁶ Болезнь Паркинсона, вторичный паркинсонизм и другие заболевания, проявляющиеся синдромом паркинсонизма. Клинические рекомендации. Минздрав России; 2021.
⁷ Запор. Клинические рекомендации. Минздрав России; 2024.
⁸ Менопауза и климактерическое состояние у женщины. Клинические рекомендации. Минздрав России; 2025.

Обоснование выбора терапевтических эквивалентов

Бессонница. Мелатонин и рамелтеон регулируют цикл сна, действуя на мелатониновые рецепторы (MT1/MT2) супрахиазматического ядра гипоталамуса, но эти лекарственные средства различаются по химическому строению и правовому статусу [6]. Рамелтеон представляет собой трициклический аналог мелатонина; его аффинность к рецепторам в 5 раз выше, чем у эндогенного мелатонина. Метаболизм рамелтеона осуществляется преимущественно изоферментом CYP1A2 с образованием активного метаболита М-II. Фармакокинетика рамелтеона может зависеть от возраста, пола и функции печени. Период полувыведения ($t_{1/2}$) рамелтеона короткий (1–2,6 ч), однако его активный метаболит М-II выводится дольше (2–5 ч), что сопоставимо с конечным $t_{1/2}$ мелатонина (3,5–4 ч). У пациентов пожилого возраста и при почечной недостаточности возрастает опасность увеличения концентрации рамелтеона в крови [7].

С точки зрения регулирования и клинических исследований рамелтеон и мелатонин находятся в разных категориях. Рамелтеон одобрен в США в 2005 г. для лечения пациентов с трудностями засыпания и, несмотря на отсутствие рисков развития привыкания и зависимости, его отпускают по рецепту врача. Мелатонин же в большинстве стран классифицируют как безрецептурную биологически активную добавку. Согласно результатам метаанализа эффективность мелатонина и рамелтеона при остром и длительном лечении инсомнии у взрослых выше по сравнению с плацебо [8].

Другой метаанализ 2024 г., посвященный оптимизации дозы мелатонина, показал, что доза 4 мг/сут является максимально эффективной для сокращения латентного периода засыпания и увеличения общего времени сна [9]. В метаанализе S. Marurigu и соавт. (2022) показано достоверное увеличение общего времени сна и улучшение его качества у пациентов пожилого возраста с хронической бессонницей при использовании мелатонина и/или рамелтеона по сравнению с плацебо [10].

Орексины (гипокретины) — это нейропептиды, которые вырабатываются в гипоталамусе из белка-предшественника и действуют на два рецептора (OX1/OX2), расположенных в разных отделах мозга, участвуя в регуляции энергообмена, сна, бодрствования, стресса и аппетита. Даридорексант, лемборексант и суворексант — неселективные антагонисты орексиновых

рецепторов (OX1/OX2) [11]. Суворексант эффективно индуцирует и поддерживает сон без выраженной утренней седации, но может вызывать дневную сонливость и имеет наркотический потенциал, сравнимый с золпидемом, при этом суворексант не вызывает синдрома отмены и безопасен при почечной, печеночной недостаточности и хронической обструктивной болезни легких. Препарат не снижает сатурацию кислородом во сне, поэтому может применяться у пациентов с обструктивным апноэ сна, где традиционные снотворные ограничены. В Российской Федерации суворексант был зарегистрирован в 2016 г., но отозван в 2021 г. из-за высокой стоимости и регуляторных сложностей [12].

Тардивная дискинезия — группа гиперкинетических и гипокинетических двигательных расстройств, которые развиваются вследствие приема лекарственных препаратов, блокирующих дофаминовые рецепторы, например лекарственный паркинсонизм. Фармакологическое лечение лекарственного (нейролептического) паркинсонизма рекомендуют, если симптомы ограничивают повседневную активность или отмена подозреваемого препарата не уменьшает симптомы в течение 1 месяца. Основными лекарственными средствами коррекции поздней дискинезии остаются антихолинергетики (тригексифенидил, бипериден), селективные ингибиторы везикулярного переносчика моноаминов 2 типа (VMAT2) (вальбеназин, деутетрабеназин) [13, 14]. Согласно российским клиническим рекомендациям у пациентов пожилого возраста предпочтение следует отдавать амантадину, имеющему более благоприятный профиль безопасности, при применении которого не наблюдаются антихолинергические эффекты (задержка мочи, запоры, когнитивные нарушения). Амантадин — антагонист NMDA-рецепторов, он модулирует глутаматергическую нейротрансмиссию, что особенно ценно при тяжелых формах дискинезии с дисфагией; препарат может вводиться внутривенно капельно. В плацебо-контролируемых исследованиях показано быстрое и устойчивое улучшение симптомов при применении ингибиторов везикулярного переносчика моноаминов 2 типа, в то время как данные по амантадину основаны на небольших исследованиях с менее надежным дизайном [15].

Среди ингибиторов везикулярного транспортера моноаминов 2-го типа в Российской Федерации зарегистрирован тетрабеназин. Препарат уступает более новым средствам валбеназину и деутетрабеназину по фармакокинетическим

свойствам и переносимости, а также требует более частого приема и имеет более выраженные нежелательные реакции (седация, риск депрессии) [16]. Тетрабеназин применяют у взрослых при гиперкинетических двигательных нарушениях при хорее Гентингтона, а также при поздних дискинезиях средней и тяжелой степени, которые являются инвалидизирующими и/или приводят к социальным ограничениям, если состояние сохраняется, несмотря на отмену антипсихотической терапии, снижение дозировки антипсихотических препаратов, переход на антипсихотики новых поколений⁹.

Запор. Лекарственные средства нового класса кишечных секретогогов — лубипростон, линаклотид, плеканатид не зарегистрированы в Российской Федерации. Несмотря на разные механизмы действия, все три лекарственных средства увеличивают секрецию хлоридов в просвет кишки, размягчая стул и ускоряя транзит кишечного содержимого в дистальном направлении. Кроме этого, секретогоги обладают висцеральным анальгетическим эффектом за счет повышения уровня внеклеточного циклического гуанозинмонофосфата и снижения активности болевых афферентных нейронов кишечника [17]. Лактулоза — дисахаридный осмотический слабительный препарат с доказанным пребиотическим действием. Российские и международные руководства (Американская гастроэнтерологическая ассоциация, EASL, AASLD) относят лактулозу к слабительным лекарственным препаратам первой линии при функциональных запорах у взрослых, включая лиц пожилого возраста, а также при печеночной энцефалопатии благодаря сочетанию слабительного и пребиотического эффектов, хорошей переносимости, отсутствию лекарственных взаимодействий и возможности длительного применения без риска привыкания [18].

Климактерический синдром. В норме эстрогены ингибируют активность KNDy-нейронов. В постменопаузе уровень эстрогенов снижается, что приводит к гиперстимуляции KNDy-нейронов через нейрокинин В и его рецептор NK3R. Это вызывает нарушение работы центра терморегуляции в гипоталамусе и запускает вазомоторные симптомы. Фезолинетант блокирует связывание нейрокинина В с NK3R, тем самым нормализуя активность терморегуляторного центра и устраняя причину приливов, а не просто симптоматически воздействуя на них [19]. Антагонист рецепторов нейрокинина фезолинетант не за-

регистрирован в Российской Федерации. В отличие от селективных ингибиторов обратного захвата серотонина и селективных ингибиторов обратного захвата серотонина и норадреналина, которые демонстрируют достоверную эффективность в отношении вазомоторных симптомов, но не имеют зарегистрированных показаний при климактерическом синдроме в Российской Федерации, такие лекарственные средства, как цимицифуги кистевидной корневид с корнями экстракт, бета-аланин, полипептиды эпифиза [шишковидной железы] крупного рогатого скота зарегистрированы в Российской Федерации в качестве негормональной альтернативы лечения нейровегетативного расстройства при климактерическом синдроме среди женщин, имеющих противопоказания к проведению системной гормональной терапии согласно клиническим рекомендациям Минздрава России.

Таким образом, для всех незарегистрированных в Российской Федерации препаратов существуют терапевтические эквиваленты, одобренные российскими клиническими рекомендациями. Результаты исследования подтверждают наличие дисбаланса в удовлетворении клинических потребностей пациентов пожилого возраста для таких клинических состояний, как бессонница, тардивная дискинезия, запор, климактерический синдром, по которым сформирован дефицит лекарственных средств с высоким уровнем доказательности.

Ограничения исследования

AGS 2025 смещает фокус с простой замены «нежелательного» препарата на «более безопасный» в сторону комплексного подхода: для каждого состояния сначала предлагают диагностические мероприятия, немедикаментозные вмешательства (диета, физическая активность, поведенческая терапия) и лишь при их неэффективности — фармакологические альтернативы. Это соответствует современной парадигме клинической фармакологии, где приоритет немедикаментозных стратегий и депрескрайбинга рассматривают как ключевые факторы снижения полипрагмазии и повышения фармакобезопасности пациентов пожилого возраста. Однако представленный AGS 2025 подход имеет ряд методологических ограничений.

1. Отсутствие прозрачных критериев отбора междисциплинарных экспертов, отсутствие описания процедуры разрешения противоречий между экспертами.

⁹ <https://grls.rosminzdrav.ru/>

2. Отсутствие систематического обзора первичных данных, использование существующих клинических рекомендаций и обзоров, отсутствие прозрачных, воспроизводимых критериев включения/исключения статей.

3. Субъективность при выборе базовых рекомендаций, т.к. для каждой области отбиралось лишь 3–4 документа на основе «холистического синтеза» (релевантность, новизна и т.д.), при этом отдавалось предпочтение документам организаций США.

4. Выбор в форме открытого голосования, конфликт интересов декларирован, но не раскрыт механизм его учета при голосовании.

5. Субъективный отбор руководств: критерии выбора оценивались качественно, без стандартизированных инструментов (например, AGREE II), консенсус членов рабочей группы не был формализован.

6. Отсутствие валидации предложенного списка фармакологических альтернатив.

Помимо методологических ограничений AGS 2025 при интерпретации результатов настоящего исследования следует учитывать, что процедура подбора эквивалентов лекарственных средств выполнена одним автором без валидации другими специалистами. Кроме этого, в исследовании не проводился анализ наличия специальных лекарственных форм, удобных для применения в пожилом возрасте.

Для повышения качества методологии и применимости результатов подобных исследований в Российской Федерации следует разработать прозрачные критерии отбора экспертов, включая требования к клиническому опыту работы с пациентами пожилого возраста, научной активности и отсутствию неурегулированных конфликтов интересов [20]. Для усиления доказательной базы целесообразно проведение систематического обзора первичных исследований с формулировкой запросов по PICO [21],

поиском в международных и российских базах данных с максимальным количеством баз данных, а также анализом данных российских электронных медицинских систем и регистров для анализа реальной клинической практики [22], оценкой качества исследований по шкалам RoB2 для рандомизированных исследований и ROBINS-I для наблюдательных исследований, и интеграцией результатов по методологии GRADE, что позволит обеспечить соответствие стандартам AGREE II¹⁰.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Документ AGS 2025 представляет собой ценный практический инструмент для клинических фармакологов, гериатров и врачей общей практики. В Российской Федерации представлено 75% МНН лекарственных средств, рекомендованных AGS в качестве фармакологической замены потенциально не рекомендованных лекарственных средств среди пациентов пожилого возраста. Не зарегистрированы на территории Российской Федерации 20% МНН лекарственных средств, рекомендованных в том числе для терапии бессонницы, тардивной дискинезии, запора и симптомов менопаузы у пациентов пожилого возраста. На основании сопоставления рекомендованных лекарственных средств с Государственным реестром лекарственных средств Российской Федерации и с действующими клиническими рекомендациями Минздрава России по соответствующим нозологиям предложены терапевтические эквиваленты с доказанной эффективностью и благоприятным профилем безопасности.

Дальнейшие исследования в этой области могут быть направлены на разработку аналогичного российского перечня альтернатив с учетом нозологической структуры заболеваемости в гериатрической популяции и особенностей фармацевтического рынка Российской Федерации.

Литература / References

1. Cesari M, Canevelli M, Zhang W, et al. Enhancing the methodology of clinical trials in older people: A scoping review with global perspective. *J Nutr Health Aging*. 2025;29(6):100582. <https://doi.org/10.1016/j.jnha.2025.100582>
2. Haertter S, Mallalieu NL, Saleh S, et al. Representation of older adult patients in clinical trials. *Clin Transl Sci*. 2025;18(11):e70407. <https://doi.org/10.1111/cts.70407>
3. Аль-Раджави А, Зырянов СК, Ушкалова ЕА и др. Распространенность назначений потенциально не рекомендованных лекарственных средств в практике ведения пациентов пожилого и старческого возраста. *Качественная клиническая практика*. 2019;(1):65–73.
4. Al-Rajavi A, Zyryanov SK, Ushkalova EA, et al. Prevalence of potentially inappropriate medications among elderly patients in clinical practice. *Good Clinical Practice*. 2019;(1):65–73 (In Russ.). <https://doi.org/10.24411/2588-0519-2019-10064>
5. 2023 American Geriatrics Society Beers Criteria® Update Expert Panel. American Geriatrics Society 2023 updated AGS Beers Criteria® for potentially inappropriate medication use in older adults. *J Am Geriatr Soc*. 2023;71(7):2052–81. <https://doi.org/10.1111/jgs.18372>
5. American Geriatrics Society Beers Criteria® Alternatives Panel, Steinman MA. Alternative treatments to selected medications in the 2023 American Geriatrics Society Beers Criteria®. *J Am Geriatr*

¹⁰ AGREE Next Steps Consortium. AGREE II: Advancing guideline development, reporting and evaluation in healthcare. 2017.

- Soc. 2025;73(9):2657–77.
<https://doi.org/10.1111/jigs.19500>
6. Żelabowski K, Pichowicz W, Skowron I, et al. The efficacy of melatonin receptor agonists used in clinical practice in insomnia treatment: Melatonin, tasimelteon, ramelteon, agomelatine, and selected herbs. *Molecules*. 2025;30(18):3814.
<https://doi.org/10.3390/molecules30183814>
 7. Kato K, Hirai K, Nishiyama K, et al. Neurochemical properties of ramelteon (TAK-375), a selective MT1/MT2 receptor agonist. *Neuropharmacology*. 2005;48(2):301–10.
<https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2004.09.007>
 8. Maruani J, Reynaud E, Chambe J, et al. Efficacy of melatonin and ramelteon for the acute and long-term management of insomnia disorder in adults: A systematic review and meta-analysis. *J Sleep Res*. 2023;32(6):e13939.
<https://doi.org/10.1111/jsr.13939>
 9. Cruz-Sanabria F, Bruno S, Crippa A, et al. Optimizing the time and dose of melatonin as a sleep-promoting drug: A systematic review of randomized controlled trials and dose-response meta-analysis. *J Pineal Res*. 2024;76(5):e12985.
<https://doi.org/10.1111/jpi.12985>
 10. Marupuru S, Arku D, Campbell AM, et al. Use of melatonin and/or ramelteon for the treatment of insomnia in older adults: A systematic review and meta-analysis. *J Clin Med*. 2022;11(17):5138.
<https://doi.org/10.3390/jcm11175138>
 11. Тиссен ИЮ, Лебедев АА, Бычков ЕР и др. Орексины и подкрепляющие системы мозга. *Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии*. 2019;17(4):5–18.
 Tissen IYu, Lebedev AA, Bychkov ER, et al. Orexins and the brain reinforcing systems. *Reviews on Clinical Pharmacology and Drug Therapy*. 2019;17(4):5–18 (In Russ.).
<https://doi.org/10.17816/RCF1745-18>
 12. Павлова ТА, Телепина МА, Перелыгин ВВ и др. Современные антидепрессанты: сравнительный анализ эффективности и безопасности, перспективы изучения новых препаратов. *Формулы фармации*. 2025;7(2):10–25.
 Pavlova TA, Telepina MA, Perelygin VV, et al. Modern antidepressants: a comparative analysis of efficacy and safety, prospects for studying new drugs. *Pharmacy Formulas*. 2025;7(2):10–25 (In Russ.).
<https://doi.org/10.17816/phf686915>
 13. Fagiolini A, Barone P, Bellomo A, et al. Diagnosis and management of tardive dyskinesia: From research to clinical practice. *Riv Psichi* atr. 2025;60(2):51–60.
<https://doi.org/10.1708/4487.44874>
 14. Matthews D. From assessment to intervention: Evidence-based approaches in tardive dyskinesia. *CNS Spectr*. 2025;30(1):e25.
<https://doi.org/10.1017/s1092852925000082>
 15. Solmi M, Fornaro M, Caiolo S, et al. Efficacy and acceptability of pharmacological interventions for tardive dyskinesia in people with schizophrenia or mood disorders: A systematic review and network meta-analysis. *Mol Psychiatry*. 2025;30(3):1207–22.
<https://doi.org/10.1038/s41380-024-02733-z>
 16. Первая ДВ. Диагностика и терапия поздних дискинезий. *Современная терапия психических расстройств*. 2024;(4):77–84.
 Pervaya DV. Diagnosis and therapy of tardive dyskinesias. *Current Therapy of Mental Disorders*. 2024;(4):77–84 (In Russ.). EDN: XOIUUK
 17. Keely SJ, Barrett KE. Intestinal secretory mechanisms and diarrhea. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2022;322(4):G405–20.
<https://doi.org/10.1152/ajpgi.00316.2021>
 18. Бордин ДС, Индейкина ЛХ, Винницкая ЕВ и др. Лактулоза: преимущества и место препарата в клинических рекомендациях. *Эффективная фармакотерапия*. 2023;19(35):42–9.
 Bordin DS, Indeikina LKh, Vinnitskaya EV, et al. Lactulose: The advantages and place of the drug in clinical recommendations. *Effective Pharmacotherapy*. 2023;19(35):42–9 (In Russ.).
<https://doi.org/10.33978/2307-3586-2023-19-35-42-49>
 19. AlBarakat MM, Feras AlSamhori J, Abdelaziz A, et al. Efficacy and safety of fezolinetant for vasomotor symptoms in postmenopausal women: A comprehensive systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Proc (Bayl Univ Med Cent)*. 2025;38(4):535–46.
<https://doi.org/10.1080/08998280.2025.2491894>
 20. Derwin KA, Anand C, Rose SL, Dweik R. Conflicts of interest in clinical practice: Cleveland clinic policy and experience. *J Law Med Ethics*. 2024;52(3):734–42.
<https://doi.org/10.1017/jme.2024.143>
 21. Thompson GA, Elshewy M, Zaher A. Directional PICO framing and unsupported conclusions in prosthodontic systematic reviews: A methodological analysis. *J Prosthodont*. 2026.
<https://doi.org/10.1111/jopr.70111>
 22. Xiang M. Guideline-directed medical therapy in heart failure: Is the guideline-practice gap narrowing? *JACC Asia*. 2025;5(6):796–8.
<https://doi.org/10.1016/j.jacasi.2025.03.004>

Дополнительная информация. Таблица S1 размещена на сайте журнала «Безопасность и риск фармакотерапии».

<https://doi.org/10.30895/2312-7821-2026-576-tabl>

Supplementary information. Table S1 is available on the website of *Safety and Risk of Pharmacotherapy*.

<https://doi.org/10.30895/2312-7821-2026-576-tabl>

Вклад авторов. Автор подтверждает соответствие своего авторства критериям ICMJE.

Author contribution. The author confirms that she meets the International Committee of Medical Journal Editors (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

Мишинова Софья Андреевна / Sofya A. Mishinova
 ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9692-2370>

Поступила 14.04.2026

После доработки 05.06.2026

Принята к публикации 09.06.2026

Online first 27.08.2026

Received April 14, 2026

Revised June 5, 2026

Accepted June 9, 2026

Online first August 27, 2026

Предупреждение о риске острого панкреатита при применении агонистов рецепторов ГПП-1 и двойных агонистов ГПП-1/ГИП: информация MHRA

Warning of the Risk of Acute Pancreatitis with GLP-1 Receptor Agonists and Dual GLP-1/GIP Receptor Agonists: MHRA Information



Вельц Наталья Юрьевна

Эксперт, аттестованный Минздравом России на право проведения экспертизы лекарственных средств для медицинского применения по специальности «Фармаконадзор»

Заместитель начальника управления экспертизы безопасности лекарственных средств по медицинским иммунобиологическим препаратам ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России

Кандидат биологических наук, доцент

✉ velts@expmed.ru

Анализ информации по безопасности лекарственных препаратов — агонистов рецепторов глюкагоноподобного пептида-1 (ГПП-1) и двойных агонистов рецепторов глюкозозависимого инсулиотропного полипептида (ГИП) и глюкагоноподобного пептида 1 (ГПП-1), выявил новую проблему по безопасности, связанную с потенциальным риском серьезных осложнений острого панкреатита¹.

Агонисты рецепторов ГПП-1 (дулаглутид, лираглутид, ликсисенатид, семаглутид) и двойные агонисты рецепторов ГПП-1/ГИП (тирзепатид) применяются для лечения сахарного диабета 2 типа и ожирения. В последнее время частота их применения увеличивается. Пострегистрационное наблюдение выявило редкие случаи тяжелого панкреатита, включая некротический и фатальный, при применении агонистов рецепторов ГПП-1 и двойных агонистов рецепторов ГПП-1/ГИП. Механизм развития острого панкреатита, ассоциированного с данной группой препаратов, до конца не изучен. Наиболее вероятным представляется каскадный процесс, включающий прямое действие на экзокринную

ткань + изменения моторики ЖКТ / желчного пузыря + фактор быстрой потери веса.

По данным британской системы спонтанных сообщений Yellow Card, опубликованным в журнале The BMJ², к августу 2026 г. зарегистрировано 216 сообщений о летальных исходах, подозреваемых в связи с применением агонистов рецепторов ГПП-1 (семаглутид, лираглутид) и двойных агонистов рецепторов ГПП-1/ГИП (тирзепатид). Значительная часть фатальных случаев связана с острым панкреатитом, включая редкие некротизирующие формы. При этом эксперты регуляторных органов подчеркивают, что эти данные отражают подозреваемую, а не доказанную причинно-следственную связь и на фоне миллионов назначений общая польза препаратов при использовании по показаниям продолжает перевешивать риски. Крупные когортные исследования и метаанализы не демонстрируют увеличения общей смертности, а для семаглутида показывают ее снижение.

Информация о развитии острого панкреатита имеется в общей характеристике лекарственных препаратов (ОХЛП) данных групп,

¹ GLP-1 receptor agonists and dual GLP-1/GIP receptor agonists: strengthened warnings on acute pancreatitis, including necrotising and fatal cases. MHRA: 2026. <https://www.gov.uk/drug-safety-update/glp-1-receptor-agonists-and-dual-glp-1-slash-gip-receptor-agonists-strengthened-warnings-on-acute-pancreatitis-including-necrotising-and-fatal-cases>

² Wise J. GLP-1 deaths: Are weight loss drugs linked to hundreds of fatalities? BMJ. 2026;394:e100557. <https://doi.org/10.1136/bmj-2026-100557>

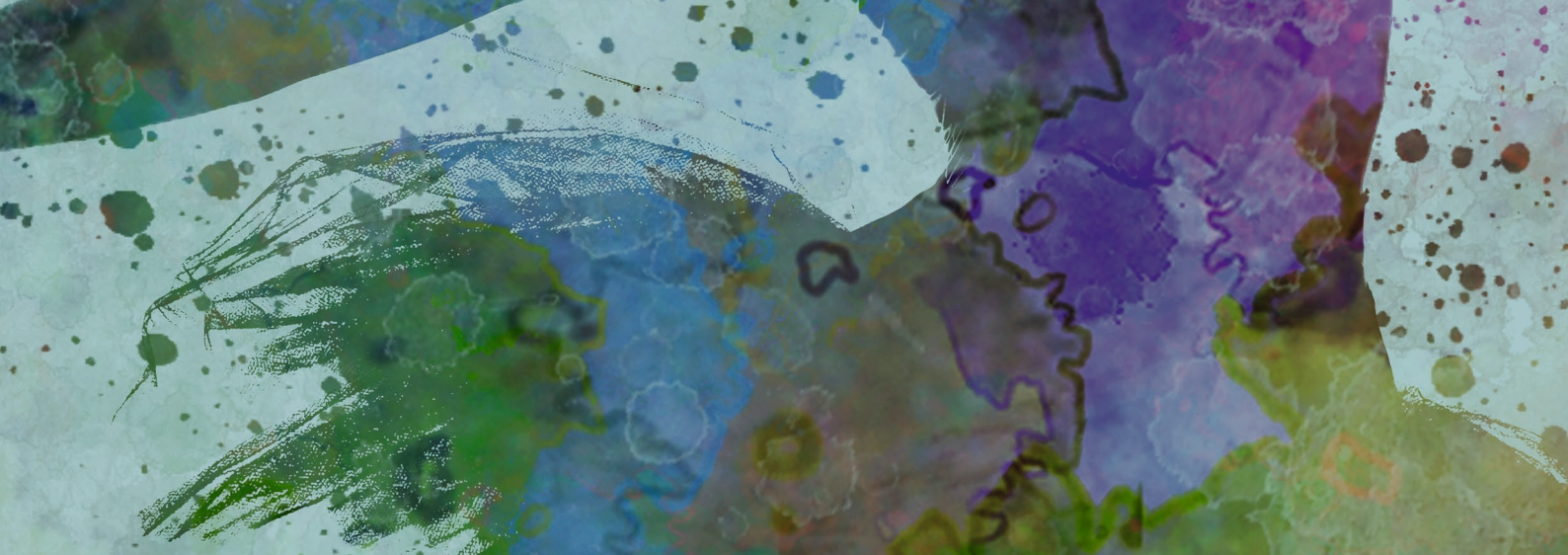
однако о таких тяжелых осложнениях, как некротический и фатальный панкреатит, информация в ОХЛП отсутствует.

Экспертная консультативная группа по фармаконадзору (PEAG) Комиссии по лекарственным средствам для человека (СНМ) MHRA рекомендовала усилить информирование обо всех агонистах рецепторов ГПП-1 и двойных агонистах рецепторов ГПП-1/ГИП, чтобы подчеркнуть потенциальную опасность острого панкреатита.

Врачи должны проявлять бдительность в отношении возможного панкреатита у пациентов,

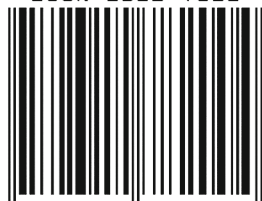
получающих лечение агонистами рецепторов ГПП-1 и двойными агонистами рецепторов ГПП-1/ГИП. Раннее распознавание симптомов, указывающих на панкреатит, и своевременное медицинское обследование могут способствовать своевременному вмешательству и снизить риск серьезных осложнений.

Пациентам следует рекомендовать немедленно обратиться за медицинской помощью при появлении сильной постоянной боли в животе, которая может иррадиировать в спину и сопровождаться тошнотой и рвотой.



БЕЗОПАСНОСТЬ И РИСК
ФАРМАКОТЕРАПИИ

ISSN 2312-7821



9 772312 782004