

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

БЕЗОПАСНОСТЬ И РИСК ФАРМАКОТЕРАПИИ

Safety and Risk of Pharmacotherapy

www.risksafety.ru



ГЛАВНАЯ ТЕМА:

Искусственный интеллект в здравоохранении: польза и риски

TOM
VOL. 11

№
NO. 4

2023





Дорогие читатели и авторы!

Благодаря последним достижениям в области информатики искусственный интеллект (ИИ) быстро становится неотъемлемой частью современного здравоохранения. Применение искусственного интеллекта позволяет выявлять скрытые закономерности, собирать и анализировать информацию из огромных объемов данных недоступными человеку способами. Нейросети и другие методы машинного обучения уже сегодня помогают создавать новые лекарства, исследовать болезни, прогнозировать реакцию пациента на возможное лекарственное лечение.

Алгоритмы искусственного интеллекта используются для поддержки медицинских работников в клинических условиях и в научных исследованиях. ИИ в медицине подразумевает использование моделей машинного обучения для поиска медицинских данных и выявления идей, которые помогут улучшить результаты лечения и качество обслуживания пациентов.

В настоящее время большие успехи достигнуты при использовании ИИ в патоморфологии с целью анализа биопсийных образцов, в рентгенологии, МРТ и КТ. ИИ используется для интерпретации генетических данных, предсказывая риски различных заболеваний и рекомендуя персонализированные подходы к лечению.

Программы поддержки хирурга во время операции прочно вошли в медицинскую практику. Роботизированные руки системы с большей точностью имитируют движения рук хирурга, имеют трехмерное изображение и параметры увеличения, которые позволяют хирургу выполнять мельчайшие манипуляции. ИИ также может помочь справиться с выгоранием врачей за счет автоматизации повторяющихся и монотонных административных задач, позволяя врачам сосредоточиться на работе с пациентами.

Методы ИИ могут совершить революцию в моделировании доставки и высвобождения лекарств, оптимизировать терапию для персонализированной медицины и минимизировать побочные эффекты. Применяя алгоритмы искусственного интеллекта, исследователи могут учитывать индивидуальные особенности пациента и оптимизировать режимы дозирования для достижения эффективного персонализированного лечения. Процесс оптимизации лечения включает несколько этапов, в том числе сбор данных, выявление сигналов и их валидацию. Фармаконадзор также может воспользоваться преимуществами ИИ для обнаружения сигналов о возможных нежелательных эффектах лекарств.

Нет сомнения, что ИИ станет неотъемлемой частью медицины будущего. Следовательно, важно обучать новое поколение специалистов концепциям и применимости ИИ, а также тому, как эффективно сотрудничать на рабочем месте рядом с машинами для повышения производительности, развивать у них такие нетипичные пока для ИИ свойства, как эмпатия. Ведь как говорил академик В.М. Бехтерев, «если больному после разговора с врачом не стало легче, то это не врач».

Данный текст составлен с помощью GPT-Chatbot.

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

Архипов Владимир Владимирович, д-р мед. наук, доцент, ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России (Москва, 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)

Кононова Светлана Владимировна, д-р фарм. наук, доцент, ПИМУ (Нижний Новгород, Россия)

Корсун Лилия Владимировна, канд. биол. наук, 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)

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

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

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)

Солонина Анна Владимировна, д-р фарм. наук, профессор, ПГФА (Пермь, Россия)

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

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

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 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

Научный редактор

Смирнова Юлия Анатольевна, канд. фарм. наук

Редактор

Калиничев Сергей Анатольевич, канд. фарм. наук

Редактор перевода

Балтина Любовь Александровна

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

150 экз. Цена свободная

Подписано в печать

11.12.2023

Дата выхода в свет

23.12.2023

Подписной индекс

в каталоге «Пресса России» — 57940,

в каталоге агентства «Урал-Пресс» — 57940

Журнал является уникальным изданием, информирующим специалистов в сфере охраны здоровья и фармацевтической деятельности об аспектах фармакотерапии, связанных с риском возникновения нежелательных реакций. В журнале освещаются актуальные вопросы эффективности и безопасности лекарственных препаратов, совершенствования системы фармаконадзора, разработки и оптимизации методов фармакотерапии и профилактики заболеваний у пациентов, публикуются результаты изучения механизмов действия и проявлений нежелательных реакций, актуальная информация об административных решениях зарубежных регуляторных органов об ограничении обращения лекарственных препаратов, о необходимости внесения изменений в инструкции по их медицинскому применению в связи с изменением профиля безопасности.

В журнале публикуются обзоры, оригинальные статьи, клинические наблюдения, область исследований которых соответствует медицинским отраслям науки и следующим научным специальностям: Фармакология, клиническая фармакология; Внутренние болезни, Неврология, Геронтология и гериатрия.

Журнал входит в Перечень рецензируемых научных изданий, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук, на соискание ученой степени доктора наук.

Двухлетний импакт-фактор РИНЦ — 1,106.

Журнал индексируется в российских и международных реферативных и индексных базах данных: Chemical Abstracts (CAS), Embase, «Российский индекс цитирования» (РИНЦ), RUSMED, его архив включен в базы крупнейших агрегаторов научных ресурсов и библиотек Российская государственная библиотека, КиберЛенинка, ЭБС ЛАНБ, DOAJ, WorldCat, Академия Google (Google Scholar), Base и др.

Требования к оформлению статей и порядок их предоставления размещены на сайте www.risksafety.ru

Плата за публикацию статьи и рецензирование рукописи не взимается.

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

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

© Составление, оформление. ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России, 2023

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

Vladimir V. Arkhipov, Dr. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products (Moscow, 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)

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)

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

Svetlana V. Kononova, Dr. Sci. (Pharm.), Assoc. Prof., Privolzhsky Research Medical University (Nizhniy Novgorod, Russia)

Lilia V. Korsun, Cand. Sci. (Biol.), 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)

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)

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)

Anna V. Soloninina, Dr. Sci. (Pharm.), Prof., Perm State Pharmaceutical Academy (Perm, Russia)

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

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

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 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 Editor

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

Editor

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

Translation Editor

Liubov A. Baltina

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

150 copies. Free price

Passed for printing

11.12.2023

Date of publication

23.12.2023

Subscription codes

Pressa Rossii catalogue: 57940

Ural-Press agency catalogue: 57940

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

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

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

The journal's two-year RISC impact factor is 1.106.

The journal is indexed in Russian and international abstracting and indexing databases: Chemical Abstracts (CAS), Embase, Russian Index of Science Citation (RISC), RUSMED; and the journal's archive is included in major aggregator databases, such as Russian State Library, CyberLeninka, Lan' ELS, DOAJ, WorldCat, Google Academy (Google Scholar), Base, 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 and reviewing a manuscript.

The content is licensed under the Creative Commons Attribution 4.0 International licence (CC BY 4.0).

The journal is registered as a mass medium by the Federal Service for Supervision of Communications, Information Technologies and Mass Communications. Certificate PI No. FS77-82932 dated 14 March 2022.

АВТОРИТЕТНОЕ МНЕНИЕ

«Применение искусственного интеллекта способно принести фармацевтической отрасли десятки триллионов рублей»

А.В. Погребняк

ГЛАВНАЯ ТЕМА: ИСКУССТВЕННЫЙ ИНТЕЛЛЕКТ В ЗДРАВООХРАНЕНИИ: ПОЛЬЗА И РИСКИ

Оценка безопасности фармакологически активных веществ *in silico* с применением методов машинного обучения: обзор

В.В. Пороиков, А.В. Дмитриев, Д.С. Дружиловский, С.М. Иванов, А.А. Лагунин, П.В. Погодин, А.В. Рудик, П.И. Савосина, О.А. Тарасова, Д.А. Филимонов

Прогноз *in silico* токсикологических и фармакокинетических характеристик лекарственных соединений

П.М. Васильев, А.В. Голубева, А.Р. Королева, М.А. Перфильев, А.Н. Кочетков

Цифровое сопровождение фармакотерапии для соблюдения режима приема лекарственных препаратов

С.А. Заверячев, Е.Е. Лотник, М.А. Гиляван, Е.А. Юсуповская, К.А. Кошечкин

ДОКЛИНИЧЕСКИЕ И КЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Оценка нефротоксических свойств фавипиравира на модели клеточной линии RPTEC

В.А. Евтеев, И.С. Семенова, Н.Д. Бунятян, А.Б. Прокофьев

Клиническая фармакология антимикробных лекарственных средств: фокус на безопасность ванкомицина и линезолида

М.В. Журавлева, Е.В. Кузнецова, Н.Г. Бердникова, А.Б. Прокофьев, Т.Р. Каменева, Е.Ю. Демченкова

Терапия ингибиторами PCSK9 как альтернатива при непереносимости статинов

К.О. Шнайдер, М.Л. Максимов, В.А. Баранова, А.А. Некипелова

Фармакогенетически-информированная фармакометабомика как инновационный подход к оценке безопасности и риска фармакотерапии препаратами вальпроевой кислоты

Н.А. Шнайдер, В.В. Гречкина, В.В. Архипов, Р.Ф. Насырова

ФАРМАКОНАДЗОР

Анализ ошибок, выявленных при экспертной оценке планов управления рисками в составе регистрационных досье лекарственных препаратов

А.О. Ловкова, С.М. Гиулахмедова, А.А. Дружинина, А.А. Некипелова

НОВОСТИ КОКРЕЙН (COCHRANE)

AUTHORITATIVE OPINION

367 “Artificial Intelligence Can Bring Tens of Trillions of Rubles to the Pharmaceutical Industry”

A.V. Pogrebnyak

MAIN TOPIC: ARTIFICIAL INTELLIGENCE IN HEALTHCARE: BENEFITS AND RISKS

372 *In Silico* Estimation of The Safety of Pharmacologically Active Substances Using Machine Learning Methods: A Review

V.V. Poroikov, A.V. Dmitriev, D.S. Druzhilovskiy, S.M. Ivanov, A.A. Lagunin, P.V. Pogodin, A.V. Rudik, P.I. Savosina, O.A. Tarasova, D.A. Filimonov

390 *In Silico* Prediction of Toxicological and Pharmacokinetic Characteristics of Medicinal Compounds

P.M. Vassiliev, A.V. Golubeva, A.R. Koroleva, M.A. Perfilov, A.N. Kochetkov

409 Digital Pharmacotherapy Support for Medication Adherence

S.A. Zaveryachev, E.E. Lotnik, M.A. Gilavyan, E.A. Yusupovskaya, K.A. Koshechkin

PRECLINICAL AND CLINICAL STUDIES

423 Evaluation of Nephrotoxic Properties of Favipiravir Using the RPTEC Line Model

V.A. Evteev, I.S. Semenova, N.D. Bunyatyan, A.B. Prokofiev

430 Clinical Pharmacology of Antimicrobials: Focus on the Safety of Vancomycin and Linezolid

M.V. Zhuravleva, E.V. Kuznetsova, N.G. Berdnikova, A.B. Prokofiev, T.R. Kameneva, E.Yu. Demchenkova

442 PCSK9 Inhibitor Therapy as an Alternative for Statin Intolerance

K.O. Shnaider, M.L. Maximov, V.A. Baranova, A.A. Nekipelova

450 Pharmacogenetics-Informed Pharmacometabolomics as an Innovative Approach to Assessing the Safety and Risk of Pharmacotherapy with Valproic Acid

N.A. Shnayder, V.V. Grechkina, V.V. Arkhipov, R.F. Nasyrova

PHARMACOVIGILANCE

463 Analysis of Errors Identified during Regulatory Review of Risk Management Plans Submitted as Part of Registration Dossiers

A.O. Lovkova, S.M. Giulakhmedova, A.A. Druzhinina, A.A. Nekipelova

473 COCHRANE PUBLICATIONS

<https://doi.org/10.30895/2312-7821-2023-11-4-367-371>

Интервью / Interview



Андрей ПОГРЕБНЯК:
«Применение
искусственного интеллекта
способно принести
фармацевтической отрасли
десятки триллионов
рублей»

Andrey POGREBNIYAK:
“Artificial intelligence can
bring tens of trillions of
rubles to the pharmaceutical
industry”

РЕЗЮМЕ

Группа вычислительных методов, объединенных в наши дни понятием «искусственный интеллект», начала формироваться практически с возникновением математики. В последние десятилетия это направление получило колоссальное развитие и стало активно применяться в различных областях, в том числе в сфере фармации.

Применение искусственного интеллекта в жизненном цикле лекарственного средства — тема интервью с доктором химических и кандидатом фармацевтических наук, заведующим отделом информационных технологий, профессором кафедры физической и коллоидной химии Пятигорского медико-фармацевтического института — филиала ФГБОУ ВО ВолгГМУ Минздрава России Андреем Владимировичем ПОГРЕБНЯКОМ.

Ключевые слова: искусственный интеллект; машинное обучение; лекарственное средство; фармация; поиск активных соединений; скрининг; препараты-кандидаты; доклинические исследования; клинические исследования

Для цитирования: Погребняк А.В. Применение искусственного интеллекта способно принести фармацевтической отрасли десятки триллионов рублей. *Безопасность и риск фармакотерапии*. 2023;11(4):367–371. <https://doi.org/10.30895/2312-7821-2023-11-4-367-371>

ABSTRACT

The computational methods presently united by the concept of artificial intelligence began to form almost at the time of the emergence of mathematics. In recent decades, artificial intelligence has gained tremendous momentum and has become actively used in various fields, including pharmacy.

The use of artificial intelligence in the life cycle of a medicinal product is the topic of this interview with Andrey V. Pogrebnyak, Doctor of Chemistry and Candidate of Pharmaceutical Sciences, Head of the Information Technology Department and Professor of the Department of Physical and Colloid Chemistry of the Pyatigorsk Medical and Pharmaceutical Institute (Branch of the Volgograd State Medical University).

© А.В. Погребняк, 2023

Keywords: artificial intelligence; machine learning; medicines; pharmacy; screening for active compounds; screening; candidate medicines; drug candidates; non-clinical studies; clinical studies

For citation: Pogrebnyak A.V. Artificial intelligence can bring tens of trillions of rubles to the pharmaceutical industry. *Safety and Risk of Pharmacotherapy*. 2023;11(4):367–371. <https://doi.org/10.30895/2312-7821-2023-11-4-367-371>

— Андрей Владимирович, справочные издания трактуют искусственный интеллект как «свойство искусственных интеллектуальных систем выполнять творческие функции, которые традиционно считаются прерогативой человека». Как этот посыл может быть реализован в фармацевции?

Многомерная статистика, распознавание образов, компьютерное прогнозирование биологических и физико-химических свойств, то есть набор моделей и методов, который способен на основе полученной информации генерировать те или иные выводы, находятся в арсенале фармацевтических разработчиков и регуляторных органов уже более 60 лет. Но в последнее десятилетие количественные изменения перешли в качественные и использование элементов искусственного интеллекта (ИИ) на всех стадиях жизненного цикла лекарственного средства становится стандартной процедурой в основном за счет прогресса производительности и доступности вычислительных ресурсов. Анализ использования ИИ с 2012 года показывает экспоненциальный рост с удвоением вычислительных мощностей каждые 3,5 месяца. Для сравнения: удвоение по закону Мура происходит лишь каждые 18 месяцев. Рост вычислительных мощностей является ключевым компонентом прогресса в области ИИ, и пока эта тенденция продолжается, стоит приготовиться к появлению систем, выходящих за пределы текущих возможностей¹.

Стартом продвижения ИИ в среде разработчиков лекарственных средств в начале 60-х годов прошлого столетия явилось слияние методов расчета геометрической и электронной структуры малых молекул и методов многомерной статистики. На базе этого слияния появился обширный арсенал инструментов для разработки новых препаратов и лекарственных форм: модели QSAR (количественный анализ взаимосвязи «структура – биологическая активность») и QSPR (количественный анализ взаимосвязи «структура – свойства»). Параллельно с ними в регуляторную и аналитическую практику прочно вошли

математическое планирование эксперимента, компьютерная регистрация и определение достоверности данных качественного и количественного анализа, математическая обработка результатов биологических испытаний [1].

Объем полученной информации нарастал экспоненциально, и в начале 70-х годов XX века получили развитие химические базы данных, в которых возможность поиска по структурным единицам соединилась с данными об электронных, геометрических и фармакологических дескрипторах каждой молекулы. Возникло понятие «цифрового облака», описывающего каждое конкретное органическое соединение. Дальнейшее развитие вычислительных ресурсов и автоматизация поиска структур, проявляющих схожие биологические свойства, среди соединений с различным химическим строением позволили достигнуть главной цели – поиска новых биологически активных веществ без использования крайне дорогостоящей на тот момент процедуры тотального биологического скрининга. Методы ИИ, в частности искусственные нейронные сети, тоже стали применяться с этой целью [2].

Особо следует отметить заслуги отечественных ученых в безвозмездном предоставлении научной общественности данных прогноза биологической активности по химической структуре. Еще в середине 80-х годов прошлого века известные российские исследователи В.В. Поройков и Д.А. Филимонов осуществляли рассылку результатов прогнозирования, основанного на сравнении графов двумерных химических структур, по запросам исследователей, занимающихся синтезом или выделением потенциальных биологически активных веществ [3].

В 80-е годы прошлого века расчет распределения электронной плотности небольшой молекулы занимал сутки и был уделом мейнфреймов, с конца 2000-х – это считанные секунды работы офисного компьютера и студента второго курса. С «оцифровкой» описания органических молекул, публикацией данных в доступных базах знаний и развитием методов многомерной статистики и молекулярного докинга процедура

¹ <https://openai.com/research/ai-and-compute>

поиска новых активных соединений (кандидатов в лекарственные средства) стала тривиальной задачей [4].

Следующей задачей явилась автоматизация подбора компонентов лекарственной формы, ее дизайн. Вопреки устоявшимся представлениям, возможность использования препарата на фармацевтическом рынке определяется не столько эффективностью действующего вещества этого препарата, сколько технической возможностью транспортировки этого вещества к биологической мишени, обеспечением целевых показателей всех этапов фармакокинетического и фармакодинамического процессов.

Отдельной задачей является обеспечение оптимального срока годности и стабильности лекарственной формы, поскольку без этого даже самая эффективная молекула-лидер не способна стать полноценным препаратом. Автоматизированный подбор компонентов лекарственных форм — еще один важный пункт применения ИИ в разработке лекарственного средства.

Химическое многообразие компонентов современных лекарственных форм, интенсивность их фармакологического изучения и развитие методов прогнозирования оптимального состава выдвигают на передний план задачу по разработке новых эффективных молекулярных дескрипторов, наиболее полно отражающих физико-химические свойства молекул. Вместе с тем их создание не должно сопровождаться трудоемким экспериментом или дорогостоящими сложными расчетами. В сочетании с прикладными методами ИИ, позволяющими количественно оценивать дистанцию между массивами дескрипторов тысяч молекул, это может давать позитивные прикладные результаты [5].

— После завершения работы над лекарственной формой наступают этапы клинических испытаний лекарственного препарата. Можно ли с помощью искусственного интеллекта повысить вероятность успешного прохождения исследований?

На каждом из этих этапов аппарат ИИ может сузить круг решаемых задач. Известно, что от одной трети до половины всех клинических испытаний не переходят к следующему этапу. Это приводит к тому, что только один лекарственный препарат из трех, протестированных на первом этапе, получит одобрение, а с учетом разработки самой процедуры испытания их доля снижается до 10%. Это оказывает влияние

на стоимость разработки лекарственных препаратов: с учетом средств, израсходованных на неудачные испытания, предполагаемая средняя стоимость исследований и разработок, необходимых для вывода препарата на рынок, составляет более триллиона рублей. Однако благодаря быстро растущему объему медицинских данных, доступных исследователям (в том числе предоставляемых электронными медицинскими картами), и алгоритмам глубокого обучения можно значительно сократить число неудач [6].

Сложный этап клинических испытаний — это набор пациентов, примерно каждое пятое клиническое испытание не завершается набором участников главным образом из-за жестких критериев включения, которым исследователи должны следовать. Проблемы с регистрацией испытуемых и их соответствием приводят к продлению сроков регистрации, задержке подачи протоколов испытаний на одобрение регулирующих органов и впоследствии вызывают перенос запуска продукта сверх первоначально запланированных сроков. Все перечисленные задачи могут решаться с привлечением методов ИИ и, в частности, машинного обучения [7]. Применяя ИИ, исследователи могут значительно повысить эффективность и безопасность препарата при одновременном снижении затрат на проведение испытаний.

— После успешного проведения клинических испытаний наступает очередь стандартизации и регуляции всех этапов производства, анализа и применения лекарственного препарата. Чем в этом случае может быть полезен искусственный интеллект?

Стандартизация методов анализа и регулирования применения препарата также включают в себя ряд этапов, которые могут быть сокращены при использовании ИИ. При проведении аналитических работ приходится иметь дело с большим числом анализов, выполненных разными лабораториями или ведомствами, результаты анализов могут быть выражены в разной форме, поэтому использование их требует дополнительной обработки (пересчета) в едином формате.

Регуляторным и надзорным органам необходимо в ближайшее время разработать нормативные рекомендации по разработке, валидации и использованию методов ИИ в медицинской и фармацевтической практике, прежде всего в таких областях, как подтверждение достоверности данных, надежность, прозрачность,

фармаконадзор и мониторинг состояния пациентов в реальном времени. Этот вопрос уже поднимался в отечественном научном сообществе [8].

В целом использование ИИ значительно упрощает работу фармацевтического специалиста и химика-аналитика за счет возможности эффективного и быстрого анализа, фильтрации, сортировки, прогнозирования, определения области (классификации) и обработки больших объемов данных. ИИ помогает выстроить оптимальные пути для получения максимально эффективного решения аналитических, стандартизационных, метрологических и технологических задач. Рутинные процедуры выполняются быстрее и эффективнее, с меньшим количеством ошибок [9].

— Фарминдустрия — одна из самых динамичных отраслей, которая первой реагирует на все изменения на рынке, в том числе технологические. Насколько активно внедряется «искусственный разум» в деятельность отечественных фармкомпаний?

В настоящее время наибольшую активность в этом отношении проявляют зарубежные фармацевтические гиганты, способные инвестировать в масштабные проекты — от разработки новых препаратов до автоматизации производственных процессов. Обзор, недавно опубликованный авторитетным изданием Markets@Markets², показывает, что объем глобального рынка искусственного интеллекта в сфере здравоохранения вырастет с 4,9 млрд долларов США в 2020 г. до 45,2 млрд долларов США к 2026 г. Среднегодовой рост рынка составляет 44,9%.

С другой стороны, Указом Президента России № 490 еще в 2019 году была утверждена Национальная стратегия развития искусственного интеллекта на период до 2030 года³,

нацеленная на то, чтобы Россия стала одной из стран-лидеров в области ИИ. Одним из ключевых направлений стратегии является развитие рынка программных продуктов на основе ИИ для здравоохранения нашей страны. Тем не менее на текущий 2023 год менее 5% отечественных фармацевтических предприятий и организаций используют или инвестируют в технологии ИИ, несмотря на то что ИИ явно помогает снизить операционные расходы.

ИИ в фармации используется при создании автоматизированных алгоритмов для выполнения задач, которые ранее исполнялись человеком искусственным интеллектом. В последние пять лет применения ИИ в химико-фармацевтической и биотехнологической промышленности пересмыслен весь процесс разработки лекарственного препарата. Машинное обучение и ИИ делают поиск новых фармацевтических препаратов более быстрым, дешевым и эффективным.

Даже по самым скромным оценкам, применение ИИ при внедрении инноваций, повышении производительности тестирования, автоматизации процессов при проведении клинических испытаний и выборе рационального дизайна лекарственных форм может приносить фармацевтической отрасли (особенно в условиях локализации производства и нивелирования последствий санкций) десятки триллионов рублей экономии.

Выгоды от использования ИИ в фармацевтических и биотехнологических разработках очевидны, но фактический переход к внедрению таких технологий может быть не столь быстрым, как хотелось бы. Несомненно одно: активное применение ИИ — это будущее фармации, и те компании, которые адаптируют и внедряют новые процессы, будут иметь стратегическое преимущество.

Литература / References

1. Yousefinejad S, Hemmateenejad B. Chemometrics tools in QSAR/QSPR studies: a historical perspective. *Chemometr Intell Lab Syst.* 2015;149:177–204. <https://doi.org/10.1016/j.chemolab.2015.06.016>
2. Myint KZ, Wang L, Tong Q, Xie XQ. Molecular fingerprint-based artificial neural networks QSAR for ligand biological activity predictions. *Mol Pharm.* 2012;9(10):2912–23. <https://doi.org/10.1021/mp300237z>
3. Филимонов ДА, Поройков ВВ, Караичева ЕИ. Компьютерное прогнозирование спектра биологической активности химических соединений по их структурной формуле: система PASS. *Фармакология и токсикология.* 1985;58(2);56. Filimonov DA, Poroikov VV, Karaicheva EI. Computerised prediction of the spectrum of biological activity of chemical compounds by their structural formulas: PASS system. *Pharmacology and Toxicology.*

² <https://www.marketsandmarkets.com/Market-Reports/artificial-intelligence-healthcare-market-54679303.html>

³ Указ Президента Российской Федерации от 10.10.2019 № 490 «О развитии искусственного интеллекта в Российской Федерации».

- 1985;58(2);56 (In Russ.).
4. Jabalia N, Kumar A, Kumar V, Rani R. *In silico* approach in drug design and drug discovery: an update. In: Singh SK, ed. *Innovations and implementations of computer aided drug discovery strategies in rational drug design*. Springer; 2021.
https://doi.org/10.1007/978-981-15-8936-2_10
 5. Погребняк АВ, Кульгав ЕА, Ковтун ЕВ, Погребняк ЛВ. *Цифровая трансформация и искусственный интеллект в разработке БАВ и лекарственных форм*. М.: Мир науки; 2022.
Pogrebnyak AV, Kulgav EA, Kovtun EV, Pogrebnyak LV. *Digital transformation and artificial intelligence in the development of biologically active substances and dosage forms*. Moscow: World of Science; 2022.
 6. Askin S, Burkhalter D, Calado G, El Dakrouni S. Artificial intelligence applied to clinical trials: opportunities and challenges. *Health Technol (Berl)*. 2023;13(2):203–13.
<https://doi.org/10.1007/s12553-023-00738-2>
 7. Weissler EH, Naumann T, Andersson T, Ranganath R, Elemento O, Luo Y, et al. The role of machine learning in clinical research: transforming the future of evidence generation. *Trials*. 2021;22(1):537.
<https://doi.org/10.1186/s13063-021-05489-x>
 8. Зинченко ВВ, Хоружая АН, Шарова ДЕ, Ахмад ЕС, Мокиенко ОА, Владимирский АВ, Морозов СП. Стандартизация в области регулирования технологий искусственного интеллекта в российском здравоохранении. *Казанский медицинский журнал*. 2021;102(6):923–33.
Zinchenko VV, Khoruzhaya AN, Sharova DE, Akhmad ES, Mokienko OA, Vladimirovsky AV, Morozov SP. Standardization in regulating artificial intelligence systems in Russian healthcare. *Kazan Medical Journal*. 2021;102(6):923–33 (In Russ.).
<https://doi.org/10.17816/KMJ2021-923>
 9. Moor M, Banerjee O, Abad ZSH, Krumholz HM, Leskovec J, Topol EJ, Rajpurkar P. Foundation models for generalist medical artificial intelligence. *Nature*. 2023;616(7956):259–65.
<https://doi.org/10.1038/s41586-023-05881-4>

ОБ АВТОРЕ / AUTHOR

Погребняк Андрей Владимирович, д-р хим. наук, канд. фарм. наук
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9932-4205>
pspa2007@yandex.ru

Andrey V. Pogrebnyak, Dr. Sci. (Chem.), Cand. Sci. (Pharm.)
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9932-4205>
pspa2007@yandex.ru

УДК 615.065:544.165

<https://doi.org/10.30895/2312-7821-2023-11-4-372-389>

Обзорная статья / Review



Оценка безопасности фармакологически активных веществ *in silico* с применением методов машинного обучения: обзор

В.В. Поройков¹✉, А.В. Дмитриев¹, Д.С. Дружиловский¹, С.М. Иванов^{1,2}, А.А. Лагунин^{1,2},
П.В. Погодин¹, А.В. Рудик¹, П.И. Савосина¹, О.А. Тарасова¹, Д.А. Филимонов¹

¹ Федеральное государственное бюджетное научное учреждение
«Научно-исследовательский институт биомедицинской химии имени В.Н. Ореховича»,
Погодинская ул., д. 10, стр. 8, Москва, 119121, Российская Федерация

² Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования
«Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова»
Министерства здравоохранения Российской Федерации,
ул. Островитянова, д. 1, Москва, 117997, Российская Федерация

✉ Контактное лицо: Поройков Владимир Васильевич vladimir.poroikov@ibmc.msk.ru

РЕЗЮМЕ

Актуальность. В исследованиях и разработках новых лекарственных препаратов повсеместно используются методы машинного обучения (ML). Их применение особенно актуально для оценки безопасности фармакологически активных веществ на ранних стадиях исследований, что существенно снижает риски получения отрицательных результатов в дальнейшем.

Цель. Обзор основных информационных и прогностических ресурсов, которые могут быть использованы для оценки безопасности фармакологически активных веществ с применением методов *in silico*.

Обсуждение. Использование новых методов ML позволяет на основе анализа зависимостей «структура–активность» оценивать наиболее вероятные молекулярные мишени, с которыми может взаимодействовать конкретное соединение, потенциальные фармакотерапевтические и побочные эффекты, острую и специфическую токсичность, метаболизм и другие фармакодинамические, фармакокинетические и токсикологические характеристики изучаемых веществ. Получение этой информации дает возможность определить приоритетные направления экспериментального тестирования биологической активности на ранних стадиях исследований и отобрать соединения с низкой вероятностью проявления побочных и токсических эффектов. В настоящем обзоре рассмотрены свободно доступные в сети Интернет информационные и прогностические ресурсы, которые позволяют оценивать безопасность соединения на основе его структурной формулы с применением подходов ML. Особое внимание уделено отечественным компьютерным разработкам, представленным на платформе Way2Drug (<https://www.way2drug.com/dr/>).

Выводы. Современные методы компьютерной оценки свойств фармакологически активных веществ на основе анализа зависимостей «структура–активность» методами ML обеспечивают получение информации о различных характеристиках безопасности этих соединений и позволяют отбирать наиболее перспективные кандидаты для углубленных доклинических и клинических исследований.

Ключевые слова: фармакологически активные вещества; безопасность; исследования *in silico*; анализ зависимость «структура–активность»; компьютерное конструирование лекарственных средств; машинное обучение; платформа Way2Drug

Для цитирования: Поройков В.В., Дмитриев А.В., Дружиловский Д.С., Иванов С.М., Лагунин А.А., Погодин П.В., Рудик А.В., Савосина П.И., Тарасова О.А., Филимонов Д.А. Оценка безопасности фармакологически активных веществ *in silico* с применением методов машинного обучения: обзор. *Безопасность и риск фармакотерапии*. 2023;11(4):372–389. <https://doi.org/10.30895/2312-7821-2023-11-4-372-389>

© В.В. Поройков, А.В. Дмитриев, Д.С. Дружиловский, С.М. Иванов, А.А. Лагунин, П.В. Погодин, А.В. Рудик, П.И. Савосина, О.А. Тарасова, Д.А. Филимонов, 2023

Финансирование. Работа выполнена в рамках гранта Российского научного фонда, проект № 19-15-00396, <https://rscf.ru/project/19-15-00396/>

Конфликт интересов. Все авторы являются разработчиками ресурсов на платформе Way2Drug.

In Silico Estimation of the Safety of Pharmacologically Active Substances Using Machine Learning Methods: A Review

Vladimir V. Poroikov^{1,✉}, Alexander V. Dmitriev¹, Dmitry S. Druzhilovskiy¹, Sergey M. Ivanov^{1,2}, Alexey A. Lagunin^{1,2}, Pavel V. Pogodin¹, Anastasiya V. Rudik¹, Polina I. Savosina¹, Olga A. Tarasova¹, Dmitry A. Filimonov¹

¹ V.N. Orekhovich Research Institute of Biomedical Chemistry,
10/8 Pogodinskaya St., Moscow 119121, Russian Federation

² N.I. Pirogov Russian National Research Medical University,
1 Ostrovityanov St., Moscow 117997, Russian Federation

✉ Corresponding author: **Vladimir V. Poroikov** vladimir.poroikov@ibmc.msk.ru

ABSTRACT

Scientific relevance. Currently, machine learning (ML) methods are widely used in the research and development of new pharmaceuticals. ML methods are particularly important for assessing the safety of pharmacologically active substances early in the research process because such safety assessments significantly reduce the risk of obtaining negative results in the future.

Aim. This study aimed to review the main information and prediction resources that can be used for the assessment of the safety of pharmacologically active substances *in silico*.

Discussion. Novel ML methods can identify the most likely molecular targets for a specific compound to interact with, based on structure–activity relationship analysis. In addition, ML methods can be used to search for potential therapeutic and adverse effects, as well as to study acute and specific toxicity, metabolism, and other pharmacodynamic, pharmacokinetic, and toxicological characteristics of investigational substances. Obtained at early stages of research, this information helps to prioritise areas for experimental testing of biological activity, as well as to identify compounds with a low probability of producing adverse and toxic effects. This review describes free online ML-based information and prediction resources for assessing the safety of pharmacologically active substances using their structural formulas. Special attention is paid to the Russian computational products presented on the Way2Drug platform (<https://www.way2drug.com/dr/>).

Conclusions. Contemporary approaches to the assessment of pharmacologically active substances *in silico* based on structure–activity relationship analysis using ML methods provide information about various safety characteristics and allow developers to select the most promising candidates for further in-depth preclinical and clinical studies.

Keywords: pharmacologically active substances; safety; *in silico* studies; structure–activity relationship; SAR; computer-aided drug design; machine learning; Way2Drug

For citation: Poroikov V.V., Dmitriev A.V., Druzhilovskiy D.S., Ivanov S.M., Lagunin A.A., Pogodin P.V., Rudik A.V., Savosina P.I., Tarasova O.A., Filimonov D.A. *In silico* estimation of the safety of pharmacologically active substances using machine learning methods: a review. *Safety and Risk of Pharmacotherapy*. 2023;11(4):372–389. <https://doi.org/10.30895/2312-7821-2023-11-4-372-389>

Funding. This study was carried out within the framework of Russian Science Foundation project No. 19-15-00396, <https://rscf.ru/project/19-15-00396/>

Disclosure. The authors are developers of the resources presented on the Way2Drug platform.

Введение

Целью доклинических исследований лекарственных средств для медицинского применения является оценка их безопасности, качества и эффективности¹. Традиционно изучение безопасности фармакологически активных веществ² осуществляется на экспериментальных животных в соответствии с правилами надлежащей лабораторной практики (Good Laboratory Practice, GLP)³. На основании экспертизы пакета документов, содержащего информацию о результатах изучения фармакодинамических, фармакокинетики и токсикологических характеристик фармакологически активных веществ, уполномоченным федеральным органом исполнительной власти выносится решение о выдаче разрешения на проведение клинических исследований⁴.

Методы компьютерного конструирования лекарственных средств (Computer-Aided Drug Design, CADD), широко применяемые в последние 30 лет для поиска перспективных лекарственно-подобных химических соединений (drug-like compounds) и оптимизации их свойств, стали использоваться на всех стадиях исследований и разработок новых лекарственных препаратов [1]. Предпосылкой для этого явилось накопление свободно доступных в сети Интернет сведений о различных видах биологической активности веществ разных химических классов [2]. В совокупности веб-ресурсы содержат огромный массив гетерогенных химических и биомедицинских данных, которые по своему объему, разнообразию и скорости накопления соответствуют понятию «большие данные» (Big Data) [3]. Доступные данные после предварительной обработки в соответствии с современными требованиями [4] используются в качестве обучающих выборок для построения количественных и классификационных моделей зависимостей «структура–активность» (structure–activity relationship, SAR) с применением различных методов машинного обучения (machine learning, ML)⁵. С помощью этих моделей осуществляется оценка наиболее вероятных

молекулярных мишеней, с которыми может взаимодействовать анализируемое соединение, потенциальных фармакотерапевтических и побочных эффектов, острой и специфической токсичности, биодоступности, метаболизма в организме человека и др. [5].

В последние годы методы ML, используемые для анализа зависимостей «структура–активность», нередко называют методами искусственного интеллекта (artificial intelligence, AI) [6]. Однако, как видно из опубликованных аналитических обзоров [7–9], методы искусственного интеллекта успешно применяются в решении задач распознавания образов (например, рентгеновских снимков), а не прогноза свойств новых химических соединений. В задачах анализа SAR ничего выходящего за рамки ML не применяют (даже если авторы называют эти методы AI), поэтому в нашем обзоре мы используем термин «машинное обучение».

Применение методов *in silico* для оценки безопасности потенциальных лекарственных препаратов недавно одобрено официально: в США принят закон, согласно которому тестирование лекарственных средств на животных перед тем, как начать испытания на людях, больше не является обязательным для получения одобрения Управления по контролю за качеством продуктов питания и лекарственных средств (Food and Drug Administration, FDA) на проведение клинических испытаний [10]. Согласно этому закону «... термин «доклиническое испытание» означает испытание, проводимое *in vitro*, *in silico* или *in chemico*, или испытание *in vivo* без участия человека, которое проводится до или во время клинического исследования безопасности и эффективности лекарственного средства и может включать тесты на животных или методы испытаний, основанные на биологии человека или модельных системах, таких как клеточные тест-системы, микрофизиологические системы, биопринтинговые или компьютерные модели».

Цель работы – обзор основных информационных и прогностических ресурсов, которые

¹ Федеральный закон Российской Федерации от 12.04.2010 № 61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств».

² Здесь и далее термином «фармакологически активное вещество» обозначены органические соединения, изучаемые с целью создания лекарственных препаратов независимо от стадии исследований (тестирование биологической активности в экспериментах *in vitro* или *in vivo*, доклинические исследования, клинические испытания), а также разрешенные к медицинскому применению фармацевтические субстанции, побочное действие препаратов на основе которых изучается в процессе широкомасштабного применения в клинике, либо исследуемые с целью расширения первоначальных показаний к применению.

³ Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 01.04.2016 № 199н «Об утверждении Правил надлежащей лабораторной практики».

⁴ Федеральный закон Российской Федерации от 12.04.2010 № 61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств».

⁵ Здесь и далее термин «активность» означает фармакотерапевтические эффекты, молекулярные механизмы действия, специфическую токсичность, цитотоксичность по отношению к разным клеточным линиям, побочное действие, влияние на метаболизм и другие фармакодинамические и фармакокинетические характеристики лекарственно-подобных соединений.

могут быть использованы для оценки безопасности фармакологически активных веществ с применением методов *in silico*.

Информационные ресурсы

Информация о наиболее важных свободно доступных в сети Интернет базах данных (БД), содержащих сведения о структуре, биологической активности, побочных эффектах, токсичности, метаболизме и других характеристиках фармакологически активных веществ⁶, приведена в *таблице 1*.

PubChem⁷ — это открытая химическая БД Национальных институтов здоровья США (National Institutes of Health, NIH), в которую пользователи могут загружать собственные данные с целью последующего некоммерческого использования. Актуальная версия БД содержит информацию о структуре 115,7 млн уникальных соединений, 1,6 млн тест-систем, 292 млн записей данных о биологической активности, 113,7 тыс. мишеней и др.

ChEMBL⁸ — аннотируемая вручную БД по биологически активным веществам, имеющим лекарственно-подобные характеристики. В ней содержится информация о химической структуре и биологической активности химических соединений, а также геномные данные, что должно способствовать трансляции результатов исследования геномов в создание новых лекарственных средств. Актуальная версия БД содержит информацию о 2,4 млн уникальных соединений, 14 тыс. лекарственных средств, 6,7 тыс. механизмах действия, 1,6 млн тест-систем, 20,3 млн записей данных о биологической активности и др.

DrugBank⁹ содержит информацию о лекарственных средствах и фармакологических мишенях. БД (версия 5.1.10) содержит 15 858 записей о лекарственных средствах, включая информацию о разрешенных к медицинскому применению 2750 малых молекулах, 1597 биопрепаратах (белки, пептиды, вакцины и аллергены), 134 пищевых добавках и сведения о 6721 фармакологически активном веществе, изучаемых с целью создания лекарственных

средств. Кроме того, в DrugBank содержится информация о 5296 различных белках (мишени, ферменты, транспортеры, переносчики), связанная с записями о лекарственных средствах.

DrugCentral¹⁰ содержит информацию о 4773 лекарственных препаратах для терапии заболеваний человека (2331 зарегистрированных FDA и 456 — Европейским агентством по лекарственным средствам (European Medicines Agency, EMA)), а также о 396 ветеринарных препаратах, зарегистрированных FDA; всего о 142 303 торговых наименованиях. В БД представлены сведения о клинических показаниях, фармакологических эффектах, молекулярных мишенях, механизмах действия и др.

WWAD (World-Wide Approved Drugs)¹¹ содержит информацию об активных фармацевтических субстанциях, зарегистрированных в 50 странах мира, включая названия, структурные формулы, молекулярные мишени, фармакотерапевтические группы, показания к применению, страны, в которых препарат впервые введен в медицинскую практику, ссылки на соответствующие регуляторные агентства, идентификаторы пространственной структуры соединения в комплексе с белком в банке данных трехмерных структур белков (Protein Data Bank, PDB)¹².

Pharos¹³ содержит информацию из базы знаний, создаваемой в рамках объединенной программы NIH Illuminating the Druggable Genome. Целью данной программы является разработка всеобъемлющей интегрированной базы знаний по фармакологическим мишеням, включая слабоаннотированные участки генома. Особое внимание уделено трем наиболее часто встречающимся семействам белков: рецепторы, сопряженные с G-белками, ионные каналы и киназы.

Open Targets¹⁴ — платформа для доступа к агрегированным общедоступным знаниям о связи молекулярных мишеней и заболеваний с целью приоритизации исследований и разработок. Предоставлены агрегированные данные по генетике, соматическим мутациям, анализу геной экспрессии, лекарственным средствам, фармакологическим моделям и ссылки на литературу. Связь мишени с заболеванием

⁶ Информация о содержании баз данных приведена по состоянию на август 2023 г.

⁷ <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov>

⁸ <https://www.ebi.ac.uk/chembl>

⁹ <https://go.drugbank.com>

¹⁰ <https://drugcentral.org>

¹¹ https://www.way2drug.com/dr/ww_drug_approved.php

¹² <https://www.rcsb.org/>

¹³ <https://pharos.nih.gov>

¹⁴ <https://www.opentargets.org>

Таблица 1. Информационные ресурсы, которые могут использоваться при подготовке обучающих выборок для анализа зависимостей «структура–активность» химических соединений

Table 1. Information resources that may be used to prepare training sets for structure–activity relationship analysis of chemical compounds

Название <i>Name</i>	Краткая характеристика <i>Brief description</i>	Интернет-адрес <i>Internet address</i>
PubChem	Крупнейший свободно доступный ресурс с информацией о структуре и свойствах известных химических соединений <i>The largest free resource on the structure and properties of known chemical compounds</i>	https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov
ChEMBL	Информация о биологически активных соединениях <i>Information about biologically active compounds</i>	https://www.ebi.ac.uk/chembl
DrugBank	Информация о лекарственных средствах и фармакологических мишенях <i>Information about medicines and pharmacological targets</i>	https://go.drugbank.com
DrugCentral	Информация об активных фармацевтических субстанциях, зарегистрированных в США, Европейском Союзе, Японии <i>Information about active pharmaceutical substances registered in USA, EU, and Japan</i>	https://drugcentral.org
WWAD	Информация об активных фармацевтических субстанциях, зарегистрированных в 50 странах мира <i>Information about active pharmaceutical substances approved in 50 countries</i>	https://www.way2drug.com/drug_approved.php
Pharos	Информация о мишенях и лекарственных средствах, отобранная в рамках Программы Национальных институтов здравоохранения США (National Institutes of Health, NIH) "Illuminating the Druggable Genome" <i>Information about targets and medicines collected in the framework of the Illuminating the Druggable Genome programme of the National Institutes of Health (NIH)</i>	https://pharos.nih.gov
Open Targets	Информация о связи молекулярных мишеней и заболеваний для приоритизации исследований <i>Information about molecular target–disease relationships for study prioritisation</i>	https://www.opentargets.org
SIDER	Информация о нежелательных реакциях при применении лекарственных препаратов <i>Information about adverse drug reactions associated with medicinal products</i>	http://sideeffects.embl.de
CTD	Информация о взаимодействиях химических веществ с генами/белками и взаимосвязях между веществами, генами/белками, заболеваниями и фенотипами <i>Information about interactions of chemical substances with genes/proteins and relationships between chemicals, genes/proteins, diseases, and phenotypes</i>	https://ctdbase.org
HMDB	Информация о метаболоме человека <i>Information about the human metabolome</i>	https://hmdb.ca
FoodB	Информация о компонентах пищевых продуктов <i>Information about food ingredients</i>	https://foodb.ca
RISCTOX	Информация о широко используемых опасных химических веществах <i>Information about commonly used hazardous chemicals</i>	https://risctox.istas.net/en
TOXRIC	Детальная информация о токсикологических характеристиках свыше 100 тысяч химических соединений <i>Detailed information about toxicological characteristics of over 100,000 chemical compounds</i>	https://toxric.bioinformai.tech
Tox21	Информация о структуре и токсичности около 10 тысяч химических соединений <i>Information on the structure and toxicity of about 10,000 chemical compounds</i>	https://tripod.nih.gov/tox21/pubdata
OnSIDES	Информация о побочном действии лекарственных препаратов, извлеченная из инструкций по медицинскому применению <i>Information on side effects of medicinal products obtained from product labels</i>	https://nsides.io/

Таблица составлена авторами / The table is prepared by the authors

оценивается на основе расчетного интегрального показателя.

SIDER¹⁵ содержит информацию о 1430 разрешенных к медицинскому применению лекарственных средствах и 5868 зарегистрированных нежелательных реакциях при их использовании в клинике (всего 139 756 пар записей «лекарственное средство – нежелательная реакция»). Эта информация извлечена из общедоступных документов и инструкций по медицинскому применению лекарственных препаратов. Представленная в SIDER информация включает классификацию лекарственных средств и нежелательных реакций, частоту развития нежелательных реакций, а также ссылки на дополнительную информацию, например о взаимосвязях между действующими фармацевтическими субстанциями и фармакологическими мишенями.

CTD (Comparative Toxicogenomics Database)¹⁶ – информационный ресурс, предоставляющий собранную вручную информацию о взаимодействиях химических веществ с генами и белками, взаимосвязях между химическими веществами и болезнями и между генами и болезнями. Эти данные объединяются с данными о функциях генов и белков и данными о регуляторных сигнальных путях, что позволяет формировать гипотезы о механизмах, лежащих в основе заболеваний, связанных с неблагоприятным воздействием окружающей среды на организм человека.

HMDB¹⁷ содержит подробную информацию о низкомолекулярных метаболитах, обнаруженных в организме человека, и может использоваться для исследований в метаболомике, медицинской химии, поиске биомаркеров, а также для образовательных целей. БД содержит информацию о трех типах данных и взаимосвязях между ними: 1) химические данные, 2) клинические данные и 3) данные молекулярной биологии/биохимии. Всего имеется 220 945 записей о метаболитах (как водорастворимых, так и жирорастворимых), а также данные о 8610 белковых последовательностях (ферментах и переносчиках), связанных с записями о метаболитах. Примерно 2/3 информации относится к химическим/клиническим данным, а 1/3 посвящена

ферментативным или биохимическим данным. Имеются гиперссылки на другие базы данных (KEGG, PubChem, MetaCyc, ChEBI, PDB, UniProt и GenBank).

FoodB¹⁸ – наиболее полный ресурс по компонентам пищевых продуктов, включая макро- и микроэлементы, а также соединения, которые придают пище цвет, текстуру, вкус и аромат. Для каждого химического соединения представлены данные о названии, структуре, химическом классе, физико-химических свойствах, его источнике (источниках) в пищевых продуктах, цвете, аромате, вкусе, физиологическом действии, предполагаемом влиянии на здоровье (по опубликованным результатам исследований) и сведения о концентрации в различных пищевых продуктах.

RISCTOX¹⁹ содержит в систематизированной форме краткую информацию об используемых в быту и промышленности опасных химических веществах (канцерогенах, мутагенах, эндокринных деструкторах, нейротоксикантах, сенсibilизаторах и др.), применение которых сопряжено с рисками для здоровья и окружающей среды.

TOXRIC²⁰ содержит токсикологическую информацию о 113 720 химических соединениях, охарактеризованных по 13 категориям токсичности, включая 275 параметров (endpoints) и 38 типов дескрипторов (структурные, транскриптомные, метаболические данные и др.). Различные наборы данных могут быть загружены в формате *.csv и использованы для построения моделей SAR с применением ML.

Tox21²¹ содержит около 10 тысяч записей, включая структурные формулы и данные о 38 различных видах токсичности химических соединений. Информация из этой БД широко используется для валидации различных методов ML.

OnSIDES²² содержит информацию о нежелательных реакциях почти 2000 однокомпонентных и комбинированных препаратов, извлеченную из разделов «Boxed Warnings» и «Adverse Reactions» инструкций по медицинскому применению.

Необходимо подчеркнуть, что в настоящее время в свободном доступе нет единого

¹⁵ <http://sideeffects.embl.de>

¹⁶ <https://ctdbase.org>

¹⁷ <https://hmdb.ca>

¹⁸ <https://foodb.ca>

¹⁹ <https://risctox.istas.net/en>

²⁰ <https://toxric.bioinformai.tech>

²¹ <https://tripod.nih.gov/tox21/pubdata>

²² <https://nsides.io/>

информационного ресурса, который содержал бы исчерпывающую информацию, необходимую для оценки безопасности лекарственно-подобных химических соединений. И хотя при формировании перечисленных выше информационных ресурсов их авторами проведена определенная работа по стандартизации представления данных, для обеспечения хорошего качества моделей (количественных) зависимостей «структура–активность» ((quantitative) structure–activity relationships, (Q)SAR), наряду с необходимостью извлечения информации из различных источников и ее агрегации, требуется тщательная предварительная обработка данных в соответствии с современными рекомендациями [4].

Прогностические ресурсы

В таблице 2 приведена информация о некоторых свободно доступных в сети Интернет прогностических веб-ресурсах, позволяющих получать оценки различных характеристик биологической активности лекарственно-подобных

химических соединений на основе предварительно построенных моделей (Q)SAR.

SwissTargetPrediction²³ прогнозирует наиболее вероятные взаимодействия химических соединений с более чем 3000 белков человека, мыши и крысы на основе оценки структурного сходства с 370 000 биологически активных соединений.

SuperPred²⁴ прогнозирует наиболее вероятные взаимодействия химических соединений с 2353 молекулярными мишенями и их принадлежность к 4403 анатомио-терапевтическо-химическим классам (в соответствии с классификацией Всемирной организации здравоохранения) на основе оценки структурного сходства с известными фармацевтическими субстанциями.

ADMETlab²⁵ прогнозирует характеристики химических соединений, связанные с поступлением в организм, распределением, метаболизмом и выделением, а также токсическими или побочными эффектами (Absorption, Distribution, Metabolism, Excretion, and Toxicity, ADMET). Прогноз осуществляется на основе

Таблица 2. Прогностические ресурсы, которые могут использоваться для оценки активности химических соединений

Table 2. Prediction resources that may be used to estimate the activity of chemical compounds

Название <i>Name</i>	Краткая характеристика <i>Brief description</i>	Интернет-адрес <i>Internet address</i>
SwissTargetPrediction	Прогноз взаимодействия химических соединений с 3 тысячами молекулярных мишеней на основе структурного сходства <i>Prediction of the interaction of chemical compounds with 3000 molecular targets based on structural similarity</i>	http://www.swisstargetprediction.ch/
SuperPred	Прогноз принадлежности химических соединений к различным классам (в соответствии с анатомио-терапевтическо-химической классификацией лекарственных средств), и их взаимодействия с молекулярными мишенями <i>Prediction of chemical compounds' classes (according to the Anatomical Therapeutic Chemical classification system) and interactions with molecular targets</i>	https://prediction.charite.de/
ADMETlab	Прогноз ADMET* характеристик химических соединений <i>Prediction of ADMET* characteristics of chemical compounds</i>	https://admet.scbdd.com/
SwissADME	Прогноз ADME характеристик химических соединений <i>Prediction of ADME characteristics of chemical compounds</i>	http://www.swissadme.ch/
ProTox-II	Прогноз различных видов токсичности химических соединений <i>Prediction of various types of toxicity of chemical compounds</i>	https://tox-new.charite.de/prottox_II/
NCATS Predictor	Прогноз различных видов биологической активности и токсичности химических соединений <i>Prediction of various types of biological activity and toxicity of chemical compounds</i>	https://predictor.ncats.io/predictor/

Таблица составлена авторами / The table is prepared by the authors

* ADMET — абсорбция, распределение, метаболизм, выведение из организма и токсичность.

* ADMET: Adsorption, Distribution, Metabolism, Excretion, and Toxicity.

²³ <http://www.swisstargetprediction.ch/>

²⁴ <https://prediction.charite.de/>

²⁵ <https://admet.scbdd.com/>

структурной формулы с применением моделей (Q)SAR, построенных с использованием обучающей выборки, содержащей 288 967 записей; при этом прогнозируется 31 характеристика, связанная с ADMET.

SwissADME²⁶ прогнозирует лекарственное подобие (drug-likeness), различные физико-химические и ADME характеристики химических соединений.

ProTox-II²⁷ прогнозирует острую токсичность, гепатотоксичность, цитотоксичность, канцерогенность, мутагенность, иммунотоксичность, а также влияние на мишени и регуляторные сигнальные пути, ассоциированные с проявлением токсичности, в соответствии с информацией из БД Tox21.

NCATS Predictor²⁸ позволяет осуществлять прогноз 1180 видов биологической активности на основе структурных формул химических соединений с использованием моделей (Q)SAR, построенных путем анализа зависимостей «структура–активность» для обучающей выборки из 80 000 соединений.

Аналогично рассмотренной выше ситуации с информационными источниками в свободном доступе нет единого веб-ресурса, который обеспечивал бы прогноз всего комплекса характеристик, необходимых для оценки безопасности фармакологически активных веществ. Кроме того, сравнение различных прогностических веб-ресурсов между собой показывает, что их точность и предсказательная способность существенно различаются [11–14]. Поэтому, прежде чем приступать к практическому использованию конкретных веб-ресурсов, следует протестировать их пригодность для получения расчетных оценок в конкретной предметной области (например, выполнив прогноз характеристик веществ из изучаемого химического класса, для которых соответствующие параметры надежно определены в эксперименте).

Прогностические ресурсы на платформе Way2Drug

PASS (Prediction of Activity Spectra for Substances) – одна из наиболее известных в мире компьютерных программ, обеспечивающая прогнозирование нескольких тысяч видов активности лекарственно-подобных химических соединений на основе их структурных формул [15–18].

Разработка этой программы осуществляется нашим коллективом в течение более чем 30 лет (рис. 1). Установление зависимостей «структура–активность» в современной версии PASS 2022 осуществляется с применением оригинального классификатора, основанного на наивном байесовском подходе, разработанных нами дескрипторов множественных атомных окрестностей (multilevel neighbourhoods of atoms, MNA) и анализе обучающей выборки, содержащей информацию о структуре и биологической активности свыше 1,6 млн лекарственно-подобных химических соединений. Для более 8,5 тыс. прогнозируемых видов биологической активности (механизмы действия, фармакотерапевтические эффекты, побочные и токсические эффекты, взаимодействие с нежелательными мишенями, взаимодействие с ферментами лекарственного метаболизма, взаимодействие с белками-транспортерами, влияние на изменение экспрессии отдельных генов) среднее значение инвариантной точности прогноза при скользящем контроле с исключением по одному выше 0,93.

Нами реализован свободно доступный в сети Интернет веб-ресурс PASS Online²⁹, который обеспечивает прогнозирование профилей биологической активности лекарственно-подобных химических соединений на основе их структурных формул [16, 17]. PASS Online в настоящее время используют 50 000 исследователей из 106 стран мира с целью отбора наиболее перспективных соединений для синтеза и определения приоритетных направлений тестирования их биологической активности. Точность и предсказательная способность веб-ресурса PASS Online превосходят таковые у доступных в интернете аналогов [12]. В соответствии со значениями чувствительности для прогноза исходных показаний лекарственных препаратов прогностические веб-ресурсы ранжируются в следующем порядке убывания: PASS Online (1,00), ChemProt (0,82), TargetHunter (0,82), Similarity Ensemble Approach (0,80), SuperPred (0,76), SwissTargetPrediction (0,72), TarPred (0,64). Для перепрофилированных показаний порядок следования и значения чувствительности несколько отличаются: PASS Online (0,98), ChemProt (0,84), TargetHunter (0,82), Similarity Ensemble Approach (0,78), SwissTargetPrediction (0,72), SuperPred (0,64), TarPred (0,64).

²⁶ <http://www.swissadme.ch/>

²⁷ https://tox-new.charite.de/protox_II/

²⁸ <https://predictor.ncats.io/predictor/>

²⁹ <https://www.way2drug.com/all/>

Вводя в качестве входной информации структурную формулу лекарственно-подобного химического соединения, представленную в формате MOL или SDF, исследователь получает список прогнозируемых видов биологической активности с двумя оценками вероятностей: P_a — вероятность наличия и P_i — вероятность отсутствия активности. Использование прогноза PASS Online позволяет сократить необходимые объемы экспериментальных исследований в десятки раз. При этом оптимальная стратегия — это последовательные испытания прогнозируемых активностей в порядке убывания значений P_a (либо $P_a - P_i$). Детальное описание реализованного в PASS метода и интерпретации результатов прогноза представлено в работе³⁰ [17].

GUSAR (General Unrestricted Structure-Activity Relationships) — разработанная нами компьютерная программа для построения регрессионных и классификационных (Q)SAR моделей и последующего прогноза биологической активности и других свойств органических соединений по их структурным формулам [18]. Преимущества GUSAR по отношению к другим методам (CoMFA, CoMSIA, HQSAR и др.) продемонстрированы в сравнительных вычислительных экспериментах [18]. Использование в качестве независимых переменных прогнозируемых PASS спектров биологической активности позволяет определять вероятные механизмы возникновения токсических эффектов [19].

В 2022 г. нами разработан метод построения классификационных зависимостей, основанный на логистической и экспоненциальной самосогласованной классификации [20]. Сопоставление с результатами, полученными на основе самосогласованной регрессии, метода опорных векторов, искусственных нейронных сетей и классификатора PASS, показало, что новый метод обеспечивает сопоставимую с этими методами точность при существенно меньшем числе независимых переменных, что свидетельствует о более высоком качестве классификации³¹. (Q)SAR модели, построенные с использованием этого классификатора на основе обучающих выборок Tox21, могут быть использованы для оценки

безопасности лекарственно-подобного химического соединения [21].

Реализованные нами компьютерные методы обеспечивают высокую точность анализа (Q)SAR и хорошую предсказательную способность построенных моделей, поэтому они были применены для создания специализированных компьютерных программ, прогнозирующих по структурным формулам веществ характеристики, связанные с отдельными видами биологической активности, метаболизмом, токсичностью, межлекарственными взаимодействиями и др. В процессе разработки этих программ использовались специально подготовленные обучающие выборки, а для построенных (Q)SAR моделей проводилась валидация точности и предсказательной способности. Кроме того, при этом были усовершенствованы методические подходы с учетом особенностей конкретной предметной области и специфики решаемых задач.

Краткое описание некоторых специализированных программ, реализованных в виде прогностических веб-ресурсов на платформе Way2Drug, приведено ниже.

Прогнозирование отдельных классов биологической активности

PASS Targets³² прогнозирует взаимодействия лекарственно-подобных химических соединений с молекулярными мишенями [22]. KinScreen³³ прогнозирует взаимодействия лекарственно-подобных химических соединений с киномом человека. CLC-Pred 2.0³⁴ прогнозирует цитотоксичность лекарственно-подобных химических соединений в отношении опухолевых и неопухолевых клеточных линий [23]. DIGEP-Pred³⁵ прогнозирует влияние лекарственно-подобных химических соединений на генную экспрессию [24].

Прогнозирование побочных эффектов и токсичности

ADVER-Pred прогнозирует побочное действие лекарственно-подобных химических соединений на сердечно-сосудистую и гепатобилиарную системы [25]. hERG-Pred³⁶ прогнозирует ингибирование лекарственно-подобными химическими

³⁰ <http://bmc-rm.org/index.php/BMCRM/article/view/4/3>

³¹ http://ibmc.msk.ru/content/thesisDocs/StolbovLA_autoref.pdf

³² <https://www.way2drug.com/passtargets/>

³³ <https://www.way2drug.com/KinScreen/>

³⁴ <https://www.way2drug.com/CLC-pred>

³⁵ <https://www.way2drug.com/ge/>

³⁶ <https://way2drug.com/hERG/>

соединениями hERG-каналов. ROSC-Pred³⁷ прогнозирует органоспецифичную канцерогенность лекарственно-подобных химических соединений [26]. Acute rat toxicity³⁸ прогнозирует острую токсичность для крыс при четырех путях введения лекарственно-подобного химического соединения³⁹ [27]. Antitarget prediction⁴⁰ прогнозирует взаимодействие лекарственно-подобных химических соединений с нежелательными мишенями [28]. DDI-Pred⁴¹ прогнозирует межлекарственные взаимодействия лекарственно-подобных химических соединений [29].

Прогнозирование метаболизма лекарственно-подобных химических соединений и их проникновения через гематоэнцефалический барьер

Metabolic Stability⁴² прогнозирует метаболическую стабильность лекарственно-подобных химических соединений [30]. SOMP⁴³ прогнозирует сайты метаболизма лекарственно-подобных химических соединений [31]. RA⁴⁴ прогнозирует вероятные реакции и сайты биотрансформации [32]. SMP⁴⁵ прогнозирует специфичность субстратов и метаболитов по отношению к ферментам биотрансформации [33]. MetaTox⁴⁶ прогнозирует токсичность лекарственно-подобных химических соединений с учетом их метаболизма [34, 35]. MetaPASS⁴⁷ прогнозирует профили биологической активности исходной фармацевтической субстанции и ее метаболитов [36]. BBB permeability⁴⁸ прогнозирует проникновение лекарственно-подобных химических соединений через гематоэнцефалический барьер [37].

Представленные на платформе Way2Drug прогностические веб-ресурсы обеспечивают возможность оценки как отдельных фармакодинамических и фармакокинетических характеристик органических соединений, изучаемых с целью создания лекарственных средств (прогноз острой токсичности, побочного действия, сайтов метаболизма, метаболической стабильности и др.), так

и интегральных оценок токсичности (MetaTox) [34, 35] и биологической активности (MetaPASS) веществ с учетом их метаболизма [36].

Отбор потенциально наиболее безопасных кандидатов на основе оценок *in silico*

В созданных нами компьютерных программах и веб-ресурсах для оценки различных фармакодинамических и фармакокинетических характеристик лекарственно-подобного соединения входной информацией является его структурная формула, поэтому эти программы могут быть использованы для установления приоритетных направлений экспериментальных исследований на ранних стадиях поиска и разработки новых лекарственных препаратов (даже для виртуальных, сгенерированных *in silico*, структур химических соединений). При этом можно осуществить выбор наиболее безопасных кандидатов из числа изучаемых производных конкретного химического класса. Это чрезвычайно важно, поскольку затраты на проведение доклинических и клинических исследований с учетом требований надлежательной исследовательской практики намного превосходят стоимость теоретических и экспериментальных оценок такого рода на ранних стадиях изучения фармакологически активных веществ. Очевидно, что в случае неудачи на поздних стадиях проекта неизбежны значительные финансовые потери.

Показательной в этом отношении является оценка общего числа побочных и токсических эффектов, прогнозируемых программой PASS для 276 лекарственных препаратов, которые были введены в медицинскую практику, но отозваны с рынка вследствие недостаточной безопасности. Актуальная на момент проведения расчета (2017 г.) версия PASS прогнозировала 494 вида побочных и токсических эффектов. Если принять в качестве эмпирического порогового значения в прогнозе 108 таких эффектов, прогнозируемых PASS, то около 88%

³⁷ <https://www.way2drug.com/ROSC/>

³⁸ <https://www.way2drug.com/gusar/acutoxpredict.html/>

³⁹ Реализована также локальная версия программы, которая прогнозирует острую токсичность для мышей при четырех путях введения фармакологически активного вещества.

⁴⁰ <https://www.way2drug.com/gusar/antitargets.html>

⁴¹ <https://www.way2drug.com/ddi/>

⁴² <https://www.way2drug.com/metastab/>

⁴³ <http://www.way2drug.com/SOMP/>

⁴⁴ <http://way2drug.com/RA/>

⁴⁵ <http://www.way2drug.com/SMP/>

⁴⁶ <http://way2drug.com/mq2/>

⁴⁷ <http://way2drug.com/MetaPASS/>

⁴⁸ <http://www.way2drug.com/geb/>

отозванных с фармацевтического рынка лекарственных препаратов удовлетворяет данному критерию (рис. 1).

По-видимому, совместное использование «больших данных» (информация по 494 побочным и токсическим эффектам, представленным в обучающей выборке программы PASS 2017 114755 записями, характеризующими парные ассоциации «химическое соединение — нежелательный эффект») позволяет компенсировать неполноту доступной информации для каждого отдельного эффекта и существенно повысить качество интегральной токсикологической оценки вещества *in silico*⁴⁹. Например, прогноз побочных и токсических эффектов препарата фенспирид, отозванного с рынка 08.02.2019 вследствие возникновения аритмий у принимавших его пациентов, указывает на вероятность проявления 283 из 494 прогнозируемых эффектов, что намного выше порогового значения в 108 вероятных видов побочных и токсических эффектов (рис. 2).

Таким образом, нами показано, что интегральная оценка прогнозируемых с использованием программы PASS побочных и токсических

эффектов во многих случаях позволяет отсеять потенциально опасные химические соединения на ранних стадиях исследований и отобрать более перспективные препараты-кандидаты для дальнейших исследований.

Определение возможных механизмов развития нежелательных реакций при применении лекарственных препаратов

В последнее десятилетие разработано большое число методов для выявления *in silico* различных химических и биологических характеристик (например, структурные фрагменты, белки-мишени, регуляторные сигнальные сети и др.), коррелирующих с развитием в организме нежелательных реакций при применении лекарственных препаратов и объясняющих возможные механизмы их возникновения. Ранее нами были детально изучены опубликованные в данной области работы [38]. Разработанный нами подход, основанный на применении методов системной фармакологии, рассмотрим на примере лекарственно-индуцированной желудочковой тахикардии (ventricular tachycardia, VT) [39]. Он включает следующие этапы (рис. 3).

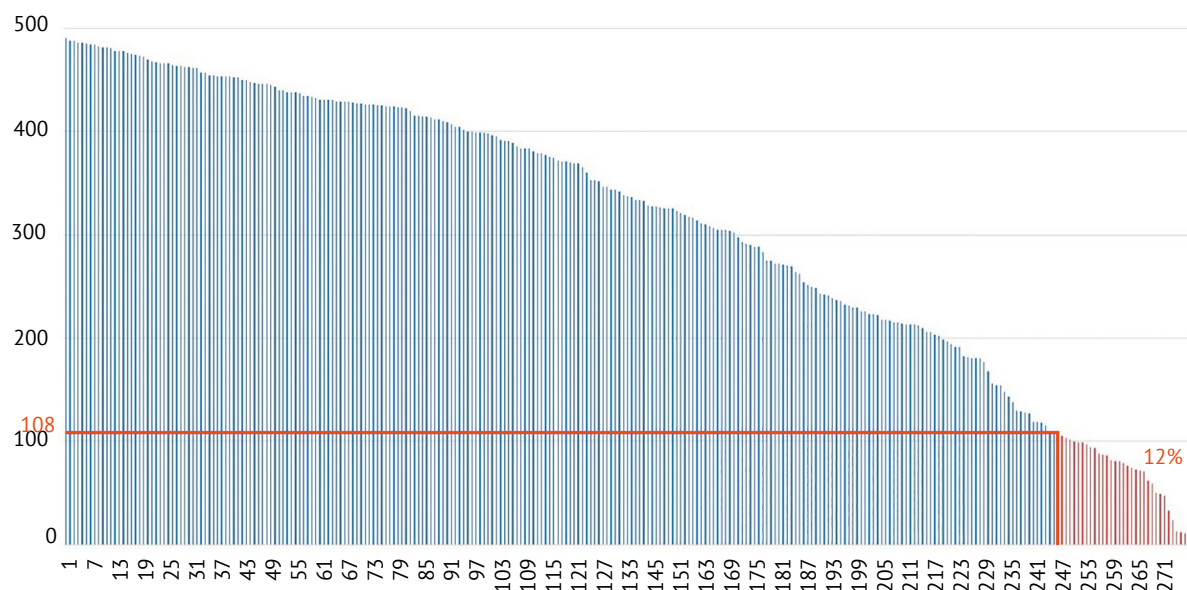


Рисунок подготовлен авторами по собственным данным / The figure is prepared by the authors using their own data

Рис. 1. Число побочных и токсических эффектов, прогнозируемых программой PASS для 276 лекарственных препаратов, отозванных с фармацевтического рынка вследствие недостаточной безопасности

Fig. 1. Number of adverse and toxic effects predicted by PASS for 276 medicinal products withdrawn from the market due to safety issues

⁴⁹ Современная версия программы, PASS 2022 прогнозирует 686 побочных и токсических эффектов на основе анализа 145711 парных ассоциаций «химическое соединение — нежелательный эффект».

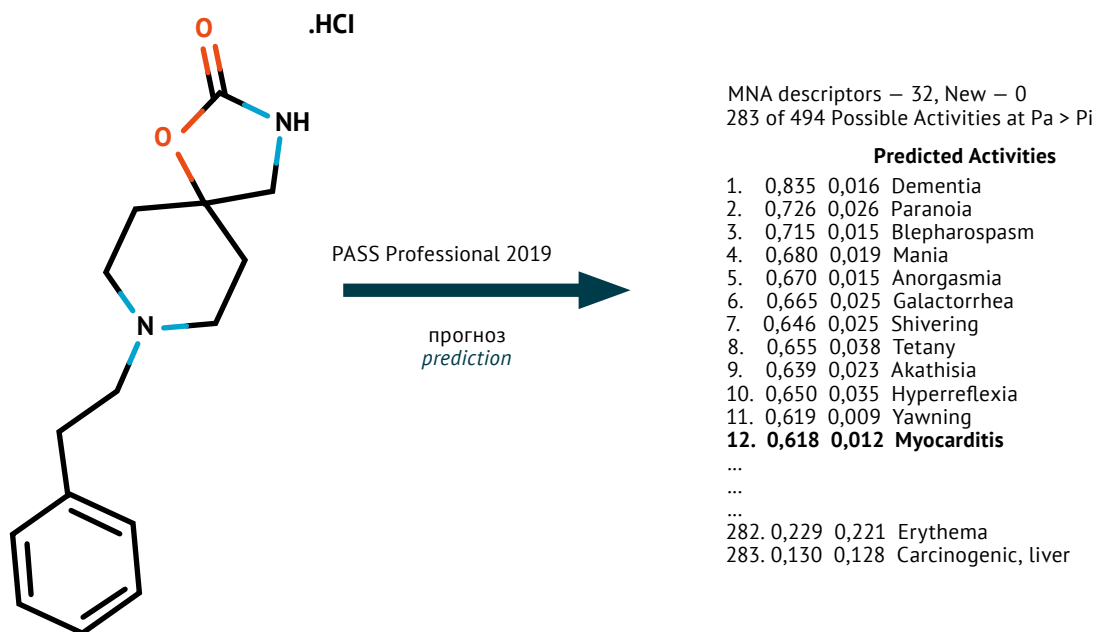


Рисунок подготовлен авторами по собственным данным / The figure is prepared by the authors using their own data

Рис. 2. Прогноз побочных и токсических эффектов для препарата фенспирид, выполненный программой PASS

Fig. 2. PASS prediction of adverse and toxic effects for fenspiride

1) Создание выборки структур лекарственно-подобных химических соединений с информацией об их способности вызывать VT, полученной из общедоступных баз данных и литературы.

2) Прогноз профилей взаимодействия соединений выборки с 1738 белками-мишенями при помощи программы PASS и поиск корреляций между предсказанным действием на мишени и способностью этих соединений вызывать VT. На данном этапе нами было идентифицировано 203 белка-мишени, которые могут быть ассоциированы с индукцией VT.

3) Идентификация сигнальных и регуляторных путей, ассоциированных с выявленными белками. Соответствующие пути были найдены при помощи анализа «обогащения», который позволяет идентифицировать пути, включающие в себя большое количество исследуемых белков. В результате мы обнаружили, что выявленные 203 белка-мишени участвуют в регуляции потенциала действия кардиомиоцитов, функций митохондрий, секреции и ответе клетки на действие инсулина, регуляции вегетативной нервной системы, межклеточных контактов, апоптоза кардиомиоцитов, регуляции электролитного баланса. Нарушение всех найденных процессов способно повышать риск развития VT.

4) Построение регуляторной сети кардиомиоцита с использованием информации о найденных путях, баз данных по белок-белковым взаимодействиям и данных литературы. Сеть включала в себя 1026 вершин, представляющих собой белки, их комплексы, гены, вторичные мессенджеры и ионы, и 2952 ребра двух типов: активация и ингибирование.

5) Дискретное моделирование поведения сети при условии ингибирования ее вершин. Разработанный нами ранее метод дихотомического моделирования [40] был применен для поиска вершин, «ингибирование» которых ассоциировано с изменением состояния «ключевых» вершин, являющихся маркерами описанных выше функций кардиомиоцита. На данном этапе было выявлено 119 белков-мишеней, ассоциированных с VT.

6) Агрегация полученных результатов, ретроспективная валидация на основе анализа данных литературы, классификация выявленных белков по степени достоверности связи с VT. Всего в ходе анализа было идентифицировано 312 уникальных белков-мишеней. Анализ литературы позволил отнести их к одной из трех категорий достоверности по их связи с индукцией VT. Связь 36 белков-мишеней с индукцией VT хорошо известна и является высоко достоверной, например связь с ацетилхолинэстеразой,

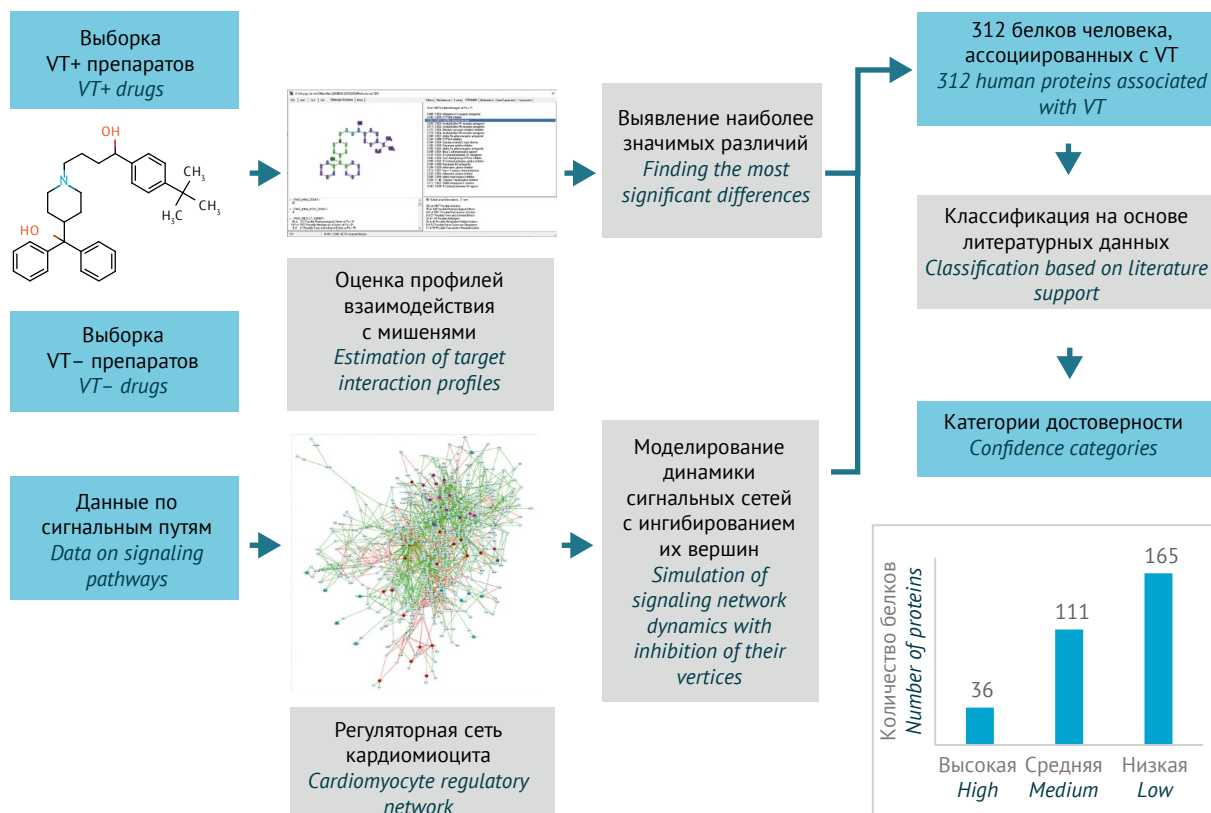


Рисунок подготовлен авторами по собственным данным / The figure is prepared by the authors using their own data

Рис. 3. Схема разработанного подхода для оценки белков-мишеней лекарственных препаратов, связанных с индукцией желудочковой тахикардии (ventricular tachycardia, VT). «VT+» — препараты, вызывающие VT; «VT-» — препараты, не вызывающие VT

Fig. 3. Scheme of the approach developed to evaluate target proteins associated with the induction of ventricular tachycardia (VT). VT+, drugs that cause VT. VT-, drugs that do not cause VT

адренорецепторами, каннабиноидными рецепторами, ионными каналами, включая HERG-каналы. Связь 111 белков-мишеней с индукцией VT не описана в литературе, но известно их участие в вышеописанных процессах, нарушение которых приводит к увеличению риска развития VT. Соответствующие мишени отнесены к категории средней степени достоверности, например киназы CAMK2D, MAPK8, GSK3B, PRKAA1 и др., рецепторы для факторов роста EPHB4, FGFR1-2, IGF1R, фосфолипазы PLD1 и PLD2. Оставшиеся 165 белков-мишеней были отнесены к категории низкой степени достоверности, их связь с VT маловероятна.

Анализ профилей взаимодействия лекарственных препаратов с их мишенями показал, что в 44% случаев связь с развитием VT можно объяснить только взаимодействием препаратов с белками, выявленными в нашем исследовании.

Другие примеры проведенного нами анализа нежелательных реакций, развивающихся

при применении лекарственных препаратов и их комбинаций, представлены в работах [41–45].

Перспективы развития *in silico* подходов

Поиск и разработка новых фармакологических активных веществ — динамично развивающаяся область, постоянно претерпевающая как количественные, так и качественные изменения [46–48]. Более глубокое понимание связей между молекулярными механизмами действия и вызываемыми ими фармакотерапевтически эффектами привело к появлению и развитию «сетевой фармакологии» [49].

Развитие омических технологий и их применение в биомедицинских исследованиях способствует накоплению «больших данных», анализ которых дает возможность уточнить механизмы патологических процессов, что, по-видимому, в перспективе приведет к формированию новой классификации заболеваний [50].

Углубление знаний о механизмах патологических процессов приводит к необходимости разработки новых тест-систем для исследования биологической активности лекарственных-подобных химических соединений. При этом неизбежно возникает проблема сопоставимости данных, полученных в разных экспериментальных условиях. Поэтому необходимо формирование онтологии, характеризующей особенности различных тест-систем, что повысит качество агрегации доступных данных из научных публикаций. Нами было показано, что предварительная обработка данных о биологической активности с целью повышения их однородности усиливает точность и предсказательную способность моделей (Q)SAR, построенных на этих данных [51].

Возможности оценок фармакодинамических и фармакокинетических характеристик лекарственных-подобных химических соединений *in silico* с применением методов ML ограничены уровнем современного состояния развития биомедицинской науки и наличием высококачественных данных, пригодных для создания обучающих выборок [52, 53]. Необходимы постоянные усилия, направленные не только на то, чтобы пополнять обучающие выборки новыми данными о структуре, биологической активности и других свойствах химических соединений, но и существенным образом уточнять понятийный аппарат описания химико-биологических взаимодействий в ряду «лиганд — мишень — биологический процесс — болезнь». Для частичной автоматизации процесса поиска, отбора и анализа релевантной информации будут полезны разрабатываемые нами методы интеллектуального анализа текстов с применением ML [54–56].

Заключение

Проведенный анализ сведений об основных информационных и прогностических ресурсах показал, что в настоящее время в сети Интернет доступны базы данных, агрегированные сведения из которых могут быть использованы для построения методами машинного обучения (Q)SAR моделей с целью расчета различных характеристик фармакологически активных веществ, а также ряд прогностических веб-ресурсов, предоставляющих возможность получать *in silico* оценки параметров, связанных с их безопасностью. Входной информацией для получения прогноза является структурная формула химического соединения, поэтому соответствующие

расчеты могут быть осуществлены на ранних стадиях его изучения, что существенно снижает риск получения отрицательных результатов в процессе дальнейших доклинических и клинических исследований.

Опыт показывает, что высокие характеристики точности и прогностической способности построенных методами ML (Q)SAR моделей достигаются при условии тщательной предварительной обработки данных, полученных из разных источников информации. Сравнение точности и предсказательной способности прогностических веб-ресурсов показывает значительные различия. С целью повышения надежности получаемых оценок можно рекомендовать предварительно протестировать конкретные прогностические ресурсы на примерах, относящихся к интересующей исследователя предметной области.

Установлено, что в настоящее время в свободном доступе нет как единого информационного ресурса, содержащего исчерпывающую информацию о фармакодинамике, фармакокинетике и токсикологии химических соединений, так и единого прогностического ресурса, который обеспечивает прогноз всего комплекса характеристик, необходимых для оценки безопасности фармакологически активных веществ. Наиболее детальный набор характеристик химических соединений может быть получен *in silico* с использованием прогностических ресурсов, представленных на платформе Way2Drug. Использование этих ресурсов позволяет значительно сократить необходимые объемы экспериментальных исследований и осуществить выбор наиболее безопасных кандидатов из числа изучаемых веществ конкретного химического класса.

Применение методов интеллектуального анализа текстов с использованием ML повышает эффективность поиска релевантной информации с целью создания высококачественных обучающих выборок. Однако наряду с необходимостью пополнения обучающих выборок новыми данными о структуре, биологической активности и других свойствах химических соединений, необходимо постоянное уточнение понятийного аппарата описания химико-биологических взаимодействий в ряду «лиганд — мишень — биологический процесс — болезнь». Накопление и анализ «больших данных» открывают возможность уточнять механизмы патологических процессов, что в перспективе может привести к созданию новой классификации заболеваний.

Литература / References

1. Jorgensen WL. The many roles of computation in drug discovery. *Science*. 2004;303(5665):1813–8. <https://doi.org/10.1126/science.1096361>
2. Беженцев ВМ, Дружиловский ДС, Иванов СМ, Филимонов ДА, Sastry GN, Пороиков ВВ. Веб-ресурсы для поиска и разработки новых лекарственных препаратов. *Химико-фармацевтический журнал*. 2017;51(2):3–11. <https://doi.org/10.30906/0023-1134-2017-51-2-3-11>
3. Bajorath J, Overington J, Jenkins JL, Walters P. Drug discovery and development in the era of Big Data. *Future Med Chem*. 2016;8(15):1807–13. <https://doi.org/10.4155/fmc-2014-0081>
4. Fourches D, Muratov E, Tropsha A. Trust, but verify II: a practical guide to chemogenomics data curation. *J Chem Inf Model*. 2016;56(7):1243–52. <https://doi.org/10.1021/acs.jcim.6b00129>
5. Muratov EN, Bajorath J, Sheridan RP, Tetko IV, Filimonov D, Poroikov V, et al. QSAR without borders. *Chem Soc Rev*. 2020;49(11):3525–64. <https://doi.org/10.1039/D0CS00098A>
6. Pun FW, Ozerov IV, Zhavoronkov A. AI-powered therapeutic target discovery. *Trends Pharmacol Sci*. 2023;44(9):561–72. <https://doi.org/10.1016/j.tips.2023.06.010>
7. Bender A, Cortés-Ciriano I. Artificial intelligence in drug discovery: what is realistic, what are illusions? Part 1: Ways to make an impact, and why we are not there yet. *Drug Discov Today*. 2021;26(2):511–24. <https://doi.org/10.1016/j.drudis.2020.12.009>
8. Bender A, Cortes-Ciriano I. Artificial intelligence in drug discovery: what is realistic, what are illusions? Part 2: a discussion of chemical and biological data. *Drug Discov Today*. 2021;26(4):1040–52. <https://doi.org/10.1016/j.drudis.2020.11.037>
9. Hasselgren C, Oprea TI. Artificial intelligence for drug discovery: are we there yet? *Annu Rev Pharmacol Toxicol*. 2024;64:12023. <https://doi.org/10.1146/annurev-pharmtox-040323-040828>
10. Wadman M. FDA no longer has to require animal testing for new drugs. *Science*. 2023;379(6628):127–8. <https://doi.org/10.1126/science.adg6276>
11. Luo M, Wang XS, Tropsha A. Comparative analysis of QSAR-based vs. chemical similarity based predictors of GPCRs binding affinity. *Mol Inform*. 2016;35(1):36–41. <https://doi.org/10.1002/minf.201500038>
12. Murtazaliev KA, Druzhilovskiy DS, Goel RK, Sastry GN, Poroikov VV. How good are publicly available web services that predict bioactivity profiles for drug repurposing? *SAR QSAR Environ Res*. 2017;28(10):843–62. <https://doi.org/10.1080/1062936X.2017.1399448>
13. Forouzes A, Samadi Foroushani S, Forouzes F, Zand E. Reliable target prediction of bioactive molecules based on chemical similarity without employing statistical methods. *Front Pharmacol*. 2019;10:835. <https://doi.org/10.3389/fphar.2019.00835>
14. Ji KY, Liu C, Liu ZQ, Deng YF, Hou TJ, Cao DS. Comprehensive assessment of nine target prediction web services: which should we choose for target fishing? *Brief Bioinform*. 2023;24(2):bbad014. <https://doi.org/10.1093/bib/bbad014>
15. Буров ЮВ, Корольченко ЛВ, Пороиков ВВ. Государственная система регистрации и биологических испытаний химических соединений: возможности для изыскания новых лекарственных препаратов. *Бюллетень Всесоюзного научного центра по безопасности биологически активных веществ*. 1990;(1):4–25. Burov YuV, Korolchenko LV, Poroikov VV. State system of registration and biological testing of chemical compounds: opportunities for finding new drugs. *Bulletin of the All-Union Scientific Center for the Safety of Biologically Active Substances*. 1990;(1):4–25 (In Russ.).
16. Lagunin A, Stepanchikova A, Filimonov D, Poroikov V. PASS: prediction of activity spectra for biologically active substances. *Bioinformatics*. 2000;16(8):747–8. <https://doi.org/10.1093/bioinformatics/16.8.747>
17. Филимонов ДА, Дружиловский ДС, Лагунин АА, Глоризова ТА, Рудик АВ, Дмитриев АВ и др. Компьютерное прогнозирование спектров биологической активности химических соединений: возможности и ограничения. *Biomedical Chemistry: Research and Methods*. 2018;1(1):e00004. Filimonov DA, Druzhilovskiy DS, Lagunin AA, Glorizova TA, Rudik AV, Dmitriev AV, et al. Computer-aided prediction of biological activity spectra for chemical compounds: opportunities and limitations. *Biomedical Chemistry: Research and Methods*. 2018;1(1):e00004 (In Russ.). <https://doi.org/10.18097/bmcr00004>
18. Filimonov DA, Zakharov AV, Lagunin AA, Poroikov VV. QNA based “Star Track” QSAR approach. *SAR QSAR Environ Res*. 2009;20(7–8):679–709. <https://doi.org/10.1080/10629360903438370>
19. Lagunin A, Zakharov A, Filimonov D, Poroikov V. QSAR modelling of rat acute toxicity on the basis of PASS prediction. *Mol Inform*. 2011;30(2–3):241–50. <https://doi.org/10.1002/minf.201000151>
20. Stolbov LA, Filimonov DA, Poroikov VV. SAR based on self-consistent classifier. *SAR QSAR Environ Res*. 2022;33(10):793–804. <https://doi.org/10.1080/1062936X.2022.2139751>
21. Sakamuru S, Huang R, Xia M. Use of Tox21 screening data to evaluate the COVID-19 drug candidates for their potential toxic effects and related pathways. *Front Pharmacol*. 2022;13:935399. <https://doi.org/10.3389/fphar.2022.935399>
22. Pogodin PV, Lagunin AA, Filimonov DA, Poroikov VV. PASS Targets: ligand-based multi-target computational system based on public data and Naïve Bayes

- approach. *SAR QSAR Environ Res.* 2015;26(10):783–93.
<https://doi.org/10.1080/1062936X.2015.1078407>
23. Lagunin AA, Rudik AV, Pogodin PV, Savosina PI, Tarasova OA, Dmitriev AV, et al. CLC-Pred 2.0: a freely available web application for *in silico* prediction of human cell line cytotoxicity and molecular mechanisms of action for druglike compounds. *Int J Mol Sci.* 2023;24(2):1689.
<https://doi.org/10.3390/ijms24021689>
24. Lagunin A, Ivanov S, Rudik A, Filimonov D, Poroikov V. DIGEP-Pred: web-service for *in silico* prediction of drug-induced expression profiles based on structural formula. *Bioinformatics.* 2013;29(16):2062–63.
<https://doi.org/10.1093/bioinformatics/btt322>
25. Ivanov SM, Lagunin AA, Rudik AV, Filimonov DA, Poroikov VV. ADVERPred – web service for prediction of adverse effects of drugs. *J Chem Inf Model.* 2018;58(1):8–11.
<https://doi.org/10.1021/acs.jcim.7b00568>
26. Lagunin A, Rudik A, Filimonov D, Druzhilovskiy D, Poroikov V. ROSC-Pred: web-service for rodent organ-specific carcinogenicity prediction. *Bioinformatics.* 2018;34(4):710–12.
<https://doi.org/10.1093/bioinformatics/btx678>
27. Lagunin A, Zakharov A, Filimonov D, Poroikov V. QSAR modelling of rat acute toxicity on the basis of PASS prediction. *Mol Inform.* 2011;30(2–3):241–50.
<https://doi.org/10.1002/minf.201000151>
28. Zakharov AV, Lagunin AA, Filimonov DA, Poroikov VV. Quantitative prediction of antitarget interaction profiles for chemical compounds. *Chem Res Toxicol.* 2012;25(11):2378–85.
<https://doi.org/10.1021/tx300247r>
29. Dmitriev AV, Filimonov DA, Rudik AV, Pogodin PV, Karasev DA, Lagunin AA, Poroikov VV. Drug-drug interaction prediction using PASS. *SAR QSAR Environ Res.* 2019;30(9):655–64.
<https://doi.org/10.1080/1062936X.2019.1653966>
30. Короткевич ЕИ, Рудик АВ, Дмитриев АВ, Лагунин АА, Филимонов ДА. Прогноз метаболической стабильности ксенобиотиков программами PASS и GUSAR. *Биомедицинская химия.* 2021;67(3):295–9.
Korotkevich EI, Rudik AV, Dmitriev AV, Lagunin AA, Filimonov DA. Predict of metabolic stability of xenobiotics by the PASS and GUSAR programs. *Biomeditsinskaya Khimiya.* 2021;67(3):295–9 (In Russ.).
<https://doi.org/10.18097/PBMC20216703295>
31. Rudik A, Dmitriev A, Lagunin A, Filimonov D, Poroikov V. SOMP: web-service for *in silico* prediction of sites of metabolism for drug-like compounds. *Bioinformatics.* 2015;31(12):2046–8.
<https://doi.org/10.1093/bioinformatics/btv087>
32. Rudik AV, Dmitriev AV, Lagunin AA, Filimonov DA, Poroikov VV. Prediction of reacting atoms for the major biotransformation reactions of organic xenobiotics. *J Cheminform.* 2016;8:68.
<https://doi.org/10.1186/s13321-016-0183-x>
33. Rudik AV, Dmitriev AV, Lagunin AA, Filimonov DA, Poroikov VV. Metabolism sites prediction based on xenobiotics structural formulae and PASS prediction algorithm. *J Chem Inf Model.* 2014;54(2):498–507.
<https://doi.org/10.1021/ci400472j>
34. Rudik AV, Bezhentsev VM, Dmitriev AV, Druzhilovskiy DS, Lagunin AA, Filimonov DA, Poroikov VV. MetaTox: web application for predicting structure and toxicity of xenobiotics' metabolites. *J Chem Inf Model.* 2017;57(4):638–42.
<https://doi.org/10.1021/acs.jcim.6b00662>
35. Rudik A, Bezhentsev V, Dmitriev A, Lagunin A, Filimonov D, Poroikov V. MetaTox – web application for generation of metabolic pathways and toxicity estimation. *J Bioinform Comput Biol.* 2019;17(1):1940001.
<https://doi.org/10.1142/S0219720019400018>
36. Rudik A, Dmitriev A, Lagunin A, Filimonov D, Poroikov V. MetaPASS: a web application for analyzing the biological activity spectrum of organic compounds taking into account their biotransformation. *Mol Inform.* 2021;40(4):2000231.
<https://doi.org/10.1002/minf.202000231>
37. Раевский ОА, Солодова СЛ, Лагунин АА, Поройков ВВ. Компьютерное моделирование проницаемости физиологически активных веществ через гематоэнцефалический барьер. *Биомедицинская химия.* 2014;60(2):161–81.
Raevsky OA, Solodova SL, Lagunin AA, Poroikov VV. Computer modeling of blood–brain barrier permeability of physiologically active compounds. *Biomeditsinskaya Khimiya.* 2014;60(2):161–81 (In Russ.).
<https://doi.org/10.18097/PBMC20146002161>
38. Ivanov SM, Lagunin AA, Poroikov VV. *In silico* assessment of adverse drug reactions and associated mechanisms. *Drug Discov Today.* 2016;21(1):58–71.
<https://doi.org/10.1016/j.drudis.2015.07.018>
39. Ivanov SM, Lagunin AA, Pogodin PV, Filimonov DA, Poroikov VV. Identification of drug targets related to the induction of ventricular tachyarrhythmia through systems chemical biology approach. *Toxicol Sci.* 2015;145(2):321–36.
<https://doi.org/10.1093/toxsci/kfv054>
40. Koborova ON, Filimonov DA, Zakharov AV, Lagunin AA, Ivanov SM, Kel A, Poroikov VV. *In silico* method for identification of promising anticancer drug targets. *SAR QSAR Environ Res.* 2009;20(7–8):755–66.
<https://doi.org/10.1080/10629360903438628>
41. Ivanov SM, Lagunin AA, Pogodin PV, Filimonov DA, Poroikov VV. Identification of drug-induced myocardial infarction-related protein targets through the prediction of drug–target interactions and analysis of biological processes. *Chem Res Toxicol.* 2014;27(7):1263–81.
<https://doi.org/10.1021/tx500147d>
42. Поройков ВВ, Филимонов ДА, Глориезова ТА, Лагунин АА, Дружилловский ДС, Рудик АВ и др. Компьютерный прогноз спектров биологической активности органических соединений: возможности и ограничения. *Известия Академии наук. Серия химическая.* 2019;(12):2143–54. EDN: YQLMTT
Poroikov VV, Filimonov DA, Gloriozova TA, Lagunin AA, Druzhilovskiy DS, Rudik AV, et al. Compu-

- ter-aided prediction of biological activity spectra for organic compounds: the possibilities and limitations. *Russ Chem Bull.* 2019;(12):2143–54.
<https://doi.org/10.1007/s11172-019-2683-0>
43. Ivanov S, Lagunin A, Filimonov D, Poroikov V. Assessment of the cardiovascular adverse effects of drug–drug interactions through a combined analysis of spontaneous reports and predicted drug–target interactions. *PLoS Comput Biol.* 2019;15(7):e1006851.
<https://doi.org/10.1371/journal.pcbi.1006851>
44. Ivanov S, Lagunin A, Filimonov D, Poroikov V. Relationships between the structure and severe drug-induced liver injury for low, medium and high doses of drugs. *Chem Res Toxicol.* 2022;35(3):402–11.
<https://doi.org/10.1021/acs.chemrestox.1c00307>
45. Сухачёв ВС, Иванов СМ, Дмитриев АВ, Прогнозирование неблагоприятных эффектов межлекарственных взаимодействий на сердечно-сосудистую систему на основе анализа связей «структура–активность». *Биохимия.* 2023;88(5):773–84.
<https://doi.org/10.31857/S0320972523050068>
Sukhachev VS, Ivanov SM, Dmitriev AV. Prediction of adverse effects of drug–drug interactions on cardiovascular system based on the analysis of structure–activity relationships. *Biochemistry (Moscow).* 2023;88(5):630–39.
<https://doi.org/10.1134/S0006297923050061>
46. Irurzun-Arana I, Rackauckas C, McDonald TO, Trocóniz IF. Beyond deterministic models in drug discovery and development. *Trends Pharmacol Sci.* 2020;41(11):882–95.
<https://doi.org/10.1016/j.tips.2020.09.005>
47. Blanco MJ, Gardinier KM, Namchuk MN. Advancing new chemical modalities into clinical studies. *ACS Med Chem Lett.* 2022;13(11):1691–8.
<https://doi.org/10.1021/acsmedchemlett.2c00375>
48. Bonner S, Barrett IP, Ye C, Swiers R, Engkvist O, Bender A, Hoyt CT, Hamilton WL. A review of biomedical datasets relating to drug discovery: a knowledge graph perspective. *Brief Bioinform.* 2022;23(6):bbac404.
<https://doi.org/10.1093/bib/bbac404>
49. Hopkins AL. Network pharmacology: the next paradigm in drug discovery. *Nat Chem Biol.* 2008;4(11):682–90.
<https://doi.org/10.1038/nchembio.118>
50. Loscalzo J, Kohane I, Barabasi AL. Human disease classification in the postgenomic era: a complex systems approach to human pathobiology. *Mol Syst Biol.* 2007;3:124.
<https://doi.org/10.1038/msb4100163>
51. Tarasova OA, Urusova AF, Filimonov DA, Nicklaus MC, Zakharov AV, Poroikov VV. QSAR modeling using large-scale databases: case study for HIV-1 reverse transcriptase inhibitors. *J Chem Inf Model.* 2015;55(7):1388–99.
<https://doi.org/10.1021/acs.jcim.5b00019>
52. Alharbi E, Gadiya Y, Henderson D, Zaliani A, Delfin-Rossaro A, Cambon-Thomsen A, et al. Selection of data sets for FAIRification in drug discovery and development: which, why, and how? *Drug Discov Today.* 2022;27(8):2080–5.
<https://doi.org/10.1016/j.drudis.2022.05.010>
53. Перфилова ВН. Возможности и перспективы доклинической оценки лекарственной безопасности с использованием альтернативных методов: опыт реализации программы «Токсикология в XXI веке» в США. *Безопасность и риск фармакотерапии.* 2023. Perfilova VN. Opportunities and prospects for pre-clinical drug safety assessment using alternative methods: experience from the Toxicology in the 21st Century (Tox21) programme in the USA. *Safety and Risk of Pharmacotherapy.* 2023 (In Russ).
<https://doi.org/10.30895/2312-7821-2023-379>
54. Tarasova OA, Biziukova NYu, Filimonov DA, Poroikov VV, Nicklaus MC. Data mining approach for extraction of useful information about biologically active compounds from publications. *Journal of Chemical Information and Modeling.* 2019;59(9):3635–44.
<https://doi.org/10.1021/acs.jcim.9b00164>
55. Tarasova OA, Biziukova NYu, Rudik AV, Dmitriev AV, Filimonov DA, Poroikov VV. Extraction of data on parent compounds and their metabolites from texts of scientific abstracts. *J Chem Inf Model.* 2021;61(4):1683–90.
<https://doi.org/10.1021/acs.jcim.0c01054>
56. Tarasova OA, Rudik AV, Biziukova NYu, Filimonov DA, Poroikov VV. Chemical named entity recognition in the texts of scientific publications using the Naïve Bayes classifier approach. *J Cheminform.* 2022;14:55.
<https://doi.org/10.1186/s13321-022-00633-4>

Вклад авторов. Все авторы подтверждают соответствие своего авторства критериям ICMJE. Наибольший вклад распределен следующим образом: В.В. Поройков — идея и концепция исследования, систематизация данных литературы, написание и редактирование текста рукописи, формулировка выводов, утверждение окончательной версии рукописи для публикации; А.В. Дмитриев, Д.С. Дружиловский, С.М. Иванов, А.А. Лагунин, П.В. Погодин, А.В. Рудик, П.И. Савосина, О.А. Тарасова, Д.А. Филимонов — сбор, анализ и систематизация данных литературы и собственных данных, написание и редактирование текста рукописи.

Authors' contributions. All the authors confirm that they meet the ICMJE criteria for authorship. The most significant contributions were as follows. Vladimir V. Poroikov elaborated the study idea and concept, collated literature data, drafted and edited the manuscript, formulated the conclusions, and approved the final version of the manuscript for publication. Alexander V. Dmitriev, Dmitry S. Druzhilovskiy, Sergey M. Ivanov, Alexey A. Lagunin, Pavel V. Pogodin, Anastasiya V. Rudik, Polina I. Savosina, Olga A. Tarasova, Dmitry A. Filimonov collected, analysed, and collated literature and own data, drafted and edited the manuscript.

ОБ АВТОРАХ / AUTHORS

Поройков Владимир Васильевич, член-корреспондент РАН, профессор, д-р биол. наук, канд. физ.-мат. наук

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7937-2621>
vladimir.poroikov@ibmc.msk.ru

Дмитриев Александр Викторович, канд. биол. наук
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2431-3429>
a.v.dmitriev@mail.ru

Дружиловский Дмитрий Сергеевич, канд. биол. наук
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9024-1331>
dmitry.druzhilovsky@ibmc.msk.ru

Иванов Сергей Михайлович, канд. биол. наук
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3177-6237>
smivanov7@gmail.com

Лагунин Алексей Александрович, д-р биол. наук, профессор РАН
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1757-8004>
alexey.lagunin@ibmc.msk.ru

Погодин Павел Викторович, канд. биол. наук
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1843-7668>
pogodinpv@gmail.com

Рудик Анастасия Владимировна, канд. биол. наук
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8916-9675>
rudik_anastassia@mail.ru

Савосина Полина Игоревна
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7066-7925>
polina.savosina@ibmc.msk.ru

Тарасова Ольга Александровна, канд. биол. наук
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3723-7832>
olga.a.tarasova@gmail.com

Филимонов Дмитрий Алексеевич, канд. физ.-мат. наук
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0339-8478>
dmitry.filimonov@ibmc.msk.ru

Vladimir V. Poroikov, Corresponding Member of the Russian Academician of Science (RAS), Professor, Dr. Sci. (Biol.), Cand. Sci. (Phys.-Math.)

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7937-2621>
vladimir.poroikov@ibmc.msk.ru

Alexander V. Dmitriev, Cand. Sci. (Biol.)
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2431-3429>
a.v.dmitriev@mail.ru

Dmitry S. Druzhilovskiy, Cand. Sci. (Biol.)
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9024-1331>
dmitry.druzhilovsky@ibmc.msk.ru

Sergey M. Ivanov, Cand. Sci. (Biol.)
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3177-6237>
smivanov7@gmail.com

Alexey A. Lagunin, Dr. Sci. (Biol.), Professor of the Russian Academy of Sciences (RAS)
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1757-8004>
alexey.lagunin@ibmc.msk.ru

Pavel V. Pogodin, Cand. Sci. (Biol.)
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1843-7668>
pogodinpv@gmail.com

Anastasiya V. Rudik, Cand. Sci. (Biol.)
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8916-9675>
rudik_anastassia@mail.ru

Polina I. Savosina
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7066-7925>
polina.savosina@ibmc.msk.ru

Olga A. Tarasova, Cand. Sci. (Biol.)
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3723-7832>
olga.a.tarasova@gmail.com

Dmitry A. Filimonov, Cand. Sci. (Phys.-Math.)
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0339-8478>
dmitry.filimonov@ibmc.msk.ru

Поступила 07.09.2023

После доработки 13.11.2023

Принята к публикации 17.11.2023

Received 7 September 2023

Revised 13 November 2023

Accepted 17 November 2023

УДК 615.015.11:544.165:[615.065+615.033/034]:575.112:[519.23+004.032.26+004.852]
<https://doi.org/10.30895/2312-7821-2023-11-4-390-408>



Обзорная статья / Review

Прогноз *in silico* токсикологических и фармакокинетических характеристик лекарственных соединений

П.М. Васильев[✉], А.В. Голубева, А.Р. Королева, М.А. Перфильев, А.Н. Кочетков

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

✉ Контактное лицо: Васильев Павел Михайлович pvassiliev@mail.ru

РЕЗЮМЕ

Актуальность. Изучение токсикологических и фармакокинетических свойств лекарственных соединений является важным этапом доклинических исследований и в случае неудовлетворительных результатов может привести к невозможности дальнейшей разработки лекарственного препарата. Поэтому создание компьютерных методов для предварительного скрининга свойств химических соединений является актуальной задачей.

Цель. Обзор современных подходов к компьютерному прогнозу ADMET (Absorption, Distribution, Metabolism, Excretion, Toxicity) свойств фармакологически активных веществ, в особенности наиболее важных токсикологических и фармакокинетических показателей, и изложение результатов собственных исследований в этой области.

Обсуждение. В результате проведенного обзора моделей для прогноза токсикологических характеристик химических соединений (острой токсичности, канцерогенности, мутагенности, генотоксичности, эндокринотоксичности, цитотоксичности, кардиотоксичности, гепатотоксичности, иммунотоксичности) установлено, что точность прогноза указанных свойств колеблется от 74,0 до 98,0%. Результаты обзора моделей для прогноза фармакокинетических характеристик химических соединений (всасываемости в желудочно-кишечном тракте (ЖКТ), биодоступности при пероральном приеме, объема распределения, клиренса общего, почечного и печеночного, времени полувыведения) свидетельствуют о том, что коэффициент детерминации при прогнозе указанных свойств колеблется от 0,265 до 0,920. Проведенный обзор литературы показал, что в настоящий момент наиболее часто используемыми методами оценки *in silico* параметров ADMET фармакологически активных соединений являются метод случайного леса и метод опорных векторов. Собственные результаты по компьютерному моделированию консенсусным методом в системе IT Microcosm и методом искусственных нейронных сетей двенадцати токсикологических и фармакокинетических характеристик химических соединений показали, что в сравнении с данными литературы IT Microcosm лучше прогнозирует два токсикологических свойства: канцерогенность и проникновение через гематоэнцефалический барьер (точность прогноза до 93,4%); а нейросетевые модели — четыре токсикологических свойства: острую токсичность, канцерогенность, генотоксичность, проникновение через гематоэнцефалический барьер (точность прогноза до 93,8%) и три фармакокинетических свойства: всасываемость в ЖКТ, объем распределения и печеночный клиренс (коэффициент детерминации 0,825).

Выводы. Наиболее перспективным и практически значимым направлением в разработке систем *in silico* прогноза ADMET-характеристик новых лекарственных препаратов является использование технологии искусственных нейронных сетей.

Ключевые слова: ADMET; компьютерный прогноз; *in silico*; токсикологические параметры; фармакокинетические параметры; химические соединения; лекарственные вещества; консенсусный метод; искусственные нейронные сети

Для цитирования: Васильев П.М., Голубева А.В., Королева А.Р., Перфильев М.А., Кочетков А.Н. Прогноз *in silico* токсикологических и фармакокинетических характеристик лекарственных соединений. *Безопасность и риск фармакотерапии*. 2023;11(4):390–408. <https://doi.org/10.30895/2312-7821-2023-11-4-390-408>

Финансирование. Работа выполнена без спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

In Silico Prediction of Toxicological and Pharmacokinetic Characteristics of Medicinal Compounds

Pavel M. Vassiliev✉, Arina V. Golubeva, Anastasia R. Koroleva, Maksim A. Perfilev, Andrey N. Kochetkov

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

✉ Corresponding author: Pavel M. Vassiliev pvassiliev@mail.ru

ABSTRACT

Scientific relevance. Studies of the toxicological and pharmacokinetic properties of medicinal compounds are a crucial stage of preclinical research; unsatisfactory results may invalidate further drug development. Therefore, the development of *in silico* methods for a preliminary pre-experimental assessment of toxicological and pharmacokinetic properties is a relevant and crucial task.

Aim. The study aimed to review current approaches to *in silico* prediction of the absorption, distribution, metabolism, excretion, and toxicity (ADMET) parameters of pharmacologically active compounds, in particular, the most important toxicological and pharmacokinetic parameters, and to present the results of the authors' own research in this area.

Discussion. According to the review of models for predicting the toxicological properties of chemical compounds (acute toxicity, carcinogenicity, mutagenicity, genotoxicity, endocrine toxicity, cytotoxicity, cardiotoxicity, hepatotoxicity, and immunotoxicity), the accuracy of predictions ranged from 74.0 to 98.0%. According to the review of models for predicting the pharmacokinetic properties of chemical compounds (gastrointestinal absorption; oral bioavailability; volume of distribution; total, renal, and hepatic clearance; and half-life), the coefficient of determination for the predictions ranged from 0.265 to 0.920. The literature review showed that the most widely used methods for *in silico* assessment of the ADMET parameters of pharmacologically active compounds included the random forest method and the support vector machines method. The authors compared the literature data with the results they obtained by modelling 12 toxicological and pharmacokinetic properties of chemical compounds using the consensus method in the IT Microcosm system and artificial neural networks. IT Microcosm outperformed the models described in the literature in terms of predicting 2 toxicological properties, including carcinogenicity and blood–brain barrier penetration (the prediction accuracy reached 93.4%). Neural network models were superior in predicting 4 toxicological properties, including acute toxicity, carcinogenicity, genotoxicity, and blood–brain barrier penetration (the prediction accuracy reached 93.8%). In addition, neural network models were better in predicting 3 pharmacokinetic properties, including gastrointestinal absorption, volume of distribution, and hepatic clearance (the coefficient of determination reached 0.825).

Conclusions. The data obtained suggest that artificial neural networks are the most promising and practically significant direction for the development of *in silico* systems for predicting the ADMET characteristics of new medicinal products.

Keywords: ADMET; computer prediction; *in silico*; toxicological parameters; pharmacokinetic parameters; chemical compounds; medicinal compounds; consensus method; artificial neural networks

For citation: Vassiliev P.M., Golubeva A.V., Koroleva A.R., Perfilev M.A., Kochetkov A.N. *In silico* prediction of toxicological and pharmacokinetic characteristics of medicinal compounds. *Safety and Risk of Pharmacotherapy*. 2023;11(4):390–408. <https://doi.org/10.30895/2312-7821-2023-11-4-390-408>

Funding. The study was performed without external funding.

Disclosure. The authors declare having no conflict of interest requiring disclosure in this article.

Введение

Под аббревиатурой ADMET понимается совокупность характеристик фармакологически активного вещества, отражающих такие его свойства, как абсорбция, распределение, метаболизм, выведение и токсичность (Absorption, Distribution, Metabolism, Excretion, Toxicity) [1]. Изучение токсикологических свойств лекарственных препаратов является одним из самых важных этапов доклинических исследований [2]. При этом изучение фармакокинетических свойств соединений не менее значимо, поскольку во многих случаях определяет также и токсические эффекты новых молекул [3].

В настоящее время компьютерные методы прогноза биологической активности химических соединений, обозначаемые общим термином *in silico*, используются на одном из первоначальных этапов поиска новых веществ, обладающих фармакологической активностью [4]. Особый интерес вызывает возможность оценки *in silico* различных параметров ADMET новых молекул, поскольку это позволяет прогнозировать их ожидаемые токсикологический и фармакокинетический профили [5]. Вклад компьютерных методов в оценку показателей ADMET отражен в законе, принятом в США в 2022 г., который позволяет использовать методы *in silico* в качестве предварительных тестов в доклинических исследованиях новых лекарственных веществ¹. Как обязательный элемент методы *in silico* имплементированы в реализуемый в США масштабный токсикологический проект «Токсикология в XXI веке» (Toxicology in the 21st Century, Tox21)².

Цель работы — обзор современных подходов к компьютерному прогнозу ADMET свойств лекарственных соединений, в особенности наиболее важных токсикологических и фармакокинетических показателей, и изложение результатов собственных исследований в этой области.

Методы компьютерного прогноза ADMET-характеристик

Проблема построения зависимостей «химическая структура — биологическая активность»

является одной из актуальных фундаментальных проблем современных медико-биологических и химических наук. В общем виде это выражается соотношением:

$$A=F(S), \quad (1)$$

где A — показатель биологической активности (непрерывный или дискретный); F — математическая функция, аппроксимирующая зависимость; S — многомерное параметрическое описание химической структуры.

Если показатель A является количественной переменной (например, LD_{50}), для построения функции F используется регрессионный подход; если показатель A является дискретным (например, наличие/отсутствие канцерогенности), для построения функции F используются методы классификации [6]. Описание химической структуры S может быть представлено топологическими дескрипторами [7], структурными дескрипторами [8], физико-химическими параметрами [9], квантово-химическими параметрами [10], показателями энергий связи между исследуемой молекулой и целевым белком [11].

В настоящее время в оценке *in silico* свойств ADMET химических соединений используется большое количество разнообразных методов машинного обучения — как регрессионных, так и классификационных [12]. Поэтому целесообразно рассмотреть наиболее апробированные и часто используемые подходы.

Регрессионные методы. К числу наиболее популярных компьютерных способов оценки ADMET-характеристик (особенно фармакокинетических) относится построение количественных соотношений структура–активность QSAR (Quantitative Structure — Activity Relationship). Вид зависимости QSAR F в формуле (1) определяется на основе метода наименьших квадратов, реализованного в форме различных статистических или эвристических моделей регрессии [13]. Наиболее часто используемыми являются множественная линейная регрессия MLR (Multiple Linear Regression), частичный метод наименьших квадратов PLS (Partial Least

¹ S.5002. FDA Modernization Act 2.0 2D Session of 117th Congress. 29.12.2022. <https://www.congress.gov/117/bills/s5002/BILLS-117s5002es.pdf>

² National Toxicology Program: Toxicology in the 21st Century (Tox21). <https://ntp.niehs.nih.gov/whatwestudy/tox21/>

Squares) и регрессия на главных компонентах PCR (Principal Components Regression). Метод MLR представляет собой обобщение простой линейной регрессии для нескольких независимых переменных; метод PLS применяется в ситуациях, когда дисперсия остатков не постоянна; метод PCR реализует MLR на ненаблюдаемых главных компонентах, объясняющих максимальный уровень дисперсии. Уравнение регрессии рассчитывается на основе обучающей выборки, включающей соединения с известными количественными значениями биологической активности и молекулярных дескрипторов.

Точность регрессионных моделей во многом определяется точностью представления биологических данных, но также зависит от выбора молекулярных дескрипторов и используемого метода регрессии. Следует особо подчеркнуть, что подавляющее большинство прогнозируемых показателей ADMET характеризуется высокой вариабельностью, поэтому экстраполяция регрессионных QSAR зависимостей на новые химические классы или биологические объекты требует осторожности и тщательной интерпретации результатов [14].

Классификационные методы. Эти методы обычно используются для решения задачи классификации объектов [6] и широко используются для прогноза характеристик ADMET. В отличие от регрессионных методов — обучающая выборка содержит не количественные, а дискретные значения биологической активности, чаще всего бинарные (активно / не активно). Такое представление дает возможность нивелировать ошибки, связанные с высокой вариабельностью биологических данных, что существенно повышает достоверность получаемых классификационных моделей. Описание химической структуры соединений может быть представлено в виде набора различных молекулярных дескрипторов.

В этих граничных условиях для построения классификационных зависимостей ADMET используются методы «обучения с учителем», наиболее известными из которых являются следующие.

1. Линейный дискриминатный анализ LDA (Linear Discriminant Analysis) выполняет построение линейной разделяющей гиперплоскости на основе функций плотности распределения вероятности двух классов [15].

2. «Наивный» Байесовский классификатор NBC (Naive Bayes Classifier) основан на вычислении по формуле Байеса максимальной условной

вероятности принадлежности прогнозируемого объекта к одному из двух классов [16].

3. Метод k-ближайших соседей kNN (k-Nearest Neighbours) позволяет отнести объект к тому классу, в котором находится k наиболее сходных с ним представителей обучающей выборки [17].

4. Метод опорных векторов SVM (Support Vector Machine) производит нелинейное преобразование пространства описания обучающей выборки в пространство большей размерности таким образом, чтобы объекты двух классов стали линейно разделимы путем максимизации расстояния (зазора) между гиперплоскостью и ближайшими к ней точками из каждого класса (опорными векторами) [18].

5. Случайный лес RF (Random Forest) — использует для классификации ансамбль деревьев решений, каждое из которых обучено на случайном подмножестве данных и случайном подмножестве входных признаков (бутстрепных выборках) [19, 20].

6. Искусственные нейронные сети ANN (Artificial Neural Networks) — эмулируют сети нервных клеток живых организмов и представляют собой множество переменных (нейронов), организованных в несколько различных уровней (входные, скрытые, выходные слои) и объединенных между собой связями (синапсами). Обучение ANN происходит путем итеративной аппроксимации весов синапсов в соответствии с минимизацией ошибки классификации. В настоящее время все многообразие ANN различной архитектуры принято определять как методы искусственного интеллекта, которые интенсивно разрабатываются. Особое внимание уделяется сверточным нейросетям CNN (Convolutional Neural Network) и нейросетям глубокого обучения DNN (Deep Neural Network) [21–23].

В целом, выбор метода машинного обучения зависит от конкретного прогнозируемого свойства ADMET, доступных данных и доступных вычислительных ресурсов.

Молекулярный докинг. Этот метод является одним из самых используемых подходов к виртуальному поиску фармакологически активных соединений, он основан на вычислении энергии связывания молекулы химического соединения с белком-мишенью [24]. Докинг включает построение 3D-структур белка и лиганда, а затем моделирование их взаимодействия методами молекулярной механики. Для выполнения докинга разработано большое число компьютерных программ, наиболее известными из которых являются AutoDock, GOLD, Glide, SurflexDock,

каждая имеет свои преимущества и ограничения [25]. В качестве примера наиболее часто и успешно применяемой можно привести программу AutoDock Vina [26].

Докинг используется для прогноза характеристик ADMET фармакологически активных соединений путем оценки их аффинности к различным релевантным белкам-мишеням — например, кардиотоксичности через докинг в hERG канал [27]. Этот метод, однако, не может быть применен для оценки неспецифических видов активности, каковыми являются большинство свойств ADMET. Кроме того, из-за недостаточной точности и надежности оценочных функций, сформированных на основе принципов молекулярной механики, полученные в результате докинга показатели аффинности далеко не всегда соответствуют экспериментальным данным [28].

Примеры ресурсов для *in silico* прогноза ADMET.

Описанные выше подходы использованы разными авторами для построения решающих правил, позволяющих выполнять *in silico* прогноз различных показателей ADMET. Эти многочисленные прогностические модели обычно объединяются в один интегральный продукт — компьютерную программу или on-line ресурс. Наиболее известными из таких ADMET-прогностических инструментов являются следующие.

I. Программа DruLiTo³ — популярный инструмент оценки лекарственного подобия (drug-likeness) химических соединений [29]. Использует в качестве входной информации *.mol или *.sdf файлы. Рассчитывает 14 видов молекулярных дескрипторов, включая физико-химические параметры, такие как липофильность, молекулярная рефракция, площадь полярной поверхности и др. Эти данные используются для оценки лекарственного подобия по различным фильтрам: по правилу Липински [30], MDDR (Modern Drug Data Report) [31], Вебера [32], Гоуза [33], CMC-50 (Comprehensive Medicinal Chemistry) [33], BBB (Blood-Brain Barrier) [34], и вычисляются два количественных показателя лекарственного подобия (Quantitative Estimate of Drug-likeness, QED), которые могут принимать значения от нуля до единицы [35]. Кроме того, определяется число молекулярных фрагментов SAlerts (structure alerts) [36], которые могут

отвечать за потенциальную токсичность соединения. Для расчета применяемых в этих фильтрах молекулярных дескрипторов используются методы регрессии и NBC.

II. Платформа SwissADME⁴ позволяет прогнозировать десять ADME параметров, преимущественно для оценки лекарственного подобия и фармакокинетических свойств [37]. Химическая структура вводится в виде строки SMILES (Simplified Molecular Input Line Entry System — система упрощенного представления молекул в строке ввода). Для описания структуры химического соединения применяются фрагментные и физико-химические дескрипторы, рассчитанные программой OpenBabel [38]. Прогноз осуществляется с использованием методов MLR и SVM.

III. Программа PASS⁵ — известная система прогноза спектра различных видов биологической активности [16]. В качестве входных данных также использует *.mol и *.sdf файлы. Прогнозирует наличие/отсутствие более 7,5 тыс. видов биологической активности, в том числе более 500 побочных и токсических эффектов. Для описания структуры химического соединения используются специальные фрагментные MNA-дескрипторы (Multilevel Neighbourhoods of Atoms). Прогноз осуществляется с использованием метода NBC.

IV. Платформа ProTox-II⁶ — это веб-инструмент, который позволяет прогнозировать наличие/отсутствие 33 видов токсических свойств, в том числе воздействие на токсикологические биомешины и сигнальные пути Tox21 [39]. В качестве входных данных используется SMILES описание химической структуры. Для описания структуры химического соединения применяются смешанные фрагментные и молекулярные «отпечатки» (fingerprints). Прогноз осуществляется с использованием методов NBC, kNN, RF, SVM.

V. Платформа pkCSM⁷ — прогнозирует 28 ADMET-параметров, преимущественно фармакокинетических, 12 количественно и 16 категориально [40]. Химическая структура вводится в виде SMILES нотации. Для рабочего описания применяются основанные на графах фрагментные дескрипторы. Прогноз осуществляется с использованием метода MLR, а для бинарных показателей — одной из модификаций ANN.

³ https://niper.gov.in/pi_dev_tools/DruLiToWeb/DruLiTo_index.html

⁴ <http://www.swissadme.ch/>

⁵ <http://www.way2drug.com/passonline/>

⁶ https://tox-new.charite.de/prottox_II/

⁷ <https://biosig.lab.uq.edu.au/pkcsml/>

VI. Платформа ADMETlab⁸ — позволяет оценивать различные показатели лекарственного подобия и 31 ADMET-параметр, преимущественно в категориальной форме, по шестибальной шкале от трех плюсов до трех минусов; 12 из этих характеристик отражают воздействие на токсикологические биомеханизмы и сигнальные пути Tox21 [41]. В качестве входных данных используется SMILES описание. Для описания химической структуры применяются 11 типов фрагментных и молекулярных дескрипторов (всего 403 вида). Расчет решающих правил и прогноз производятся методами PLS, NBC, RF, SVM, некоторые из них в модификации.

VII. Платформа admetSAR⁹ — предоставляет пользователю больше всего возможностей из всех перечисленных ресурсов. Ее использование позволяет оценивать 50 ADMET-показателей, вычисляемых в бинарной форме (наличие/отсутствие), с указанием вероятности оценки [42]. Химическая структура вводится в виде SMILES. Для рабочего описания применяются смешанные фрагментные и молекулярные «отпечатки» (fingerprints). Прогноз осуществляется с использованием методов kNN, RF, SVM, CNN.

Рассмотрим подробнее применение описанных методов для прогноза наиболее существенных токсикологических и фармакокинетических показателей.

Методы компьютерного прогноза токсикологических ADMET-характеристик

Острая токсичность. Исследования острой токсичности являются первоочередными для оценки токсических свойств лекарственных веществ *in vivo*¹⁰. За последнее время в ряде стран, например в США¹¹, были предприняты значительные усилия по дополнению испытаний на животных альтернативными методами *in vitro* и *in silico*. Накопление в открытом доступе результатов экспериментальных исследований позволило использовать эти данные для компьютерного прогноза острой токсичности.

В работе [43] представлены мультиклассовые модели для прогноза уровней токсичности по GHS¹². Для описания молекулярных структур применены фрагментные дескрипторы ISIDA (*In silico* Design and Data Analysis — проектирование и анализ данных *in silico*) [44]. В машинном обучении использовались методы NBC, SVM, RF. Генеральная обучающая выборка содержала значения LD₅₀ для крыс при пероральном пути введения препарата в организм для ~15 000 веществ из различных доступных баз данных. Максимальная сбалансированная точность прогноза (полусумма значений чувствительности *Sens* и специфичности *Spec*) составила BA=74%.

В исследовании [45] сопоставляли эффективность нескольких методов машинного обучения в сочетании с различными типами дескрипторов на основе набора данных о ~87 000 соединений из регистра токсических эффектов химических соединений (Registry of Toxic Effects of Chemical Substances, RTECS¹³). Показано, что использование многозадачных DNN обеспечивает значительно более высокую точность прогнозирования острой токсичности в сравнении с моделями с одним выходом на основе DNN, RF и kNN.

Канцерогенность. Механизмы формирования канцерогенной активности весьма многочисленны и мало изучены. Модели *in silico* для прогноза канцерогенных свойств пока не получили всеобщего признания регулирующих органов, в основном из-за не очень высокой прогностической точности и ограничений в области применения [46].

По данным о 852 соединениях, канцерогенов и не канцерогенов, с помощью пошагового MLR построена смешанная классификационная модель на основе молекулярных дескрипторов и показателей мутагенности [47]. На внешнем тестовом наборе получена точность прогнозирования *Ac*=80,1%, чувствительность *Sens*=77,1% и специфичность *Spec*=82,2%.

Мутагенность. Традиционно первый этап оценки мутагенности включает эксперименты *in vitro*, в частности метод регистрации

⁸ <https://admetmesh.scbdd.com/>

⁹ <http://lmmd.ecust.edu.cn/admetSar1>

¹⁰ Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств. Ч. 1. М: Гриф и К; 2012. Раздел I. Доклинические исследования безопасности лекарственных средств.

¹¹ S.5002. FDA Modernization Act 2.0 2D Session of 117th Congress. 29.12.2022. <https://www.congress.gov/117/bills/s5002/BILLS-117s5002es.pdf>

¹² Globally Harmonized System of Classification and Labelling of Chemicals (GHS, Rev. 10, 2023). Chapter 3.1: Acute toxicity. <https://unece.org/info/Transport/Dangerous-Goods/pub/381478>

¹³ Registry of Toxic Effects Of Chemical Substances (RTECS®): comprehensive guide to the RTECS®. DHHS (NIOSH) Publication Number 97-119. <https://www.cdc.gov/niosh/docs/97-119/default.html>

обратных генных мутаций на бактериях — тест Эймса. Использование в тесте специальных бактериальных штаммов *Salmonella typhimurium* и *Escherichia coli* позволяет выявлять мутагены разного механизма действия. По некоторым оценкам, межлабораторная воспроизводимость данных теста на сальмонеллах составляет 85% [48], что свидетельствует об ограничениях данного *in vitro* метода. Поэтому поднимается вопрос о необходимости разработки качественной модели для предсказания мутагенности *in silico* вместо тестов *in vitro*.

В работе [49] была разработана методика *in silico* для прогнозирования химической мутагенности на основе базы данных из 7617 соединений (4252 мутагена и 3365 немутагена). Были построены модели с использованием методов SVM, RF, ANN, kNN, NBC. Для описания химической структуры применяли различные виды молекулярных «отпечатков» (fingerprints). Эффективность оценивали пятикратной перекрестной проверкой и на внешнем тестовом наборе из 831 соединений. Точность прогноза Acc для пяти лучших моделей в пятикратном перекрестном контроле составила от 80,8 до 84,1%. На внешнем наборе точность Acc изменялась от 90,4 до 98,0%, что превосходит точность платформы Toxtree [50].

Генотоксичность. Под генотоксичностью химических соединений понимается их способность взаимодействовать с ДНК, повреждать ее и нарушать работу генетического аппарата клеток [51]. Чтобы адекватно оценить наличие/отсутствие генотоксического потенциала вещества, необходимо исследовать его способность индуцировать генные мутации и повреждение хромосом. В руководстве Европейского агентства по лекарственным средствам (European Medicines Agency, EMA) по тестированию на генотоксичность и интерпретации результатов для лекарственных препаратов, предназначенных для использования человеком¹⁴, рекомендовано сочетать бактериальные тесты на мутагенность с тестами на генотоксичность *in vitro* и/или *in vivo* на клетках млекопитающих. В дополнение к этим тестам применяют методы *in silico* [52, 53].

Описано несколько моделей *in silico* для прогнозирования генотоксичности, определяемой

в микроядерном анализе *in vitro* [54]. Лучшей признана модель [55], полученная на подструктурных фрагментах, рассчитанных с помощью платформы SARpy¹⁵. Было выявлено более 100 структурных признаков, включая связанные с отсутствием генотоксической активности. Точность модели составила Acc=83%, чувствительность Sens=85%, специфичность Spec=80%.

Эндокринологичность. Эндокринными разрушителями называют соединения, которые, попадая в организм человека, могут влиять на его репродуктивное здоровье. Перестройка эндокринной системы может быть вызвана вмешательством в процессы синтеза, секреции, транспорта, связывания, действия и элиминации естественных гормонов в организме¹⁶. Химические соединения могут проявлять себя как эндокринные разрушители, имитируя гормоноподобные эффекты, усиливая или ингибируя при этом действие естественных гормонов. Механизмы действия эндокринных разрушителей делятся на прямые и косвенные. Прямой механизм реализуется путем связывания вещества с ядерными рецепторами, в результате чего нарушаются их функции путем чрезмерной активации или подавления. При непрямом механизме действия эндокринные разрушители могут изменять экспрессию этих рецепторов и влиять на передачу сигнала, а также на эпигенетические механизмы, лежащие в их основе [56, 57]. На данный момент значительное число лекарственных препаратов не испытано на эндокринологичность, поэтому применение методик *in silico* для оценки этого свойства является весьма актуальным [58].

Метод DNN был использован при прогнозировании эндокринных нарушений, связанных с агонистическим действием на прогестероновые рецепторы, на основе данных программы Tox21 [59]. Путем вращения построенных 3D-моделей химических соединений с заданным угловым шагом для каждой структуры создавали набор молекулярных снимков — изображений в виде файлов *.png размером 256×256 пикселей. Эти изображения затем обрабатывали с помощью ресурса DeepSNAP¹⁷, позволяющего проводить построение сетей глубокого обучения на основе графических образов. Точность

¹⁴ ICH guideline S2 (R1) on genotoxicity testing and data interpretation for pharmaceuticals intended for human use.

¹⁵ National Geospatial-Intelligence Agency: NGAgeoint/SARpy. <https://github.com/ngageoint/sarpy>

¹⁶ CSTE Opinion on human and wildlife health effects of endocrine disrupting chemicals, with emphasis on wildlife and on ecotoxicology test methods. https://ec.europa.eu/health/archive/ph_risk/committees/sct/documents/out37_en.pdf

¹⁷ DeepSNAP. <https://snap.stanford.edu/deepsnap/>

найденной таким образом модели при тестировании на внешней выборке составила $Acc=97,6\%$, коэффициент корреляции Мэтью превысил 0,8.

В работе [60] с использованием структурных отпечатков PubChem [61] и OpenBabel [38] на больших обучающих выборках из проектов CERAPP (Collaborative Estrogen Receptor Activity Prediction Project) и CoMPARA (Collaborative Modeling Project for Androgen Receptor Activity) построены двенадцать бинарных и многоклассовых моделей для прогноза агонизма и антагонизма к рецепторам эстрогена и андрогенов. Сбалансированная точность некоторых из них достигала $BA=93\%$, при покрытии $Coverage=89\%$.

Цитотоксичность. По определению, цитотоксичность есть способность вещества оказывать на клетку токсическое действие. По данным литературы, наблюдается статистически достоверная зависимость показателей острой токсичности *in vivo* от результатов *in vitro* тестов на цитотоксичность, без цитотоксических исследований невозможно оценить острую токсичность соединений [62].

В работе [63] с помощью платформы AdmetSAR выполнен прогноз величины цитотоксичности у фенольных соединений. Комбинированное описание структуры включало молекулярные и квантово-химические дескрипторы, рассчитанные с использованием программы HyperChem 7¹⁸. Регрессионная зависимость вычислена методом MLR. Коэффициент детерминации составил $R^2=0,93$.

Кардиотоксичность. Ген *hERG* кодирует калиевый канал сердца Kv11.1, блокирование которого удлиняет интервал QT и может привести к фатальной кардиотоксичности фармакологически активных соединений.

В работе [64] была создана выборка из 7889 соединений с верифицированными экспериментальными данными по гену *hERG*. Показано, что модели на основе многозадачной DNN превосходят по точности прогноза *hERG*-активности модели, построенные с помощью однозадачной DNN (с единственным выходным нейроном), NBC, SVM, RF и графовой CNN. На тестовом наборе площадь под кривой в ROC-анализе для лучшей модели *deephERG* составила $AUC_{ROC}=96,7\%$. Более того, из 1824 одобренных FDA препаратов 29,6% по результатам вычислений *deephERG* идентифицированы как соединения с потенциальной ингибирующей *hERG* активностью.

Гепатотоксичность. Печень играет центральную роль в метаболизме ксенобиотиков. Некоторые лекарственные средства при передозировке или даже в терапевтических концентрациях могут приводить к гепатотоксическим эффектам. Лекарственно-индуцированное повреждение печени в настоящее время является серьезным основанием для ограничений в использовании ранее уже одобренных препаратов [65].

Одним из механизмов гепатотоксичности лекарственных препаратов является их трансформация в печени с образованием метаболитов, обладающих высокой реакционной способностью, которые и вызывают повреждение этого органа [66]. Достоверное определение гепатотоксической активности является достаточно сложной задачей, поскольку данные, полученные на животных, плохо экстраполируются на человека и не все экспериментальные методы достаточно валидированы [67]. В связи с этим предварительная *in silico* оценка гепатотоксичности сегодня рассматривается как эффективная стратегия ускорения темпов создания безопасных лекарственных средств.

В исследовании [65] представлена ансамблевая модель для прогнозирования риска гепатотоксичности ксенобиотиков, включающая использование восьми классификаторов и молекулярных Marvin-дескрипторов и построенная на основе выборки из 1254 известных экспериментально изученных соединений. Для проверки точности были использованы три внешних тестовых набора и большой набор данных для веществ, не проявляющих гепатотоксичности. Прогностические показатели модели составили: точность $Acc=78,3\%$, чувствительность $Sens=81,8\%$, специфичность $Spec=74,8\%$, $AUC_{ROC}=85,9\%$.

В статье [68] описаны *in silico* модели гепатотоксичности, построенные методами RF и SVM, с применением битовых молекулярных отпечатков. Точность прогноза составила: в перекрестном контроле $Acc=73,8\%$ и $Acc=72,6\%$, $AUC_{ROC}=79,1\%$ и $AUC_{ROC}=76,8\%$; при независимом тестировании $Acc=60,1\%$ и $Acc=61,1\%$ – для RF и SVM соответственно. Полученные модели были использованы для прогноза гепатотоксической активности 13966 растительных соединений.

Иммунотоксичность. К токсическим эффектам в отношении иммунной системы можно отнести развитие аллергии, аутоиммунизацию, увеличение частоты или тяжести инфекционных

¹⁸ Hypercube, Inc. <http://www.hypercubeusa.com/>

и онкологических заболеваний. В настоящее время доклиническое тестирование на иммуно-токсичность проводится *in vivo* в соответствии с руководством S8 ICH¹⁹. Перенос таких данных с животных на человека затруднителен, поэтому дополнительно используются методы *in vitro*, такие как иммуноферментный анализ, проточная цитометрия, определение экспрессии цитокинов/хемокинов, секвенирование и др. Все перечисленные методы являются весьма дорогостоящими и времязатратными, поэтому сейчас они предваряются методами *in silico*.

Например, в работе [69] выполнен прогноз иммунотоксичности наномедицинских препаратов с вычислительным определением сайтов связывания toll-подобных рецепторов и последующим докингом в них углеродных наночастиц.

Приведенная выше обзорная информация показывает, что в зависимости от вида свойств, качества, разнообразия и степени подготовки исходных данных и метода построения решающих правил точность прогноза *in silico* основных токсикологических ADMET-характеристик может варьироваться от 71% (острая токсичность [43]) до 98% (мутагенность [49]).

Методы компьютерного прогноза фармакокинетических ADMET-характеристик

Всасываемость в желудочно-кишечном тракте.

Для успешной доставки к терапевтической мишени лекарственных препаратов, вводимых перорально, они должны обладать хорошей растворимостью и всасываемостью в желудочно-кишечном тракте человека (Human Intestinal Absorption, HIA) [70]. Поэтому создание компьютерных моделей для прогноза этого параметра представляет собой достаточно актуальную задачу.

Так, в исследовании [71], используя обучающую выборку, содержащую 1516 соединений, действие которых на HIA было экспериментально изучено, методом RF построена классификационная модель, точность которой в пятикратном перекрестном контроле составила 83%. Другая модель [72], основанная на методе RF и на обучающей выборке из 970 соединений, показала точность прогноза на тестовом наборе 86,6%.

В работе [73] исследована применимость для оценки HIA шести классификационных методов: SVM, kNN, ANN в двух модификациях, PLS и LDA. Обучающая выборка включала 745 соединений, тестовая — 497 соединений. Точность

прогноза составила 91,5, 88,3, 84,3, 86,5, 79,1 и 80,1% соответственно. Как видно, самым эффективным оказался метод SVM.

Биодоступность при пероральном приеме (oral bioavailability, OB) — это доля введенного внутрь лекарственного препарата, которая достигает системного кровообращения [74].

В статье [75] описана интегрированная модель прогноза OB, построенная с помощью методов SVM и PLS на трех наборах структурных параметров с использованием двух фармакокинетических моделей и включающая девять регрессионных решающих правил. Прогностическая точность модели составила $Q^2=0,50$.

В работе [71] по базе данных из 1822 соединений методом RF создана классификационная модель, точность которой достигла $Acc=71\%$.

В исследовании [76] по выборке из 410 химических соединений построены модели на основе методов PLS, SVM, ANN, RF и k-NN. На тестовом наборе точность прогноза составила 20,6, 23,3, 15,1, 21,9 и 19,2% соответственно, что нельзя признать удовлетворительным.

Кажущийся объем распределения. После всасывания лекарственные препараты попадают в кровоток и распределяются в органах и тканях организма. Этот процесс характеризуется кажущимся объемом распределения V_d (volume of distribution), который представляет собой отношение количества введенного лекарственного средства к его концентрации в плазме. Данный параметр отражает предположительный объем жидкости, который потребовался бы в стационарном состоянии для равномерного распределения в нем вещества [77].

В работе [78] проводили обучение методом RF с различным числом классификационных деревьев и использованием четырех наборов дескрипторов, описывающих химическую структуру 1301 соединений. Для лучшей регрессионной модели коэффициент детерминации составил $R^2=0,52$.

В исследовании [79] методом RF на обучающей и тестовой выборках из 1090 и 213 соединений, описанных шестью типами дескрипторов, построена модель для прогноза V_d . Показано, что для большинства соединений значение этого показателя можно предсказать в пределах двухкратного диапазона среднегеометрической ошибки модели.

Клиренс. Одним из ключевых параметров количественной характеристики элиминации

¹⁹ ICH S8 Immunotoxicity studies for human pharmaceuticals — Scientific guidelines. CHMP/167235/2004. ICH; 2006.

веществ является клиренс. Общий клиренс Cl (clearance) отражает объем плазмы крови, освобождающийся от лекарственного средства в единицу времени; он определяется клиренсом всех отдельных органов элиминации и включает главным образом клиренс печени и почек [74].

Почечный клиренс Cl_R (renal clearance) зависит от процессов фильтрации, секреции и реабсорбции. Он определяется отношением скорости экскреции к средней концентрации лекарственного средства в крови в соответствующий период времени или отношением кумулятивной экскреции к площади под кривой «концентрация–время» (AUC) лекарственного средства в крови [74]. Печеночный клиренс Cl_H (hepatic clearance) связан с такими процессами, как биотрансформация лекарственного средства в гепатоцитах и его последующее выделение с желчью.

Общий клиренс. В работе [80] исходная выборка содержала информацию о 1114 химических соединениях. Регрессионные модели, полученные методами RF и SVM, показали наилучшую точность прогнозирования клиренса среди восьми моделей, построенных различными методами машинного обучения.

В статье [81] для построения регрессионных моделей кроме методов SVM и RF использовали два метода повышения градиента GBM (Gradient Boosting Machine). Обучающая выборка содержала 1352 соединения. Точность оценивали с помощью трех видов перекрестной проверки. Лучшую точность показала RF модель, на тестовой выборке коэффициент детерминации составил $R^2=0,875$.

Почечный клиренс. В исследовании [82] на обучающей выборке из 636 химических соединений с использованием методов MLR и RF для прогноза Cl_R построены общая модель и частные модели для различных механизмов выведения. Коэффициент детерминации глобальной модели, построенной по методу RF, составил $R^2=0,20$, а по методу MLR – $R^2=0,17$, такую точность можно охарактеризовать как неудовлетворительную.

В работе [83] методами RF, SVM, PLS и ANN с использованием набора данных о структуре 401 соединения были построены классификационные и регрессионные модели для прогноза Cl_R . Классификационные модели прогнозировали механизм почечной экскреции веществ: чистая реабсорбция, чистая секреция

и промежуточный тип. Регрессионные модели осуществляли количественную оценку значения Cl_R соединений каждого типа экскреции. Лучшие регрессионные модели были получены с помощью метода RF, коэффициент детерминации составил $R^2=0,66$, $0,62$ и $0,92$ для трех типов экскреции соответственно. Точность прогноза на тестовой выборке для лучшей классификационной модели, полученной с помощью метода RF, была равна $Acc=32\%$.

Печеночный клиренс. В статье [84] входной набор включал 1600 соединений обучающей выборки и две независимых тестовых выборки из 99 и 2113 соединений (получены из ToxCast²⁰ и ChEMBL²¹). Для построения модели прогноза уровня Cl_H использовали метод RF применительно к четырем разным дескрипторным описаниям. Точность для лучшей модели составила на обучающей выборке $Acc=58,5\%$, на независимых тестовых выборках из ChEMBL $Acc=48,9\%$ и из ToxCast $Acc=69,4\%$.

В исследовании [85] для прогноза количественных значений Cl_H использовали метод RF в модификации для регрессии. На тестовом наборе коэффициент детерминации составил $R^2=0,265$.

Период полувыведения. Период полувыведения $T_{1/2}$ характеризует время, в течение которого концентрация лекарственного средства снижается вдвое. Важность доэкспериментального исследования данного параметра определяется его клиническим значением – он используется для подбора оптимальных терапевтических дозировок лекарственных препаратов и интервалов их введения для создания стабильной концентрации препарата в условиях многократного применения [74].

В работе [76] для прогноза $T_{1/2}$ были построены многозадачные классификационные модели на основе PLS, SVM, ANN, RF и k-NN. Исходный набор данных содержал 969 соединений. Точность прогноза Acc составила 56, 56, 52, 66 и 66% соответственно.

В исследовании [81] для прогноза $T_{1/2}$ использовалась база данных из 1352 соединений. Применены методы машинного обучения SVM, RF, две модификации GBM. Для лучшей регрессионной модели, построенной методом RF, коэффициент детерминации составил $R^2=0,832$.

Приведенная информация показывает, что в зависимости от вида свойств, качества, разнообразия и степени подготовки исходных

²⁰ Exploring ToxCast Data. <https://www.epa.gov/chemical-research/exploring-toxcast-data>

²¹ ChEMBL. <https://www.ebi.ac.uk/chembl/>

данных и метода построения решающих правил точность прогноза *in silico* основных фармакокинетических ADMET-характеристик для лучших классификационных моделей может варьировать от $Acc=32\%$ (почечный клиренс [83]) до $Acc=91,5\%$ (всасываемость в желудочно-кишечном тракте (ЖКТ) [73]), а коэффициент детерминации для регрессионных моделей — от $R^2=0,265$ (печеночный клиренс [85]) до $R^2=0,92$ (почечный клиренс [83]).

Прогноз ADMET-характеристик консенсусным методом и методом искусственных нейронных сетей

Анализ современного состояния проблемы прогноза *in silico* ADMET-характеристик химических соединений показал, что компьютерные методы широко и успешно применяются для вычислительной оценки указанных свойств. Однако следует подчеркнуть, что все ADMET-характеристики являются неспецифическими, механизмы их формирования связаны с множеством сложных физиологических, фармакокинетических, фармакодинамических и биохимических процессов и почти всегда не полностью изучены. Недостаток для многих ADMET-показателей верифицированной и унифицированной информации по структуре и активности экспериментально изученных соединений создает значительные трудности в формировании подходящих наборов данных для обучения моделей. В связи с этим в ряде случаев пока не достигнута удовлетворительная точность прогноза, что является предпосылкой для создания новых концептуальных методологий компьютерного моделирования ADMET-свойств фармакологически активных соединений.

Ниже представлены результаты наших собственных исследований: проведенного нами консенсусного и нейросетевого прогнозирования двенадцати ADMET-характеристик фармакологически активных соединений: токсикологических — острой токсичности, канцерогенности, мутагенности, генотоксичности, эндокринотоксичности, проникновение через гематоэнцефалический барьер; фармакокинетических — всасываемости в желудочно-кишечном тракте, объема распределения,

клиренса общего, клиренса почечного, клиренса печеночного, периода полувыведения.

Консенсусный прогноз ADMET-характеристик.

Методика консенсусного прогноза подробно изложена в монографии [86], на применяемый для этого оригинальный программный комплекс IT Microcosm получено свидетельство о государственной регистрации²². В рамках консенсусного подхода IT Microcosm совместно с другими системами применялся для оценки острой токсичности [87] и канцерогенности [88]. Разработана методика интегральной оценки токсикологических [89] и фармакокинетических [90] ADMET-показателей в виде общего единого числового показателя.

В системе IT Microcosm химические структуры в виде *.sdf файлов транслируются в совокупность фрагментных подструктурных QL-дескрипторов 11 разных типов, детальное описание которых приведено в монографии [86]. Для расчета ансамбля из 44 прогнозных зависимостей используются 4 метода машинного обучения: Байеса, расстояния, k-ближайших соседей, локального распределения (NBC, примененный к соединениям обучающей выборки, наиболее сходным по структуре с прогнозируемым соединением). В рамках консервативной стратегии интегральное решающее правило формируется на основе общего невзвешенного консенсуса, при котором для прогнозируемого соединения методом простого голосования обобщаются 44 прогнозных оценки наличия/отсутствия данной активности.

Для токсикологических показателей исходная информация по структуре и активности была нами получена из следующих источников: острая токсичность LD_{50} для крыс перорально — ChemIDplus [91]; канцерогенность для человека — IARC [92], ChEMBL [93]; мутагенность в тесте Эймса — C. Xu et al. [49]; генотоксичность в тесте ДНК-комет — оригинальная база данных «Генотоксические соединения»²³; эндокринотоксичность для человека — DEDuCT [94]; проникновение через гематоэнцефалический барьер — Z. Wang et al. [95].

Точность прогноза Acc оценивалась методом скользящего контроля с исключением по одному (результаты приведены в *таблице 1*).

²² Васильев ПМ, Кочетков АН. ИТ «Микрокосм». Свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ № 2011618547 (Россия); 2011.

²³ Васильев ПМ, Островский ОВ, Сиреканян АГ, Кочетков АН. Генотоксические соединения. Свидетельство о государственной регистрации базы данных № 2022621777 (Россия); 2022. <https://www1.fips.ru/ofpstorage/Doc/PrEVM/RUNWDB/000/002/022/621/777/2022621777-00001/DOCUMENT.PDF>

В проведенном исследовании при анализе фармакокинетических показателей использовались количественные данные. Система IT Microcosm предназначена для решения только классификационных задач, регрессионные методы в ней не применяются. Поэтому для фармакокинетических показателей консенсусные классификационные модели в IT Microcosm не рассчитывались.

Нейросетевое моделирование ADMET-характеристик. Эвристический характер технологии искусственных нейронных сетей ANN позволяет использовать этот подход для построения самых разнообразных моделей [21]. В соответствии с теоремой Колмогорова [96] с помощью двухслойной ANN может быть аппроксимирована зависимость любой сложности. Поэтому наиболее применяемой классической архитектурой ANN является двухслойный перцептрон. В сравнении с другими методами машинного обучения нейронная сеть с архитектурой многослойного перцептрона имеет следующие достоинства: 1) учитывает взаимное влияние каждого из входных нейронов (переменных) на все другие нейроны; 2) слабо чувствительна к наличию шума; 3) обрабатывает любые типы входных данных (бинарные, дискретные, непрерывные); 4) позволяет аппроксимировать любые сложные нелинейные или дискретные зависимости и строить любые разделяющие функции.

Исходная информация по химической структуре и фармакокинетическим показателям для человека известных соединений была нами получена из следующих источников: всасываемость в ЖКТ — [97]; объем распределения, клиренс общий, клиренс почечный, клиренс печеночный, период полувыведения — ChEMBL [93].

Для всех соединений с помощью программы DruLiTo [29] были рассчитаны 15 физико-химических и структурных параметров.

Оценку токсикологических свойств проводили с помощью классификационных ANN моделей, оценку фармакокинетических — регрессионных. В качестве общей архитектуры ANN был выбран двухслойный перцептрон с узким горлом $MLP\ k-m-l(f1, f2)$, где k — число входных нейронов, в данном случае это 15 параметров структуры соединений; m — число скрытых нейронов, устанавливается программой от 3 до 14, поскольку $l < m < k$; l — число выходных нейронов, равно двум для классификационных моделей и единице для регрессионных; $f1, f2$ — активационные

функции для скрытого и выходного слоев соответственно.

Обучение при моделировании каждого ADMET-показателя проводили с помощью программы Statistica 7 [98] в два этапа. Сначала с варьированием числа скрытых нейронов от 3 до 14 обучали по 2000 нейросетей с выбором одной с наибольшей точностью. Затем на основании этой нейросети с фиксированным числом скрытых нейронов обучали еще 200 нейросетей, оптимизируя веса синапсов и выбирая из них наилучшую по точности нейросеть. В случае классификационных моделей активационными функциями были *logistic* для скрытого и *softmax* для выходного слоев нейронов, а в случае регрессионных моделей — *logistic* для обоих слоев.

Таким образом, классификационные модели имели архитектуру нейросети $MLP-15-m-2(logistic, softmax)$, а регрессионные — $MLP-15-m-1(logistic, logistic)$.

Точность моделей оценивали методом случайного скользящего контроля, при котором тестовая выборка формируется с использованием генератора случайных чисел. Для классификационных зависимостей рассчитывали точность прогноза *Acc* (табл. 1), для регрессионных — коэффициент детерминации R^2 (табл. 2).

Всего в процессе построения ANN моделей для двенадцати ADMET-характеристик были обучены более 50 тысяч нейронных сетей.

Анализ данных таблицы 1 показывает, что точность прогноза в IT Microcosm только в двух случаях из шести превышает значения точности моделей, описанных в литературе, в то время как для ANN-моделей точность выше в четырех случаях. Анализ данных таблицы 2 показывает, что в трех случаях из шести точность ANN-моделей превышает значения точности моделей, описанных в литературе. Таким образом, из 12 параметров ADMET в семи случаях полученные нами ANN-модели обеспечивают более высокую точность прогноза в сравнении с литературными данными.

Полученные результаты доказывают, что предлагаемая методология построения моделей прогноза ADMET на основе ANN с классической архитектурой многослойного перцептрона [98] в сочетании с комбинированным описанием химической структуры параметрами DruLiTo [29] может быть эффективно использована для достаточно точной оценки токсикологических и фармакокинетических характеристик химических соединений.

Таблица 1. Оценка точности прогноза токсикологических ADMET-свойств химических соединений консенсусным и нейросетевым методами**Table 1.** Accuracy of prediction of toxicological ADMET properties of chemical compounds using consensus and neural network methods

Свойство <i>Property</i>	Число химических соединений <i>Number of compounds</i>	Точность прогноза Acc, % (по данным авторов) <i>Prediction accuracy, Acc, % (authors' data)</i>		Точность прогноза Acc, % (по данным литературы) <i>Prediction accuracy, Acc, % (literature data)</i>	Метод, источник литературы <i>Method, reference</i>
		IT Microcosm	ANN		
Острая токсичность* <i>Acute toxicity*</i>	3480	60,1	75,1**	74,0	RF [43]
Канцерогенность <i>Carcinogenicity</i>	489	85,1**	93,5**	80,1	SVM [47]
Мутагенность <i>Mutagenicity</i>	8390	79,6	78,7	98,0	kNN [49]
Генотоксичность <i>Genotoxicity</i>	370	81,7	91,1**	89,4	SVM [99]
Эндокринотоксичность <i>Endocrine toxicity</i>	1198	80,1	84,5	97,6	DNN [59]
Проникновение через гематоэнцефалический барьер <i>BBB penetration</i>	1820	93,4**	93,8**	91,9	SVM [95]

Таблица составлена авторами / The table is prepared by the authors

Примечание. ANN — искусственные нейронные сети; RF — метод случайного леса; SVM — метод опорных векторов; kNN — метод k-ближайших соседей; DNN — нейросети глубокого обучения.

* Для модели острой токсичности приведена сбалансированная точность БА.

** Превышает точность моделей, описанных в литературе.

Note. ANN, Artificial Neural Networks; RF, Random Forest; SVM, Support Vector Machine; kNN, k-Nearest Neighbours; DNN, Deep Neural Networks; BBB, blood-brain barrier.

* For the acute toxicity model, the table indicates balanced accuracy (BA) values.

** This value exceeds the accuracy of models described in the literature.

Сравнительный анализ методов прогнозирования ADMET-характеристик

В настоящее время применение компьютерных методов прогнозирования ADMET-характеристик препаратов-кандидатов становятся одним из важных этапов доклинического изучения новых лекарственных средств. В нормативных документах Российской Федерации и Евразийского экономического союза возможность использования методов *in silico* не рассматривается (или не регламентирована), но в соответствии с требованиями зарубежных фармакопей эти методы могут применяться на доклиническом этапе для оптимизации исследований на млекопитающих.

В таблице 3 приведены совокупные данные по частоте применения десяти методов *in silico*, используемых в проанализированных в настоящем обзоре работах для построения моделей прогноза рассмотренных токсикологических и фармакокинетических ADMET-характеристик фармакологически активных соединений.

Из представленных в таблице 3 данных видно, что наиболее востребованными являются методы RF и SVM (в сумме 58,6% использования). Однако они не всегда обеспечивают достижение максимальной точности: в случае прогноза наличия/отсутствия токсикологических свойств (классификация) максимальное значение Acc≈98% получено для других методов, kNN и DNN (табл. 1); но в случае количественного прогноза фармакокинетических показателей (регрессия) максимальное значение $R^2=0,920$ получено для метода RF (табл. 2).

В таблице 1 приведены максимальные показатели точности, полученные в проанализированных публикациях при классификационном прогнозе токсикологических свойств. Наиболее эффективен, по данным литературы, прогноз мутагенности Acc=98,0% [49] и эндокринотоксичности Acc=97,6% [59].

В таблице 2 приведены максимальные показатели точности, полученные в проанализированных публикациях при количественном прогнозе фармакокинетических свойств. Наиболее

эффективно, по данным литературы, прогнозируется почечный клиренс $R^2=0,920$ [83], несколько менее точно — общий клиренс $R^2=0,875$ [81].

Несмотря на это имеются ADMET-параметры, точность вычислений которых не очень высока. Так, по данным литературы, при прогнозе острой токсичности $Acc=74,0\%$ [43], а при прогнозе канцерогенности $Acc=80,1\%$ [47] (табл. 1). Также по данным литературы при прогнозе печеночного клиренса значение $R^2=0,265$ [85], а при прогнозе объема распределения $R^2=0,520$ [78] (табл. 2).

В проведенных нами исследованиях с использованием оригинальных нейросетевых моделей для указанных параметров получено наиболее существенное улучшение качества прогноза: до $Acc=93,5\%$ в случае канцерогенности, до $R^2=0,501$ в случае печеночного клиренса и до $R^2=0,618$ в случае объема распределения.

Для семи ADMET-характеристик (острая токсичность, канцерогенность, генотоксичность, проникновение через гематоэнцефалический барьер, всасываемость в ЖКТ, объем распределения, печеночный клиренс) повышение точности прогноза с применением построенных нами нейросетевых моделей изменялось в диапазонах от $\Delta Acc=1,1\%$ (острая токсичность) до $\Delta Acc=13,4\%$

(канцерогенность) и от $\Delta R^2=0,033$ (всасываемость в ЖКТ) до $\Delta R^2=0,236$ (печеночный клиренс).

Разработанный нами подход к прогнозу ADMET на основе технологии искусственных нейронных сетей позволяет эффективно прогнозировать ряд ADMET-параметров, в том числе: канцерогенность, генотоксичность и проникновение через гематоэнцефалический барьер с точностью Acc более 90%, а всасываемость в ЖКТ — с точностью $R^2=0,825$.

Заключение

Выполнен анализ публикаций по методам прогноза *in silico* ряда важных токсикологических и фармакокинетических ADMET-характеристик преимущественно за последние пять лет. Далеко не все проанализированные современные подходы реализованы их авторами в виде свободно доступных программ или web-ресурсов. Тем не менее часть из них используется на семи web-платформах, ссылки на которые приведены в соответствующей части настоящего обзора. Эти системы могут быть использованы как в процессе обучения методам компьютерной оценки ADMET-параметров химических соединений, так и в реальных практических исследованиях

Таблица 2. Точность прогноза фармакокинетических ADMET-свойств химических соединений нейросетевым методом

Table 2. Accuracy of prediction of pharmacokinetic ADMET properties of chemical compounds using the neural network method

Свойство <i>Property</i>	Число химических соединений <i>Number of compounds</i>	Коэффициент детерминации R^2 , метод ANN (по данным авторов) <i>Coefficient of determination, R^2, ANN (authors' data)</i>	Коэффициент детерминации R^2 (по данным литературы) <i>Coefficient of determination, R^2 (literature data)</i>	Метод, источник литературы <i>Method, reference</i>
Всасываемость в желудочно-кишечном тракте <i>Human intestinal absorption</i>	572	0,825*	0,792	SVM [100]
Объем распределения** <i>Volume of distribution**</i>	1119	0,618*	0,520	RF [78]
Клиренс общий <i>Total clearance</i>	663	0,530	0,875	RF [81]
Клиренс почечный <i>Renal clearance</i>	640	0,597	0,920	RF [83]
Клиренс печеночный <i>Hepatic clearance</i>	632	0,501*	0,265	RF [85]
Период полувыведения <i>Half-life period</i>	861	0,509	0,832	RF [81]

Таблица составлена авторами / The table is prepared by the authors

Примечание. ANN — искусственные нейронные сети; SVM — метод опорных векторов; RF — метод случайного леса.

* Для модели объема распределения значение R^2 рассчитано в 10-кратном скользящем контроле.

** Превышает точность моделей, описанных в литературе.

Note. ANN, Artificial Neural Networks; SVM, Support Vector Machine; RF, Random Forest.

* For the model describing the volume of distribution, the R^2 value was obtained in 10-fold cross validation.

** This value exceeds the accuracy of models described in the literature.

Таблица 3. Показатели частоты использования различных методов *in silico* при построении моделей ADMET-свойств химических соединений

Table 3. Frequency of using various *in silico* methods for constructing ADMET models for chemical compounds

Метод <i>Method</i>	Вид модели <i>Model type</i>	Частота использования <i>Frequency of use</i>		Источник литературы <i>Reference</i>
		Доля, % <i>Percentage, %</i>	Число <i>Number</i>	
Множественная линейная регрессия (MLR) <i>Multiple linear regression (MLR)</i>	Регрессия <i>Regression</i>	4,3	3	[47, 63, 82]
Частичная регрессия наименьших квадратов (PLS) <i>Partial least squares regression (PLS)</i>	Регрессия <i>Regression</i>	7,1	5	[73, 75, 76, 83]
Линейный дискриминантный анализ (LDA) <i>Linear Discriminant Analysis (LDA)</i>	Классификация <i>Classification</i>	1,4	1	[73]
Наивный байесовский классификатор (NBC) <i>Naive Bayes Classifier (NBC)</i>	Классификация <i>Classification</i>	4,3	3	[43, 49, 64]
Метод k-ближайших соседей (kNN) <i>k-Nearest Neighbours (kNN)</i>	Классификация <i>Classification</i>	8,6	6	[45, 49, 73, 76]
Метод опорных векторов (SVM) <i>Support Vector Machine (SVM)</i>	Регрессия, классификация <i>Regression, classification</i>	24,3	17	[43, 49, 64, 68, 73, 75, 76, 80, 81, 83, 95, 99, 100]
Метод случайного леса (RF) <i>Random Forest (RF)</i>	Регрессия, классификация <i>Regression, classification</i>	34,3	24	[43, 45, 49, 64, 68, 71, 72, 76, 78–85]
Искусственная нейронная сеть (ANN) <i>Artificial Neural Network (ANN)</i>	Регрессия, классификация <i>Regression, classification</i>	8,6	6	[49, 73, 76, 83]
Сверточная нейронная сеть (CNN) <i>Convolutional Neural Network (CNN)</i>	Классификация <i>Classification</i>	1,4	1	[64]
Глубинная нейронная сеть (DNN) <i>Deep Neural Network (DNN)</i>	Классификация <i>Classification</i>	5,7	4	[45, 59, 64]

Таблица составлена авторами / The table is prepared by the authors

по прогнозу *in silico* безопасности новых фармакологически активных веществ.

Однако в соответствии с вышеописанными результатами наиболее перспективным и практически значимым направлением в разработке

систем *in silico* прогноза токсикологических и фармакокинетических характеристик новых лекарственных препаратов следует считать использование технологии искусственных нейронных сетей.

Литература / References

1. Tsaion K, Kates SA, eds. *ADMET for Medicinal Chemists: A Practical Guide*. New York: Wiley; 2011.
2. Дурнев АД. Лекарственная токсикология занимает важнейшее место в структуре доклинических исследований. *Ведомости Научного центра экспертизы средств медицинского применения. Регуляторные исследования и экспертиза лекарственных средств*. 2023;13(1):8–13. Durnev AD. Pharmaceutical toxicology is the most important component of preclinical studies. *Bulletin of the Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products. Regulatory Research and Medicine Evaluation*. 2023;13(1): 8–13 (In Russ.). <https://doi.org/10.30895/1991-2919-2023-13-1-8-13>
3. Boroujerdi M. *Pharmacokinetics and Toxicokinetics*. New York: CRC Press; 2015.
4. Shaker B, Ahmad S, Lee J, Jung C, Na D. *In silico* methods and tools for drug discovery. *Comput Biol Med*. 2021;137:104851. <https://doi.org/10.1016/j.compbiomed.2021.104851>
5. Chang Y, Hawkins BA, Du JJ, Groundwater PW, Hibbs DE, Lai F. A guide to *in silico* drug design. *Pharmaceutics*. 2023;15(1):49. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics15010049>
6. Sammut C, Webb GI, eds. *Encyclopedia of machine learning*. New York: Springer; 2011.
7. Devillers J, Balaban AT, eds. *Topological indices and related descriptors in QSAR and QSPR*. New York: CRC Press; 2000.
8. Васильев ПМ, Спасов АА. Языки фрагментарного кодирования структуры соединений для компьютерного прогноза биологической активности. *Российский химический журнал (Журнал Российского химического общества)*

- ства им. Д.И. Менделеева). 2006;50(2):108–27.
- Vassiliev PM, Sprasov AA Fragmentary encoding languages of compound structure for computer prediction of biological activity. *Žurnal Vsesoūznogo himičeskogo obšestva im. D.I. Mendeleeva*. 2006;50(2):108–27 (In Russ.). EDN: HTUUSP
9. Engel T, Gasteiger J, eds. *Cheminformatics: Basic Concepts and Methods*. Weinheim: Wiley-VCH; 2018.
 10. Wang L, Ding J, Pan L, Cao D, Jiang H, Ding X. Quantum chemical descriptors in quantitative structure–activity relationship models and their applications. *Chemometr Intell Lab Syst*. 2021;217:104384. <https://doi.org/10.1016/j.chemolab.2021.104384>
 11. Batool M, Ahmad B, Choi S. A structure-based drug discovery paradigm. *Int J Mol Sci*. 2019;20(11):2783. <https://doi.org/10.3390/ijms20112783>
 12. Kar S, Leszczynski J. Open access *in silico* tools to predict the ADMET profiling of drug candidates. *Expert Opin Drug Discov*. 2020;15(12):1473–87. <https://doi.org/10.1080/17460441.2020.1798926>
 13. Fahrmeir L, Kneib T, Lang S, Marx BD. *Regression: models, methods and applications*. New York: Springer; 2021.
 14. Gramatica P. Principles of QSAR modeling: comments and suggestions from personal experience. *Int J Quant Struct Prop Relatsh*. 2020;5(3):61–97. <https://doi.org/10.4018/IJQSPR.20200701.oa1>
 15. Pedregosa F, Varoquaux G, Gramfort A, Michel V, Thirion B, Grisel O, et al. Scikit-learn: machine learning in Python. *J Mach Learn Res*. 2011;12(85):2825–30.
 16. Poroikov VV, Filimonov DA, Borodina YV, Lagunin AA, Kos A. Robustness of biological activity spectra predicting by computer program pass for noncongeneric sets of chemical compounds. *J Med Chem*. 2000;40(6):1349–55. <https://doi.org/10.1021/ci000383k>
 17. Zhang Z. Introduction to machine learning: K-nearest neighbors. *Ann Trans Med*. 2016;4(11):218–24. <https://doi.org/10.21037/atm.2016.03.37>
 18. Cristianini N, Shawe-Taylor J. *An introduction to support vector machines and other kernel-based learning methods*. Cambridge: Cambridge University Press; 2000.
 19. Genuer R, Poggi J-M. *Random forests with R (Use R!)*. New York: Springer; 2020.
 20. Jang IS, Ghazoui Z, Ahsen ME, Vogel R, Neto EC, Norman T, et al. Community assessment to advance computational prediction of cancer drug combinations in a pharmacogenomic screen. *Nat Commun*. 2019;10(1):2674. <https://doi.org/10.1038/s41467-019-09799-2>
 21. Aggarwal CC. *Neural networks and deep learning: a textbook*. New York: Springer; 2018.
 22. Han S-H, Kim KW, Kim S, Youn YC. Artificial neural network: understanding the basic concepts without mathematics. *Dement Neurocogn Disord*. 2018;17(3):83–9. <https://doi.org/10.12779/dnd.2018.17.3.83>
 23. Che J, Chen L, Guo ZH, Wang S, Aorigele C. Drug target group prediction with multiple drug networks. *Comb Chem High Throughput Screen*. 2020;23(4):274–84. <https://doi.org/10.2174/1386207322666190702103927>
 24. Pinzi L, Rastelli G. Molecular docking: shifting paradigms in drug discovery. *Int J Mol Sci*. 2019;20(18):4331. <https://doi.org/10.3390/ijms20184331>
 25. Wang Z, Sun H, Yao X, Li D, Xu L, Li Y, et al. Comprehensive evaluation of ten docking programs on a diverse set of protein-ligand complexes: the prediction accuracy of sampling power and scoring power. *Phys Chem Chem Phys*. 2016;18(18):12964–75. <https://doi.org/10.1039/c6cp01555g>
 26. Trott O, Olson AJ. AutoDock Vina: improving the speed and accuracy of docking with a new scoring function, efficient optimization, and multithreading. *J Comput Chem*. 2010;31(2):455–61. <https://doi.org/10.1002/jcc.21334>
 27. Dickson CJ, Velez-Vega C, Duca JS. Revealing molecular determinants of hERG blocker and activator binding. *J Chem Inf Model*. 2020;60(1):192–203. <https://doi.org/10.1021/acs.jcim.9b00773>
 28. Plewczynski D, Łażniewski M, Augustyniak R, Ginalski K. Can we trust docking results? Evaluation of seven commonly used programs on PDBbind database. *J Comput Chem*. 2011;32(4):742–55. <https://doi.org/10.1002/jcc.21643>
 29. Joshi T, Sharma P, Joshi T, Pundir H, Mathpal S, Chandra S. Structure-based screening of novel lichen compounds against SARS Coronavirus main protease (Mpro) as potential inhibitors of COVID-19. *Mol Divers*. 2021;25(3):1665–77. <https://doi.org/10.1007/s11030-020-10118-x>
 30. Lipinski CA, Lombardo F, Dominy BW, Feeney PJ. Experimental and computational approaches to estimate solubility and permeability in drug discovery and development settings. *Adv Drug Deliv Rev*. 2001;46(1-3):3–26. [https://doi.org/10.1016/s0169-409x\(00\)00129-0](https://doi.org/10.1016/s0169-409x(00)00129-0)
 31. Oprea TI. Property distribution of drug-related chemical databases. *J Comput Aided Mol Des*. 2000;14(3):251–64. <https://doi.org/10.1023/a:1008130001697>
 32. Veber DF, Johnson SR, Cheng H-Y, Smith BR, Ward KW, Kopple KD. Molecular properties that influence the oral bioavailability of drug candidates. *J Med Chem*. 2002;45(12):2615–23. <https://doi.org/10.1021/jm020017n>
 33. Ghose AK, Viswanadhan VN, Wendoloski JJ. A knowledge-based approach in designing combinatorial or medicinal chemistry libraries for drug discovery. 1. A qualitative and quantitative characterization of known drug databases. *J Comb Chem*. 1999;1(1):55–68. <https://doi.org/10.1021/cc9800071>
 34. Pardridge WM. CNS drug design based on principles of blood-brain barrier transport. *J Neurochem*. 1998;70(5):1781–92. <https://doi.org/10.1046/j.1471-4159.1998.70051781.x>
 35. Bickerton GR, Paolini Gaia V, Besnard J, Muresan S, Hopkins AL. Quantifying the chemical beauty of drugs. *Nat Chem*. 2012;4(2):90–8. <https://doi.org/10.1038/nchem.1243>
 36. Ahlberg E, Carlsson L, Boyer S. Computational derivation of structural alerts from large toxicology data sets. *J Chem Inf Model*. 2014;54(10):2945–52. <https://doi.org/10.1021/ci500314a>
 37. Daina A, Michielin O, Zoete V. SwissADME: a free web tool to evaluate pharmacokinetics, drug-likeness and medicinal chemistry friendliness of small molecules. *Sci Rep*. 2017;7:42717. <https://doi.org/10.1038/srep42717>
 38. O'Boyle NM, Banck M, James CA, Morley C, Vandermeersch T, Hutchison GR. Open Babel: an open chemical toolbox. *J Cheminform*. 2011;3(1):33. <https://doi.org/10.1186/1758-2946-3-33>
 39. Banerjee P, Eckert AO, Schrey AK, Preissner R. ProTox-II: a webserver for the prediction of toxicity of chemicals. *Nucleic Acids Res*. 2018;46(W1):W257–63. <https://doi.org/10.1093/nar/gky318>
 40. Pires DEV, Blundell TL, Ascher DB. pkCSM: predicting small-molecule pharmacokinetic and toxicity properties using graph-based signatures. *J Med Chem*. 2015;58:4066–72. <https://doi.org/10.1021/acs.jmedchem.5b00104>
 41. Dong J, Wang N-N, Yao Z-J, Zhang L, Cheng Y, Ouyang D,

- et al. ADMETlab: a platform for systematic ADMET evaluation based on a comprehensively collected ADMET database. *J Cheminform.* 2018;10(1):29. <https://doi.org/10.1186/s13321-018-0283-x>
42. Yang H, Lou C, Sun L, Li J, Cai Y, Wang Z, et al. admetSAR 2.0: web-service for prediction and optimization of chemical ADMET properties. *Bioinformatics.* 2019;35(6):1067–69. <https://doi.org/10.1093/bioinformatics/bty707>
 43. Lunghini F, Marcou G, Azam P, Horvath D, Patoux R, Van Miert E, et al. Consensus models to predict oral rat acute toxicity and validation on a dataset coming from the industrial context. *SAR QSAR Environ Res.* 2019;30(12):879–97. <https://doi.org/10.1080/1062936X.2019.1672089>
 44. Ruggiu F, Marcou G, Varnek A, Horvath D. ISIDA property-labelled fragment descriptors. *Mol Inform.* 2010;29(12):855–68. <https://doi.org/10.1002/minf.201000099>
 45. Sosnin S, Karlov D, Tetko IV, Fedorov MV. Comparative study of multitask toxicity modeling on a broad chemical space. *J Chem Inf Model.* 2018;59(3):1062–72. <https://doi.org/10.1021/acs.jcim.8b00685>
 46. Tice RR, Bassan A, Amberg A, Anger LT, Beal MA, Bellion P, et al. *In silico* approaches in carcinogenicity hazard assessment: current status and future needs. *Comput Toxicol.* 2021;20:100191. <https://doi.org/10.1016/j.comtox.2021.100191>
 47. Zhong M, Nie X, Yan A, Yuan Q. Carcinogenicity prediction of noncongeneric chemicals by a support vector machine. *Chem Res Toxicol.* 2013;26(5):741–9. <https://doi.org/10.1021/tx4000182>
 48. Sushko I, Novotarskyi S, Körner R, Pandey AK, Kovalishyn VV, Prokopenko VV, et al. Applicability domain for *in silico* models to achieve accuracy of experimental measurements. *J Chemom.* 2010;24(3–4):202–8. <https://doi.org/10.1002/cem.1296>
 49. Xu C, Cheng F, Chen L, Du Z, Li W, Liu G, et al. *In silico* prediction of chemical Ames mutagenicity. *J Chem Inf Model.* 2012;52(11):2840–7. <https://doi.org/10.1021/ci300400a>
 50. Patlewicz G, Jeliazkova N, Safford RJ, Worth AP, Aleksiev B. An evaluation of the implementation of the Cramer classification scheme in the Toxtree software. *SAR QSAR Environ Res.* 2008;19(5–6):495–524. <https://doi.org/10.1080/10629360802083871>
 51. Стрелкова ЮН. Понятия «генотоксичность» и «мутagenность». В кн. *Advances in Science and Technology. Сборник статей XXVI международной научно-практической конференции.* М.: Актуальность.РФ; 2020. Ч. I. С. 37–8. Strelkova YuN. Concepts of “genotoxicity” and “mutagenicity”. In: *Advances in science and technology. Collected papers of XXVI international scientific-practical conference.* Moscow: Actualnost.RF; 2020. Part 1. P. 37–8 (In Russ.). EDN: [IKZUNJ](https://doi.org/10.1007/978-1-0716-1960-5_8)
 52. Baderna D, Van Overmeire I, Lavado GJ, Gadaleta D, Mertens B. *In silico* Methods for chromosome damage. In: *In silico methods for predicting drug toxicity.* New York: Springer US; 2022. P. 185–200. https://doi.org/10.1007/978-1-0716-1960-5_8
 53. Kusko R, Hong H. Machine learning and deep learning promote computational toxicology for risk assessment of chemicals. In: *Machine learning and deep learning in computational toxicology.* Cham: Springer International Publishing; 2023. P. 1–17. <https://doi.org/10.1007/978-3-031-20730-3>
 54. Baderna D, Gadaleta D, Lostaglio E, Selvestrel G, Raitano G, Golbamaki A, et al. New *in silico* models to predict *in vitro* micronucleus induction as marker of genotoxicity. *J Hazard Mater.* 2020;385:121638. <https://doi.org/10.1016/j.jhazmat.2019.121638>
 55. Ferrari T, Cattaneo D, Gini G, Bakhtyari NG, Manganaro A, Benfenati E. Automatic knowledge extraction from chemical structures: the case of mutagenicity prediction. *SAR QSAR Environ Res.* 2013;24(5):365–83. <https://doi.org/10.1080/1062936x.2013.773376>
 56. Combarrous Y, Diep Nguyen TM. Comparative overview of the mechanisms of action of hormones and endocrine disruptor compounds. *Toxics.* 2019;7(1):5–14. <https://doi.org/10.3390/toxics7010005>
 57. La Merrill MA, Vandenberg LN, Smith MT, Goodson W, Browne P, Patisaul HB, et al. Consensus on the key characteristics of endocrine-disrupting chemicals as a basis for hazard identification. *Nat Rev Endocrinol.* 2020;16(1):45–57. <https://doi.org/10.1038/s41574-019-0273-8>
 58. Ruiz P, Sack A, Wampole M, Bobst S, Vracko M. Integration of *in silico* methods and computational systems biology to explore endocrine-disrupting chemical binding with nuclear hormone receptors. *Chemosphere.* 2021;178:99–109. <https://doi.org/10.1016/j.chemosphere.2017.03.026>
 59. Matsuzaka Y, Uesawa Y. Molecular image-based prediction models of nuclear receptor agonists and antagonists using the deepsnap-deep learning approach with the Tox21 10K library. *Molecules.* 2020;25(12):2764. <https://doi.org/10.3390/MOLECULES25122764>
 60. Collins SP, Barton-Maclaren TS. Novel machine learning models to predict endocrine disruption activity for high-throughput chemical screening. *Front Toxicol.* 2022;4:1–13. <https://doi.org/10.3389/ftox.2022.981928>
 61. Kim S, Chen J, Cheng T, Gindulyte A, He J, He S, et al. PubChem 2019 update: improved access to chemical data. *Nucleic Acids Res.* 2019;47(D1):D1102–D1109. <https://doi.org/10.1093/nar/gky1033>
 62. Halle W, Halder M, Worth A, Genschow E. The registry of cytotoxicity: toxicity testing in cell cultures to predict acute toxicity (LD50) and to reduce testing in animals. *Altern Lab Anim.* 2003;31(2):89–198. <https://doi.org/10.1177/026119290303100204>
 63. Petrescu AM, Paunescu V, Ilia G. The antiviral activity and cytotoxicity of 15 natural phenolic compounds with previously demonstrated antifungal activity. *J Environ Sci Health B.* 2019;54(6):498–504. <https://doi.org/10.1080/03601234.2019.1574176>
 64. Chuip C, Guo P, Zhou Y, Zhou J, Wang Q, Zhang F, et al. Deep learning-based prediction of drug-induced cardiotoxicity. *J Chem Inf Model.* 2019;59(3):1073–84. <https://doi.org/10.1021/acs.jcim.8b00769>
 65. He S, Ye T, Wang R, Zhang C, Zhang X, Sun G, et al. An *in silico* model for predicting drug-induced hepatotoxicity. *Int J Mol Sci.* 2019;20(8):1897. <https://doi.org/10.3390/ijms20081897>
 66. Ye H, Nelson LJ, Moral MGD, Martínez-Naves E, Cubero FJ. Dissecting the molecular pathophysiology of drug-induced liver injury. *World J Gastroenterol.* 2018;24(13):1373–85. <https://doi.org/10.3748/wjg.v24.i13.1373>
 67. García-Cañaveras JC, Jiménez N, Gómez-Lechón MJ, Castell JV, Donato MT, Lahoz A. LC-MS untargeted metabolomic analysis of drug-induced hepatotoxicity in HepG2 cells. *Electrophoresis.* 2015;36(18):2294–302. <https://doi.org/10.1002/elps.201500095>
 68. Kim E, Nam H. Prediction models for drug-induced hepatotoxicity by using weighted molecular fingerprints. *BMC Bioinformatics.* 2017;18(Suppl 7):25–34. <https://doi.org/10.1186/s12859-017-1638-4>
 69. Turabekova M, Rasulev B, Theodore M, Jackman J, Leszczynska D, Leszczynski J. Immunotoxicity of nanoparticles: a computational study suggests that CNTs and C60

- fullerenes might be recognized as pathogens by Toll-like receptors. *Nanoscale*. 2014;6(7):3488–95. <https://doi.org/10.1039/C3NR05772K>
70. Roos C. *Intestinal absorption of drugs: the impact of regional permeability, nanoparticles, and absorption-modifying excipients*. Uppsala: Acta Universitatis Upsaliensis; 2018.
 71. Venkatraman V. FP-ADMET: a compendium of fingerprint-based ADMET prediction models. *J Cheminform*. 2021;13(1):75–86. <https://doi.org/10.1186/s13321-021-00557-5>
 72. Wang N-N, Huang C, Dong J, Yao Z-J, Zhu M-F, Deng Z-K, et al. Predicting human intestinal absorption with modified random forest approach: a comprehensive evaluation of molecular representation, unbalanced data, and applicability domain issues. *RSC Adv*. 2017;7(31):19007–18. <https://doi.org/10.1039/C6RA28442F>
 73. Kumar R, Sharma A, Siddiqui MH, Tiwari RK. Prediction of human intestinal absorption of compounds using artificial intelligence techniques. *Curr Drug Discov Technol*. 2017;14(4):244–54. <https://doi.org/10.2174/1570163814666170404160911>
 74. Миронов АН, ред. *Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств*. Ч. 2. М.: Гриф и К; 2012.
 75. Mironov AN, ed. *Guide for conducting preclinical studies of medicines*. Part 2. Moscow: Grif i K; 2012 (In Russ.).
 76. Fagerholm U, Hellberg S, Spjuth O. Advances in predictions of oral bioavailability of candidate drugs in man with new machine learning methodology. *Molecules*. 2021;26(9):2572–82. <https://doi.org/10.3390/molecules26092572>
 77. Ye Z, Yang Y, Li X, Cao D, Ouyang D. An integrated transfer learning and multitask learning approach for pharmacokinetic parameter prediction. *Mol Pharm*. 2019;16(2):533–41. <https://doi.org/10.1021/acs.molpharmaceut.8b00816>
 78. Currie GM. Pharmacology, part 2: Introduction to pharmacokinetics. *J Nucl Med Technol*. 2018;46(3):221–30. <https://doi.org/10.2967/jnmt.117.199638>
 79. Murad N, Pasikanti KK, Madej BD, Minnich A, McComas JM, Crouch S, et al. Predicting volume of distribution in humans: performance of *in silico* methods for a large set of structurally diverse clinical compounds. *Drug Metab Dispos*. 2021;49(2):169–78. <https://doi.org/10.1124/dmd.120.000202>
 80. Lombardo F, Bentzien J, Berellini G, Muegge I. *In silico* models of human PK parameters. Prediction of volume of distribution using an extensive data set and a reduced number of parameters. *J Pharm Sci*. 2021;110(1):500–9. <https://doi.org/10.1016/j.xphs.2020.08.023>
 81. Kosugi Y, Hosea N. Direct comparison of total clearance prediction: computational machine learning model versus bottom-up approach using *in vitro* assay. *Mol Pharm*. 2020;17(7):2299–309. <https://doi.org/10.1021/acs.molpharmaceut.9b01294>
 82. Wang Y, Liu H, Fan Y, Chen X, Yang Y, Zhu L, et al. *In silico* prediction of human intravenous pharmacokinetic parameters with improved accuracy. *J Chem Inf Model*. 2019;59(9):3968–80. <https://doi.org/10.1021/acs.jcim.9b00300>
 83. Chen J, Yang H, Zhu L, Wu Z, Li W, Tang Y, et al. *In silico* prediction of human renal clearance of compounds using quantitative structure-pharmacokinetic relationship models. *Chem Res Toxicol*. 2020;33(2):640–50. <https://doi.org/10.1021/acs.chemrestox.9b00447>
 84. Watanabe R, Ohashi R, Esaki T, Kawashima H, Natsume-Kitani Y, Nagao C, et al. Development of an *in silico* prediction system of human renal excretion and clearance from chemical structure information incorporating fraction unbound in plasma as a descriptor. *Sci Rep*. 2019;9(1):18782–92. <https://doi.org/10.1038/s41598-019-55325-1>
 85. Dawson DE, Ingle BL, Phillips KA, Nichols JW, Wambaugh JF, Tornerio-Velez R. Designing QSARs for parameters of high-throughput toxicokinetic models using open-source descriptors. *Environ Sci Technol*. 2021;55(9):6505–17. <https://doi.org/10.1021/acs.est.0c06117>
 86. Feinberg EN, Joshi E, Pande VS, Cheng AC. Improvement in ADMET prediction with multitask deep featurization. *J Med Chem*. 2020;63(16):8835–48. <https://dx.doi.org/10.1021/acs.jmedchem.9b02187>
 87. Vassiliev PM, Spasov AA, Kosolapov VA, Kucheryavenko AF, Gurova NA, Anisimova VA. Consensus drug design using IT Microcosm. In: Gorb L, Kuz'min V, Muratov E, eds. *Application of computational techniques in pharmacy and medicine; challenges and advances in computational chemistry and physics*. Vol. 17. Springer, Dordrecht; 2014. P. 369–431. https://doi.org/10.1007/978-94-017-9257-8_12
 88. Васильев ПМ, Спасов АА, Кочетков АН, Бабков ДА, Литвинов РА. Консенсусная оценка *in silico* острой токсичности мультитаргетных RAGE-ингибиторов. *Вестник Волгоградского государственного медицинского университета*. 2020;17(1):31–3.
 89. Vassiliev PM, Spasov AA, Kochetkov AN, Babkov DA, Litvinov RA. *In silico* consensus assessment of the acute toxicity of multitarget RAGE inhibitors. *Journal of Volgograd State Medical University*. 2020;17(1):31–3 (In Russ.). [https://doi.org/10.19163/1994-9480-2020-1\(73\)-31-33](https://doi.org/10.19163/1994-9480-2020-1(73)-31-33)
 90. Васильев ПМ, Спасов АА, Кочетков АН, Бабков ДА, Литвинов РА. Консенсусный прогноз *in silico* канцерогенной опасности мультитаргетных RAGE-ингибиторов. *Волгоградский научно-медицинский журнал*. 2020;(1):55–7.
 91. Vassiliev PM, Spasov AA, Kochetkov AN, Babkov DA, Litvinov RA. Consensus *in silico* prediction of the carcinogenic hazard of multitarget RAGE inhibitors. *Volgograd Scientific and Medical Journal*. 2020;(1):55–7 (In Russ.). EDN: [TJAFRE](https://doi.org/10.19163/1994-9480-2020-1(73)-31-33)
 92. Васильев ПМ, Спасов АА, Кочетков АН, Перфильев МА, Королева АР, Голубева АВ и др. Консенсусная оценка *in silico* общей безопасности мультитаргетных RAGE-ингибиторов. *Волгоградский научно-медицинский журнал*. 2020;(2):47–51.
 93. Vassiliev PM, Spasov AA, Kochetkov AN, Perfiliev MA, Koroleva AR, Golubeva AV, et al. *In silico* consensus assessment of the overall safety of multitarget RAGE inhibitors. *Volgograd Scientific and Medical Journal*. 2020;(2):47–51 (In Russ.). EDN: [VYKKZP](https://doi.org/10.19163/1994-9480-2020-2(74)-100-104)
 94. Васильев ПМ, Спасов АА, Кочетков АН, Перфильев МА, Королева АР, Голубева АВ и др. Консенсусный прогноз *in silico* фармакокинетической предпочтительности мультитаргетных RAGE-ингибиторов. *Вестник Волгоградского государственного медицинского университета*. 2020;(2):100–4.
 95. Vassiliev PM, Spasov AA, Kochetkov AN, Perfiliev MA, Koroleva AR, Golubeva AV, et al. *In silico* consensus prediction of pharmacokinetic preference for multitarget RAGE inhibitors. *Journal of Volgograd State Medical University*. 2020;(2):100–4 (In Russ.). [https://doi.org/10.19163/1994-9480-2020-2\(74\)-100-104](https://doi.org/10.19163/1994-9480-2020-2(74)-100-104)
 96. Tomasulo P. ChemIDplus — super source for chemical and drug information. *Med Ref Serv*. 2002;21(1):53–9. https://doi.org/10.1300/j115v21n01_04
 97. IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. Vol. 1–131. Lyon: IARC; 1972–2023.
 98. Mendez D, Gaulton A, Bento AP, Chambers J, De Veij M,

- Felix E, et al. ChEMBL: towards direct deposition of bioassay data. *Nucleic Acids Res.* 2019;47(D1):D930–40. <https://doi.org/10.1093/nar/gky1075>
94. Karthikeyan BS, Ravichandran J, Aparna SR, Samal A. DE-DuCT 2.0: An updated knowledgebase and an exploration of the current regulations and guidelines from the perspective of endocrine disrupting chemicals. *Chemosphere.* 2021;267:128898. <https://doi.org/10.1016/j.chemosphere.2020.128898>
95. Wang Z, Yang H, Wu Z, Wang T, Li W, Tang Y, et al. *In silico* prediction of blood–brain barrier permeability of compounds by machine learning and resampling methods. *Chem Med Chem.* 2018;13(20):2189–201. <https://doi.org/10.1002/cmdc.201800533>
96. Колмогоров АН. О представлении непрерывных функций нескольких переменных в виде суперпозиции непрерывных функций одного переменного. *Доклады АН СССР.* 1958;114(5):953–6.
- Kolmogorov AN. On the representation of continuous functions of many variables by superposition of continuous functions of one variable and addition. *Proc. USSR Acad. Sci.* 1957;114(5):953–6 (In Russ.).
97. Shen J, Cheng F, Xu Y, Li W, Tang Y. Estimation of ADME properties with substructure pattern recognition. *J Chem Inf Model.* 2010;50(6):1034–41. <https://doi.org/10.1021/ci100104j>
98. Hilbe JM. Statistica 7: an overview. *Am Stat.* 2007;61(1):91–4.
99. Li H, Ung CY, Yap CW, Xue Y, Li ZR, Cao ZW, et al. Prediction of genotoxicity of chemical compounds by statistical learning methods. *Chem Res Toxicol.* 2005;18(6):1071–80. <https://doi.org/10.1021/tx049652h>
100. Yan A, Wang Z, Cai Z. Prediction of human intestinal absorption by GA feature selection and support vector machine regression. *Int J Mol Sci.* 2008;9(10):1961–76. <https://doi.org/10.3390/ijms9101961>

Вклад авторов. Все авторы подтверждают соответствие своего авторства критериям ICMJE. Наибольший вклад распределен следующим образом: П.М. Васильев — концептуализация и методология исследования, общее руководство проектом, написание и редактирование текста рукописи, формулировка выводов, утверждение окончательного варианта рукописи для публикации; А.В. Голубева, А.Р. Королева, М.А. Перфильев, А.Н. Кочетков — написание и редактирование текста рукописи.

Authors' contributions. All the authors confirm that they meet the ICMJE criteria for authorship. The most significant contributions were as follows. Pavel M. Vassiliev elaborated the concept and methodology of the study, supervised the research project, drafted and edited the manuscript, formulated the conclusions, and approved the final version of the manuscript for publication. Arina V. Golubeva, Anastasia R. Koroleva, Maksim A. Perfilev, and Andrey N. Kochetkov drafted and edited the manuscript.

ОБ АВТОРАХ / AUTHORS

Васильев Павел Михайлович, д-р биол. наук, ст. науч. сотр., доцент

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8188-5052>
pvassiliev@mail.ru

Голубева Арина Владимировна

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8268-8811>
arina.arina.golubeva@mail.ru

Королева Анастасия Руслановна

ScopusID: 57224934568
korolyova1698@mail.ru

Перфильев Максим Алексеевич

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5326-3299>
maxim.firu@yandex.ru

Кочетков Андрей Николаевич

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3077-1837>
akocho@mail.ru

Поступила 06.06.2023

После доработки 03.11.2023

Принята к печати 17.11.2023

Pavel M. Vassiliev, Dr. Sci. (Biol.), Senior Researcher, Associate Professor

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8188-5052>
pvassiliev@mail.ru

Arina V. Golubeva

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8268-8811>
arina.arina.golubeva@mail.ru

Anastasia R. Koroleva

ScopusID: 57224934568
korolyova1698@mail.ru

Maksim A. Perfilev

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5326-3299>
maxim.firu@yandex.ru

Andrey N. Kochetkov

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3077-1837>
akocho@mail.ru

Received 6 June 2023

Revised 3 November 2023

Accepted 17 November 2023

УДК: 615.032:615.015.33:004.89

<https://doi.org/10.30895/2312-7821-2023-11-4-409-422>

Обзорная статья | Review



Цифровое сопровождение фармакотерапии для соблюдения режима приема лекарственных препаратов

С.А. Заверячев✉, Е.Е. Лотник, М.А. Гиляян, Е.А. Юсуповская, К.А. Кошечкин

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

✉ Контактное лицо: Заверячев Станислав Артемович szaver4@gmail.com

РЕЗЮМЕ

Актуальность. Соблюдение режима приема лекарственных препаратов (ЛП) является одним из важных условий эффективного и безопасного лечения. Контроль выполнения назначений проводят путем оценки врачом динамики состояния пациента, путем подсчета принятых таблеток и другими косвенными методами. Для увеличения приверженности пациентов к соблюдению режима приема ЛП возможно использование цифровых технологий.

Цель. Провести обзор данных литературы о влиянии режима приема лекарственных препаратов на их эффективность и о цифровых решениях для сопровождения фармакотерапии.

Обсуждение. Низкая приверженность лечению — значимый фактор риска для пациентов. Показано, что наиболее распространенными нарушениями являются пропуск или несвоевременный прием ЛП, а риск ошибок значительно повышается при применении ЛП по индивидуальной схеме по сравнению с классическим вариантом ежедневного приема. Среди значимых последствий нарушения режима приема препарата — обострение заболевания, недостаточная эффективность лечения, развитие нежелательных реакций, лекарственная устойчивость. Перспективными техническими и программными подходами, позволяющими оказать поддержку пациенту для соблюдения режима приема ЛП, являются инновационные технологические решения (таблетницы, флаконы с электронными системами напоминания о времени приема ЛП, цифровые таблетки, интеллектуальные системы контроля приема препаратов), приложения для мобильных телефонов, чат-боты.

Выводы. Показано, что использование цифровых решений для сопровождения фармакотерапии приводит к повышению приверженности пациентов к соблюдению режима приема ЛП и позволяет индивидуализировать схему терапии. Для выбора наиболее перспективных направлений и разработки новых цифровых технологий для контроля фармакотерапии необходимо проведение дальнейших исследований.

Ключевые слова: режим дозирования; цифровые решения; приверженность; комплаенс; качество фармакотерапии; напоминания; приложения для мобильных телефонов; чат-боты

Для цитирования: Заверячев С.А., Лотник Е.Е., Гиляян М.А., Юсуповская Е.А., Кошечкин К.А. Цифровое сопровождение фармакотерапии для соблюдения режима приема лекарственных препаратов. *Безопасность и риск фармакотерапии*. 2023;11(4):409–422. <https://doi.org/10.30895/2312-7821-2023-11-4-409-422>

Финансирование. Работа выполнена без спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

© С.А. Заверячев, Е.Е. Лотник, М.А. Гиляян, Е.А. Юсуповская, К.А. Кошечкин, 2023

Digital Pharmacotherapy Support for Medication Adherence

Stanislav A. Zaveryachev✉, Ekaterina E. Lotnik, Mariam A. Gilavyan, Elena A. Yusupovskaya, Konstantin A. Koshechkin

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

✉ Corresponding author: **Stanislav A. Zaveryachev** szaver4@gmail.com

ABSTRACT

Scientific relevance. Medication adherence is an important condition for effective and safe treatment. The adherence of patients to prescriptions is tracked by assessing their condition, counting the pills taken, and using other indirect methods. Digital technologies can help healthcare providers improve their patients' medication adherence.

Aim. The authors aimed to review literature describing the medication adherence impact on treatment effectiveness, as well as digital solutions accompanying pharmacotherapy.

Discussion. Poor adherence to treatment is a significant risk factor for patients. The most common examples of poor adherence are omissions and delays in the timing of doses. Compared with classical daily dosing, individualised regimens significantly increase the risk of adherence errors. Significant consequences of non-adherence include exacerbation of the disease, insufficient effectiveness of treatment, adverse drug reactions, and drug resistance. Promising hardware and software approaches to supporting medication adherence include innovative technological solutions (pillboxes, bottles with electronic reminder systems, digital pills, and smart medication adherence monitoring systems), mobile apps, and chatbots.

Conclusions. Digital solutions to support pharmacotherapy help improve patients' adherence to their dosing regimens and individualise their treatment. Further research is needed to select the most promising areas and develop novel digital technologies.

Keywords: dosing regimen; digital solutions; adherence; compliance; pharmacotherapy quality; reminders; mobile apps; chatbots

For citation: Zaveryachev S.A., Lotnik E.E., Gilavyan M.A., Yusupovskaya E.A., Koshechkin K.A. Digital pharmacotherapy support for medication adherence. *Safety and Risk of Pharmacotherapy*. 2023;11(4):409–422. <https://doi.org/10.30895/2312-7821-2023-11-4-409-422>

Funding. The study was performed without external funding.

Disclosure. The authors declare having no conflict of interest requiring disclosure in this article.

Введение

Приверженность к режиму приема лекарственных препаратов (ЛП) зависит от многих факторов, включая индивидуальные особенности человека, его семейные и культурные ценности, особенности структуры системы здравоохранения и личного взаимодействия пациента с медицинским персоналом и др. [1]. Недостаточная приверженность к терапии не только существенно влияет на ее эффективность и безопасность, но также увеличивает затраты на лечение в связи с повышением частоты повторных госпитализаций, обращений за экстренной помощью и общей потребности в медицинской помощи [2, 3]. В исследовании D.R. Axon et al. [4] продемонстрировано, что соблюдение режима фармакотерапии

(не менее 80% от общего числа приемов ЛП) даже в течение 1 года снижало затраты на здравоохранение у пациентов, принимавших статины. Похожие исследования проводились для групп пациентов с сахарным диабетом [5] и гипертонией [6], во всех случаях было отмечено снижение общих расходов на лечение. Пациенты с мультиморбидностью имеют более высокую вероятность полипрагмазии, что делает их уязвимыми для последствий, связанных с несоблюдением режима [7]. Особенно высокий уровень риска в группе пожилых пациентов с когнитивными нарушениями, которые могут привести к пропуску дозы и повышению риска госпитализации [8].

Косвенными методами контроля выполнения назначений ЛП могут служить оценка

врачом динамики состояния пациента, подсчет принятых таблеток и др. Данные схемы просты в применении, однако не позволяют отследить фактический прием препарата, а полученные результаты часто зависят от взаимодействия пациента и медицинского работника [9]. Учитывая, что соблюдение режима приема ЛП вызывает затруднения у многих пациентов, необходимы новые решения [10]. Использование цифровых технологий позволяет индивидуализировать схему приема ЛП с учетом возраста, веса и других характеристик пациента, повысить приверженность пациента к лечению, эффективность и безопасность терапии¹ [11].

Цель работы — провести обзор данных литературы о влиянии режима приема лекарственных препаратов на их эффективность и о цифровых решениях для сопровождения фармакотерапии.

Поиск литературы был выполнен по базе данных PubMed® во временном интервале 2015–2023 гг. по различным комбинациям ключевых слов: ‘medication adherence’ AND ‘risks’; ‘dose’ AND ‘omission errors’; ‘medication errors’ AND ‘adverse effects’; ‘medication adherence’ AND ‘digital tools’; ‘medication adherence’ AND ‘regimen’. Было найдено 442 источника, которые мы классифицировали на две группы: проблемы и последствия несоблюдения режима приема ЛП (341 источник) и цифровые решения для фармакотерапии (101 источник).

Критерии отбора первой группы источников: репрезентативность исследований, акцент на результаты рандомизированных клинических исследований и систематические обзоры, представленность фармакотерапии различных групп заболеваний. На первом этапе были отобраны 63 источника для просмотра полных текстов, после исключения дубликатов и источников, не полностью соответствующих теме работы, для анализа было использовано 38 источников.

Критерии отбора второй группы источников: неповторяющиеся цифровые решения, примеры практического использования технологии, реализуемость представленных решений. На первом этапе были отобраны 44 источника для просмотра полных текстов, после второго этапа отбора для анализа было использовано 27 источников.

Также нами был проведен анализ рынка мобильных приложений для контроля режима приема ЛП по данным Google Play и App Store.

Настоящий обзор является предварительным поисковым исследованием для обозначения проблемы и анализа направлений ее решения с применением информационных технологий.

Ошибки при применении препаратов пациентами

Пропущенный или несвоевременный прием ЛП — наиболее распространенные ошибки при применении ЛП (табл. 1), что является серьезным препятствием для достижения желаемого эффекта фармакотерапии [12].

В систематическом обзоре T.G. Poder и S. Maltais [13] было выявлено, что основным фактором увеличения риска возникновения таких ошибок является недостаточно внимательное отношение к соблюдению надлежащего режима приема ЛП. Второй распространенной ошибкой при приеме ЛП были большие интервалы между приемами. В исследовании A.J. Blignaut et al. [14] отметили, что риск ошибок значительно повышался при применении ЛП по рекомендованной схеме по сравнению с классическим вариантом ежедневного приема. Для соблюдения режима приема препаратов врачам было предложено использовать протоколы фиксации принятой дозы, а также проводить дополнительное обучение медицинского персонала принципам рациональной фармакотерапии. В исследовании M. Zarif-Yeganeh et al. [15] не было выявлено корреляции между ошибками при приеме препарата и возрастом, полом, уровнем образования и состоянием пациента.

Для обеспечения эффективности и безопасности фармакотерапии необходимо определить факторы, влияющие на совершение ошибок пациентом при приеме ЛП. В результате опроса, проведенного в исследовании C.U. Ikenna et al. [16], 84,9% участников указали, что пропускают время приема ЛП, оправдывая это большим количеством домашних обязанностей и забывчивостью. Австралийскими учеными был проведен ретроспективный клинический аудит для оценки влияния окружающей и социальной среды, а также индивидуальных характеристик пациентов на соблюдение ими режима приема ЛП [17]. Исследователи пришли к выводу, что пациентов и их семьи необходимо вовлекать в обсуждение плана лекарственной терапии. Некоторые из субъективных факторов, которые влияют на соблюдение режима лечения, — это забывчивость, психосоциальный

¹ Memorandum of understanding for the implementation of the COST Action “European Network to Advance Best practices & technology on medication adherence” (ENABLE) CA19132. COST 035/20. COST; 2020.

Таблица 1. Основные типы ошибок пациентов, допускаемых при приеме лекарственных препаратов**Table 1.** Main types of errors patients make when taking medicinal products

Источник литературы <i>Source</i>	Описание исследования <i>Description</i>	Количество выявленных ошибок <i>Number of errors</i>		Тип ошибки <i>Error type</i>
		Ед. / Pcs	%	
Poder TG, Maltais S [13]	Анализ сводных данных отчетов об ошибках на базе больниц, 2011–2012 гг. <i>Analysis of hospital-based error report summary data, 2011–2012</i>	6455	31,1	Пропуск приема препарата <i>Medication omission errors</i>
Blignaut AJ, et al. [14]	Исследование на базе отчетов об ошибках в приеме назначенных лекарственных препаратов 8 больниц различного уровня, 2013 г. <i>Study based on medication administration error reports from 8 hospitals at different levels, 2013</i>	296	43	Несоблюдение времени приема препарата <i>Timing errors</i>
			41	Пропуск приема препарата <i>Medication omission errors</i>
Zarif-Yeganeh M, et al. [15]	Исследование отчетов об ошибках приема лекарственных препаратов отделения неотложной помощи за 2015 г. <i>Study of medication administration error reports of an emergency department for 2015</i>	200	35,49	Пропуск приема препарата <i>Medication omission errors</i>

Таблица составлена авторами / The table is prepared by the authors

стресс, опасения по поводу возможных побочных эффектов, низкая мотивация пациентов, отсутствие осознанной потребности в лечении либо отсутствие ощутимого эффекта от лечения и многие другие [18].

Особое внимание следует уделять ошибкам при приеме ЛП, которые могут возникнуть при лечении детей и пожилых пациентов в амбулаторных условиях [19]. Для повышения осведомленности о важности соблюдения режима приема ЛП и снижения количества ошибок C. Chinthammit et al. [5] считают эффективным использование сочетания устных форм консультирования пациентов с дополнительными печатными материалами. Медицинские работники должны консультировать пациента по поводу назначенной фармакотерапии при приеме или выписке, а также оказывать ему информационную поддержку во время лечения [20].

Таким образом, обеспечение надлежащего режима приема ЛП является важным фактором повышения эффективности и безопасности терапии. Проблема несоблюдения пациентами режима дозирования является актуальной для различных областей медицины и всегда приводит либо к снижению или даже утрате эффективности терапии, либо к неблагоприятным исходам, развивающимся на фоне заболевания [21, 22].

Потенциальные риски нарушения режима приема препаратов и меры по их минимизации

Согласно определению Всемирной организации здравоохранения, несоблюдение режима приема лекарственных средств — это «ситуация, когда поведение человека в отношении приема ЛП не соответствует рекомендациям медицинского персонала» [22]. Низкая приверженность к фармакотерапии не только влияет на эффективность лечения, но также выступает фактором риска развития неблагоприятных событий [23].

Среди потенциальных рисков нарушения режима приема ЛП выделим наиболее значимые:

- 1) обострение заболевания (усиление симптомов, увеличение продолжительности болезни и снижение качества жизни пациента) [24, 25];
- 2) недостаточная эффективность лечения [24, 25];
- 3) развитие нежелательных реакций вследствие превышения рекомендуемых концентраций ЛП в крови [24, 25];
- 4) развитие лекарственной устойчивости (особенно в случаях инфекционных заболеваний или хронических состояний, таких как ВИЧ/СПИД, онкологические заболевания) [26].

Ученые клинической группы Восточного и Северного Хартфордшира (NHS Hertfordshire)²

² <https://www.hct.nhs.uk/>

выделили препараты, пропуск или задержка приема которых может привести к серьезным негативным последствиям для пациента (табл. 2). Примеры возможных последствий нарушения режима приема некоторых ЛП представлены в таблице 3.

Строгое соблюдение режима приема ЛП является важным элементом терапии многих сердечно-сосудистых заболеваний, таких как мерцательная аритмия, инсульт, сердечная недостаточность и др., позволяет предотвратить развитие острых сердечно-сосудистых событий, снизить частоту госпитализаций и преждевременной смерти и способствует достижению оптимальных клинических результатов [31, 32, 34–36]. Однако по данным A.M. Russell et al. [37] 40–50%

пациентов не соблюдают рекомендованный специалистами режим фармакотерапии сердечно-сосудистых заболеваний, при этом одновременный прием нескольких ЛП (полипрагмазия) и сложные схемы лечения пропорционально увеличивают количество пропущенных доз.

В обзоре потенциальных рисков для пациентов в области кардиологии, онкологии, ревматологии, проведенном V.F. Gil-Guillen et al. [38], установлено, что соблюдение режима дозирования — динамический фактор, который может варьировать в зависимости от течения болезни, методов лечения и индивидуальных особенностей пациента. По мнению исследователей, напоминания медицинского персонала о важности своевременного и постоянного приема

Таблица 2. Примеры препаратов, нарушение режима приема которых может привести к серьезным негативным последствиям для пациента (по P. Patel³ с изм.)

Table 2. Examples of medicinal products where administration errors can result in significant patient impact (adapted from P. Patel³)

Заболевание <i>Disease</i>	Примеры лекарственных препаратов <i>Examples of medicinal products</i>
Острые респираторные состояния, например приступ бронхиальной астмы или обострение хронической обструктивной болезни легких <i>Acute respiratory conditions, e.g. asthma attack or chronic obstructive pulmonary disease exacerbation</i>	Сальбутамол, тербутамол, формотерол <i>Salbutamol, terbutaline, formoterol</i>
Острые респираторные состояния, не связанные с рутинной клинической практикой поддержания стабильного дыхания <i>Acute respiratory conditions (i.e. not routine care for stable breathing)</i>	Кортикостероиды, например преднизолон <i>Corticosteroids, e.g. prednisolone</i>
Диабет 1 типа <i>Diabetes type 1</i>	Инсулин <i>Insulin</i>
Диабет 2 типа <i>Diabetes type 2</i>	Производные сульфонилмочевины, бигуанидина <i>Sulfonylurea derivatives, biguanides</i>
Аритмия, стенокардия <i>Arrhythmia, angina pectoris</i>	Амиодарон, флекаинид, верапамил, атенолол, бисопролол, метопролол, пропранолол <i>Amiodarone, flecainide, verapamil, atenolol, bisoprolol, metoprolol, propranolol</i>
Эпилепсия <i>Epilepsy</i>	Карбамазепин, левитирацетам, прегабалин, габапентин, ламотриджин, натрия вальпроат <i>Carbamazepine, levetiracetam, pregabalin, gabapentin, lamotrigine, sodium valproate</i>
Тромбоэмболические осложнения, тромбозы, заболевания сердца <i>Thromboembolic complications, thrombosis, heart diseases</i>	Апиксабан, ривароксабан, дабигатран <i>Apixaban, rivaroxaban, dabigatran</i>
Шизофрения, психоз, мания, биполярное расстройство <i>Schizophrenia, psychoses, mania, bipolar disorder</i>	Антипсихотики: кветиапин, арипипразол, оланзапин, рисперидон <i>Antipsychotics, e.g. quetiapine, aripiprazole, olanzapine, risperidone</i>
Инфекционные заболевания <i>Infections</i>	Антибиотики <i>Antibiotics</i>
Глаукома <i>Glaucoma</i>	Латанопрост, тимолол, дорзоламид <i>Latanoprost, timolol, dorzolamide</i>

Таблица составлена авторами по данным интернет-источника / The table is adapted from the Internet source

³ Patel P. Reducing harm from omitted and delayed medicines. Guidance for care homes. NHS; 2014. https://www.enhertscgq.nhs.uk/sites/default/files/content_files/Prescribing/Primary_Care_Resources/Care_Home/Reducing%20Harm%20from%20Omitted%20and%20Delayed%20Medicines.pdf

Таблица 3. Возможные последствия нарушения режима приема лекарственных препаратов**Table 3.** Potential consequences of medication non-adherence

Заболевание или состояние <i>Disease or condition</i>	Осложнения при нарушении режима приема лекарственных препаратов <i>Complications due to medication non-adherence</i>	Источник литературы <i>Source</i>
Психические расстройства <i>Mental disorders</i>	Головокружение, усталость, сонливость, апатия, чувство беспомощности, бессонница, нервозность <i>Dizziness, fatigue, drowsiness, apathy, feeling of helplessness, insomnia, nervousness</i>	Semahegn A, et al. [27]
Сахарный диабет <i>Diabetes mellitus</i>	Повышение уровней гликированного гемоглобина, холестерина липопротеинов низкой плотности, повышение артериального давления <i>Increased glycated haemoglobin and low-density lipoprotein cholesterol levels, increased blood pressure</i>	Presley B, et al. [28] Ho PM, et al. [29]
Трансплантация органов <i>Organ transplantation</i>	Отторжение органа <i>Organ rejection</i>	Poltronieri NVG, et al. [30]
Заболевания сердечно-сосудистой системы <i>Cardiovascular diseases</i>	Ишемический инсульт, сердечная недостаточность, повышенный риск тромбозов, госпитализация, внезапная сердечная смерть, преждевременная смерть <i>Ischaemic stroke, heart failure, increased risk of thromboembolic complications, hospitalisation, sudden cardiac death, early death</i>	Reading SR, et al. [31]
	Ухудшение общего состояния с развитием симптомов депрессии <i>Reduced general condition with symptoms of depression</i>	Rasmussen AA, et al. [32]
Астма, хроническая обструктивная болезнь легких <i>Asthma, chronic obstructive pulmonary disease</i>	Прогрессирование заболевания, снижение качества жизни, возникновение рецидивов, повышение смертности <i>Disease progression, reduced quality of life, increased recurrence, and mortality</i>	Torres-Robles A, et al. [33]

Таблица составлена авторами / The table is prepared by the authors

назначенных препаратов являются эффективной мерой, позволяющей повысить приверженность пациентов к регулярному приему препаратов. Привлечение специалиста с фармацевтическим образованием для проведения мероприятий по повышению медицинской грамотности пациентов и членов их семей с помощью обучающих материалов также показало свою эффективность. Так, до 15% участников исследования [39] в группе пациентов с диабетом 2 типа отметили, что члены семьи часто напоминают им о необходимости приема ЛП, что повышает результативность лечения.

Таким образом, пропуск или несвоевременный прием ЛП могут оказывать влияние на различные аспекты здоровья пациента и результаты лечения. Напоминания со стороны медицинского персонала или членов семей могут повысить приверженность пациентов к регулярному приему ЛП.

Цифровые решения для соблюдения режима приема препаратов

Цифровое здравоохранение является относительно новым и активно развивающимся направлением [40]. В настоящее время формируется база электронных технологий, позволяющих

обеспечить соблюдение режима приема ЛП пациентами, минимизировав при этом участие медицинских работников [40, 41]. Определяющим фактором при создании электронных сервисов является удобство в использовании и легкость интеграции в повседневную жизнь пациента [42]. Среди цифровых решений для контроля приверженности к фармакотерапии особо отметим инновационные технологии (табл. 4).

Таблетницы и сумки

На отечественном рынке можно выделить устройства фирмы BRADEX⁴, которые снабжены таймером и специальным звуковым сигналом. Два устройства могут вместить недельный запас таблеток. Таблетница серии KZ 0439 имеет небольшой размер, отсутствуют дополнительные секции, предназначенные для размещения препаратов, принимаемых в разное время суток; таблетница серии KZ 0448 больше, имеет деления на 4 дополнительные секции на каждый день, что, несомненно, более практично. Существуют таблетницы большого размера, например Automatic Pill Dispenser⁵ (Group Medical Supply, США) с большой емкостью (21 ячейка, каждая ячейка может вместить до 18 таблеток). Такая таблетница может быть удобна для использования

⁴ <https://bradex.ru/category/konteynery-dlya-tabletok>⁵ <https://www.techenhancedlife.com/reviews/gms-automatic-pill-dispenser>

Таблица 4. Инновационные технологии, позволяющие обеспечить соблюдение пациентами режима приема лекарственных препаратов

Table 4. Innovative technologies to ensure patients adhere to their dosing regimens

Название технологии <i>Name of technology</i>	Описание <i>Description</i>	Характеристики <i>Characteristics</i>	Источник литературы <i>Source</i>
Электронные упаковки / <i>Electronic packages</i>			
Таблетницы <i>Pillboxes</i>	Устройство представляет собой кейс с отделениями для хранения таблеток с советующей маркировкой (например, время суток, фармацевтическая группа и др.). Изделия могут быть снабжены техническими средствами для фиксации факта приема лекарственного препарата (датчики, таймер, Bluetooth) <i>This device is a case divided into compartments for storing tablets with advisory labelling (e.g. time of day, pharmaceutical group, etc.). A pillbox can have technical means to record the fact of taking medicinal products (sensors, timers, Bluetooth)</i>	Преимущества: возможность хранения нескольких видов лекарственных препаратов, эстетичность, простота в использовании. Недостатки: риск доступа третьих лиц к информации о состоянии здоровья, неоднородность емкости устройств, отсутствие возможности подтверждения фактического приема лекарственного препарата (случайное открытие крышки устройства) Advantages: suitability for regimens with multiple medicinal products, aesthetics, and ease of use. Disadvantages: risk of third-party access to health information, heterogeneity in device capacity, and absence of direct confirmation of medicinal product ingestion (e.g. the lid may be opened by accident)	[43–51]
Флаконы для таблеток <i>Pill bottles</i>	Устройство представляет собой стандартный флакон для таблеток с крышкой, снабженный электронным устройством для мониторинга приема лекарственных препаратов: фиксирует дату и время при открытии <i>This is a standard pill bottle with a cap equipped with an electronic device for monitoring the fact of taking the medicinal product (by recording the date and time of opening)</i>	Преимущества: простота в использовании, эстетичность. Недостатки: риск доступа третьих лиц к информации о состоянии здоровья, различная емкость устройств, отсутствие возможности подтверждения фактического приема лекарственного препарата (случайное открытие крышки устройства), пригодность для хранения только одного вида лекарственного препарата Advantages: aesthetics and ease of use Disadvantages: risk of third-party access to health information, heterogeneity in device capacity, absence of direct confirmation of medicinal product ingestion (e.g. the cap may be opened by accident), and unsuitability for regimens with multiple medicinal products	[52–55]
Цифровые сенсоры / <i>Digital sensors</i>			
Цифровые таблетки <i>Digital pills</i>	Представляет собой систему, включающую несколько устройств: микросенсоры, внешний монитор и мобильное приложение. Пациент проглатывает цифровую таблетку, представляющую собой датчик для объективного мониторинга всасывания препарата в желудочно-кишечном тракте. Данная технология позволяет не только подтвердить факт приема лекарственного препарата, но и получить информацию по различным физиологическим показателям <i>It is a system that includes several devices: microsenors, an external monitor, and a mobile application. A patient takes a digital pill that is a sensor for objective monitoring of medicinal product movement in the gastrointestinal tract. This technology can not only accurately record the fact of taking the medicinal product but also provide data on various physiological parameters</i>	Преимущества: высокая точность мониторинга приверженности лечению, наличие дополнительных диагностических инструментов. Недостатки: технически сложная система, инвазивность, опасения со стороны пациента по поводу инвазивности Advantages: high accuracy of treatment adherence monitoring and availability of additional diagnostic tools. Disadvantages: technical complexity, invasiveness, and patient concerns	[56–61]

Продолжение таблицы 4
Table 4 (continued)

Название технологии <i>Name of technology</i>	Описание <i>Description</i>	Характеристики <i>Characteristics</i>	Источник литературы <i>Source</i>
Высокотехнологичные системы контроля / High-tech monitoring systems			
Интеллектуальная система контроля приема препаратов <i>Medication adherence monitoring systems</i>	В подобных устройствах используются новые технологии, такие как интернет вещей, машинное обучение и искусственный интеллект. Уникальность подобных систем заключается в том, что они объединяют такие технологии мониторинга приверженности к приему лекарственных препаратов, как электронные таблетницы, датчики движения и видеомониторинг <i>Such devices utilise new technologies such as the Internet of Things, machine learning, and artificial intelligence. The uniqueness of such systems is that they combine the following adherence monitoring technologies: electronic pillboxes, motion sensors, and video monitoring</i>	Преимущества: компиляция наиболее современных и высокотехнологичных цифровых решений, глобальный подход к соблюдению режима приема препаратов Недостатки: технически сложная система, необходимость валидации технологий, сложность интеграции в повседневную жизнь Advantages: compilation of the most advanced and high-tech digital solutions, comprehensive approach to medication adherence Disadvantages: technical complexity, need for technology validation, and challenging integration into daily life	[62]

Таблица составлена авторами / The table is prepared by the authors

в домашних условиях, но ее размер позволяет сделать предположение о статусе здоровья владельца. В то же время большая емкость является преимуществом для пациентов с полипрагмазией [43, 45, 47].

Для мониторинга приверженности режиму фармакотерапии особую ценность представляет мониторинг в реальном времени [44, 46], подобные таблетницы могут быть снабжены Bluetooth для передачи данных о приеме на электронное устройство [48] или иметь общую сеть с устройством лечащего врача [49]. Некоторые устройства имеют системы оповещения о времени приема препарата в виде СМС-напоминаний, направляемых на мобильный телефон пациента [50, 51].

Флаконы для таблеток

Устройство представляет собой флакон для хранения, как правило, таблеток одного типа [9, 52]. Фиксация факта приема препарата реализуется благодаря электронной крышке флакона, где может располагаться таймер или дисплей с информацией о суточном приеме [53]. Например, устройство e-pill Multi-Alarm TimeCap⁶ (e-pill Medication Reminders, США) представляет собой компактный флакон, крышка которого снабжена дисплеем, где фиксируется дата и время ее последнего открытия, при наступлении времени очередного приема препарата включаются сигналы светового

(дисплей начинает мигать) и звукового оповещения. Такие системы, как GlowCap, способны передавать данные через беспроводную сеть, что позволяет эффективно контролировать факт приема препарата в реальном времени [54]. Малый размер, привлекательный дизайн и простота в использовании являются большими преимуществами при выборе устройства пациентом [55]. Однако такие системы неудобны для пациентов с полипрагмазией [9, 52].

Цифровые таблетки

Устройство представляет собой систему, включающую микросенсоры, внешний монитор и мобильное приложение. Датчик размещен в капсуле с лекарственным препаратом, при контакте с желудочным соком капсула растворяется и датчик передает сигнал на внешний монитор [56]. Факт проглатывания фиксируется, дата и время события передаются на мобильное приложение, возможна также дополнительная регистрация некоторых физиологических показателей (например, частота сердцебиения) [57]. Преимущество этих систем заключается в непосредственном наблюдении за приемом ЛП, а также в возможности мониторинга приверженности лечению в реальном времени [58]. Однако в связи с инвазивным характером применения устройства (проглатывание датчика) у пациентов возникают опасения по поводу возможного

⁶ <https://www.epill.com/ytimecap.html>

вреда для здоровья, поскольку применение связано с введением внутрь организма инородного тела. Имеются данные о нежелательных явлениях при использовании цифровых таблеток [59], зарегистрированы сообщения пациентов о раздражении кожи, вызываемом внешним монитором [60], о задержке датчиков в организме [61].

Высокотехнологичные системы контроля приема препаратов

Для напоминания о необходимости приема ЛП используется устройство в виде поликанальной информационной системы. Когда человек подходит к устройству, датчики движения, расположенные в доме пациента, фиксируют это движение и подают сигнал к началу видеозаписи поведения пациента при приеме ЛП. Как только происходит идентификация движения (например, пациент потянулся за стаканом воды), из внутренней емкости для хранения таблеток препарат в необходимом количестве поступает на платформу с весами. Система анализирует, принял ли пациент выданный ему ЛП, по разнице массы, зарегистрированной на весах устройства до и после фиксации сигнальных движений [62].

Электронные системы управления временем приема препаратов

Согласно результатам анализа, проведенного R. Turjamaa et al. [63], большинство пациентов разных возрастных групп предпочитают устройства с функцией напоминания о приеме, однако возможность их использования у пожилых людей остается сомнительной. Приверженность к цифровым технологиям пациентов старших возрастных групп не подтверждена, предпочтительными для них остаются традиционные методы напоминания (напоминания от врача, членов семьи, самоконтроль, подсчет таблеток) [63].

Еще одним перспективным инструментом, который помогает пациенту соблюдать режим

приема ЛП, являются приложения для мобильного телефона [64]. Функционал приложений, как правило, включает поиск показаний к применению препаратов, их дозировок, противопоказаний, возможных межлекарственных взаимодействий, нежелательных реакций и др. В приложения для смартфона могут быть также интегрированы системы напоминания о приеме ЛП, доступа к истории назначений, врачебного и фармацевтического консультирования [65] и др.

1. Напоминания о приеме. Приложения для мобильного телефона с напоминаниями о приеме ЛП могут быть установлены врачом, фармацевтическим работником в аптеке, а также непосредственно самим пациентом. Функционал таких приложений включает возможность подтверждения приема препарата с передачей данных лечащему врачу, что позволяет медицинским работникам отслеживать степень приверженности пациента к терапии.

Проведенный нами анализ рынка мобильных приложений позволил выделить бесплатные приложения с функцией напоминания о приеме ЛП, доступные на данный момент на территории Российской Федерации. Из них 7 приложений доступны для скачивания на платформах Google Play и App Store: MediSafe⁷, Pillbox⁸, MyTherapy⁹, Pilule¹⁰, Mr. Pillster¹¹, BeHealth¹², Мои таблетки — трекер лекарств¹³. Есть также приложение Apple «Здоровье» (встроенное на операционной системе IOS), приложение аптечной сети «Планета Здоровья»¹⁴ и приложение онлайн-аптеки «ЕАПТЕКА»¹⁵.

2. Доступ к истории назначений и отпуска ЛП. Данная функция предназначена для информирования пациентов о назначениях (схема приема и дозировка) и обеспечивается путем синхронизации данных о назначениях врача и выписанных рецептах для пациентов с мобильными приложениями пациентов посредством внедрения электронной медицинской карты¹⁶.

⁷ <https://apps.apple.com/ru/app/id573916946>
<https://play.google.com/store/apps/details?id=com.medisafe.android.client>

⁸ <https://apps.apple.com/ru/app/id1527707108>

⁹ <https://apps.apple.com/ru/app/id66217099>
<https://play.google.com/store/apps/details?id=eu.smartpatient.mytherapy>

¹⁰ <https://apps.apple.com/ru/app/id1543784010>

¹¹ <https://apps.apple.com/ru/app/id1116960025>
<https://play.google.com/store/apps/details?id=com.whisperarts.mrpillster>

¹² <https://apps.apple.com/ru/app/id6446316872>

¹³ <https://apps.apple.com/ru/app/id1248342340>
<https://play.google.com/store/apps/details?id=mobilecreatures.pillstime>

¹⁴ <https://apps.apple.com/ru/app/планета-здоровья/id953451842>
<https://play.google.com/store/apps/details?id=com.aptekarsk.pz&hl=ru&gl=US&pli=1>

¹⁵ <https://apps.apple.com/ru/app/еаптека-онлайн-аптека/id570400364>
<https://play.google.com/store/apps/details?id=ru.getpharma.eapteka&hl=ru&gl=US>

¹⁶ <https://www.mos.ru/city/projects/medcarta/>

3. Онлайн-чат со специалистами фарм-отрасли или врачами. Мобильные приложения могут предоставлять пациентам возможность напрямую общаться с провизорами или врачами с использованием системы «вопрос-ответ» либо функции «живого» чата. Данную функцию уже активно используют пользователи приложения «ЕАПТЕКА». Благодаря функции «Фармацевт онлайн» пациенты имеют возможность получить онлайн-консультацию специалиста по вопросам подбора аналогов к назначенному ЛП.

4. Ведение пациентом дневника симптомов. Некоторые приложения предоставляют возможность пациентам вести личный журнал симптомов заболевания. Доступ к этим данным для медицинских специалистов позволяет контролировать динамику заболевания и корректировать режим приема ЛП. Например, приложение Allergy Diary¹⁷ позволяет пациентам с аллергическим ринитом ежедневно отслеживать свои симптомы, а также соблюдать режим приема препаратов.

На государственном уровне персональные данные каждого пациента хранятся в базе данных Единой медицинской информационно-аналитической системы (ЕМИАС), откуда заносятся в электронную медицинскую карту, что способствует повышению уровня информированности о состоянии здоровья.

Мобильное приложение «Дневник самоконтроля» [65], разработанное на базе Казанского национального исследовательского технического университета им. А.Н. Туполева, включает в себя функции, необходимые для самоконтроля приверженности фармакотерапии. Приложение имеет следующие функции: добавление, изменение и удаление записей о ЛП, напоминание о приеме. Запись о ЛП содержит название, дату начала приема, дату окончания приема, количество приемов в день, время напоминания (зависит от количества приемов в день), количество таблеток, примечание. Мобильное приложение позволяет формировать диаграммы, характеризующие динамику состояния пациента.

Чат-боты

Чат-боты — автономные системы, способные вести диалог и отвечать на простые запросы

с помощью текстовых сообщений. Такие программы помогают автоматизировать простые повторяющиеся действия. Одним из главных достоинств чат-ботов является простота в использовании — их можно применять в мессенджерах, например таких, как кросс-платформенная система мгновенного обмена сообщениями Telegram. Выделим несколько технических решений в виде чат-ботов, проектные характеристики которых включают в себя функционал, необходимый для сопровождения фармакотерапии и повышения приверженности пациента к приему ЛП.

Чат-бот Mytabs¹⁸ — Telegram чат-бот для сопровождения фармакотерапии со следующими функциями: уведомления для напоминания о времени приема ЛП, краткие инструкции по применению ЛП, форма обратной связи для регистрации нежелательных реакций на фоне терапии, компактная электронная карта с первичной медицинской информацией.

Чат-бот Florence¹⁹ работает на платформе Skype, позволяет устанавливать напоминания о времени приема ЛП в форме push-уведомлений. Florence может отслеживать физиологические параметры пользователя, например вес тела, настроение или день менструального цикла. Кроме того, чат-бот умеет находить ближайшую аптеку или кабинет врача, если это понадобится пациенту.

Бот-фармацевт²⁰ и бот «Продолжаю терапию»²¹ являются потенциальными прототипами удобных систем для напоминания о приеме препаратов с набором дополнительных функций.

MedIQ²² — сервис для проверки эффективности и совместимости ЛП, первая российская разработка, интегрированная в мессенджер Telegram в качестве web-приложения. MedIQ является полноценным медицинским приложением со следующими функциями: анализ доказанной эффективности ЛП и возможных межлекарственных взаимодействий, подбор аналогов по международному непатентованному наименованию, предоставление инструкции по медицинскому применению ЛП, дневник здоровья и приема ЛП. Методология MedIQ основана на анализе результатов клинических исследований высшего уровня доказательности по международным базам данных

¹⁷ <https://apps.apple.com/us/app/allergy-diary/id838881950?l=ru>

¹⁸ https://t.me/MyTabs_bot

¹⁹ <https://florence.chat/>

²⁰ https://t.me/SmartEaptekaHackaton_bot

²¹ <https://t.me/ikeeponbot>

²² https://t.me/mediq_lab_bot
<https://mediqlab.com/>

с последующей алгоритмической обработкой и оценкой эффективности, а также с последующей валидацией данных экспертами.

Заключение

Несоблюдение пациентами режима приема ЛП может привести к обострению заболевания, недостаточной эффективности лечения, развитию нежелательных реакций, лекарственной устойчивости и в целом повысить затраты на здравоохранение. Для повышения приверженности пациентов к лечению и контролю за соблюдением своевременного приема препаратов возможно использование различных цифровых методов, в том числе инновационных технологических решений (таблетницы, флаконы с электронными системами напоминания о времени приема ЛП, цифровые таблетки, интеллектуальные системы контроля приема препаратов), чат-ботов,

а также различных приложений для мобильных телефонов, используемых как дополнение к техническому решению или как самостоятельная технология.

На данный момент существуют разнообразные доступные технические и программные подходы, позволяющие оказать поддержку пациенту для соблюдения режима приема ЛП. При выборе технологии для контроля режима приема ЛП, оптимальной для конкретного пациента, следует учитывать наличие необходимого функционала, удобство и простоту в использовании, возможность контроля приема препарата в реальном времени, а также приоритетность использования методов, позволяющих сохранить конфиденциальность информации о состоянии здоровья человека. Представленная в обзоре информация может быть полезна при разработке и совершенствовании цифровых продуктов для соблюдения режима приема ЛП.

Литература / References

- McQuaid EL, Landier W. Cultural issues in medication adherence: disparities and directions. *J Gen Intern Med*. 2018;33(2):200–6.
<https://doi.org/10.1007/s11606-017-4199-3>
- Brown MT, Bussell J, Dutta S, Davis K, Strong S, Mathew S. Medication adherence: truth and consequences. *Am J Med Sci*. 2016;351(4):387–99.
<https://doi.org/10.1016/j.amjms.2016.01.010>
- Cutler RL, Fernandez-Llimos F, Frommer M, Benrimoj C, Garcia-Cardenas V. Economic impact of medication non-adherence by disease groups: a systematic review. *BMJ Open*. 2018;8(1):e016982.
<https://doi.org/10.1136/bmjopen-2017-016982>
- Axon DR, Vaffis S, Chinthammit C, Lott BE, Taylor AM, Pickering M, et al. Assessing the association between medication adherence, as defined in quality measures, and disease-state control, health care utilization, and costs in a retrospective database analysis of Medicare supplemental beneficiaries using statin medications. *J Manag Care Spec Pharm*. 2020;26(12):1529–37.
<https://doi.org/10.18553/jmcp.2020.26.12.1529>
- Chinthammit C, Axon DR, Mollon L, Taylor AM, Pickering M, Black H, et al. Evaluating the relationship between quality measure adherence definitions and economic outcomes in commercial health plans: a retrospective diabetes cohort study. *J Manag Care Spec Pharm*. 2021;27(1):64–72.
<https://doi.org/10.18553/jmcp.2021.27.1.064>
- Campbell PJ, Axon DR, Taylor AM, Smith K, Pickering M, Black H, et al. Hypertension, cholesterol and diabetes medication adherence, health care utilization and expenditure in a Medicare Supplemental sample. *Medicine (Baltimore)*. 2021;100(35):e27145.
<https://doi.org/10.1097/MD.00000000000027143>
- González-Bueno J, Sevilla-Sánchez D, Puigoriol-Juven-teny E, Molist-Brunet N, Codina-Jané C, Espauella-Pan-
cot J. Factors associated with medication non-adherence among patients with multimorbidity and polypharmacy admitted to an intermediate care center. *Int J Environ Res Public Health*. 2021;18(18):9606.
<https://doi.org/10.3390/ijerph18189606>
- Falch C, Alves G. Pharmacists' role in older adults' medication regimen complexity: a systematic review. *Int J Environ Res Public Health*. 2021;18(16):8824.
<https://doi.org/10.3390/ijerph18168824>
- Lee J, Tay TR, Radhakrishna N, Hore-Lacy F, Mackay A, Hoy R, et al. Nonadherence in the era of severe asthma biologics and thermoplasty. *Eur Respir J*. 2018;51(4):1701836.
<https://doi.org/10.1183/13993003.01836-2017>
- Holtkötter J, Amaral R, Almeida R, Jácome C, Cardoso R, Pereira A, et al. Development and validation of a digital image processing-based pill detection tool for an oral medication self-monitoring system. *Sensors (Basel)*. 2022;22(8):2958.
<https://doi.org/10.3390/s22082958>
- van Boven JFM, Fonseca JA. Editorial: digital tools to measure and promote medication Adherence. *Front Med Technol*. 2021;3:751976.
<https://doi.org/10.3389/fmedt.2021.751976>
- Clark ED, Lawley SD. Should patients skip late doses of medication? A pharmacokinetic perspective. *J Pharmacokinet Pharmacodyn*. 2022;49(4):429–44.
<https://doi.org/10.1007/s10928-022-09812-0>
- Poder TG, Maltais S. Systemic analysis of medication administration omission errors in a tertiary-care hospital in Quebec. *Health Inf Manag*. 2020;49(2–3):99–107.
<https://doi.org/10.1177/1833358318781099>
- Blignaut AJ, Coetzee SK, Kloppe HC, Ellis SM. Medication administration errors and related deviations from safe practice: an observational study. *J Clin Nurs*. 2017;26(21–22):3610–23.
<https://doi.org/10.1111/jocn.13732>

15. Zarif-Yeganeh M, Rastegarpanah M, Garmaroudi G, Hadjibabaei M, Sheikh Motahar Vahedi H. Incidence of medication discrepancies and its predicting factors in emergency department. *Iran J Public Health*. 2017;46(8):1086–94. PMID: 28894710
16. Ikenna CU, Mirian CO, Paul CN, Onyekachi CO, Kingsley KO, Chidera LA. Towards developing a comprehensive treatment schedule for patients with cerebral palsy: factors influencing patient's adherence to physiotherapy treatment. *Afr Health Sci*. 2022;22(2):573–80. <https://doi.org/10.4314/ahs.v22i2.66>
17. Manias E, Street M, Lowe G, Low JK, Gray K, Botti M. Associations of person-related, environment-related and communication-related factors on medication errors in public and private hospitals: a retrospective clinical audit. *BMC Health Serv Res*. 2021;21(1):1025. <https://doi.org/10.1186/s12913-021-07033-8>
18. Sabaté E, ed. *Adherence to long-term therapies: Evidence for action*. WHO; 2003.
19. Yin HS, Neuspiel DR, Paul IM, Franklin W, Tieder JS, Adirim T, et al. Preventing home medication administration errors. *Pediatrics*. 2021;148(6):e2021054666. <https://doi.org/10.1542/peds.2021-054666>
20. While A. Medication adherence: understanding the issues and finding solutions. *Br J Community Nurs*. 2020;25(10):474–9. <https://doi.org/10.12968/bjcn.2020.25.10.474>
21. Gavrilova A, Bandere D, Rutkovska I, Šmits D, Mauriņa B, Poplavskaya E, Urtāne AI. Knowledge about disease, medication therapy, and related medication adherence levels among patients with hypertension. *Medicina (Kaunas)*. 2019;55(11):715. <https://doi.org/10.3390/medicina55110715>
22. Semahegn A, Torpey K, Manu A, Assefa N, Tesfaye G, Ankomah A. Psychotropic medication non-adherence and its associated factors among patients with major psychiatric disorders: a systematic review and meta-analysis. *Syst Rev*. 2020;9(1):17. <https://doi.org/10.1186/s13643-020-1274-3>
23. Tesfaye WH, Erku D, Mekonnen A, Tefera YG, Castellino R, Sud K, et al. Medication non-adherence in chronic kidney disease: a mixed-methods review and synthesis using the theoretical domains framework and the behavioural change wheel. *J Nephrol*. 2021;34(4):1091–125. <https://doi.org/10.1007/s40620-020-00895-x>
24. Фитилев СБ, Возжаев АВ, Шкребнева ИИ, Ключев ДА, Оваева АО. Потенциальные барьеры на пути к оптимальной приверженности фармакотерапии среди амбулаторных пациентов со стабильной ишемической болезнью сердца. *Качественная клиническая практика*. 2023;(2):26–34. Fitilev SB, Vozzhaev AV, Shkrebniova II, Kliuev DA, Ovaeva AO. Potential barriers towards optimal medication adherence in out-patients with stable coronary artery disease. *Good Clinical Practice*. 2023;(2):26–34 (In Russ.). <https://doi.org/10.37489/2588-0519-2023-2-26-34>
25. Фитилев СБ, Возжаев АВ, Саакова ЛВ, Бондарева ИБ, Шкребнева ИИ, Ключев ДА. Влияние приверженности фармакотерапии на риск сердечно-сосудистых событий у амбулаторных больных стабильной ишемической болезнью сердца: результаты двухлетнего наблюдения. *Качественная клиническая практика*. 2023;(1):26–33. Fitilev SB, Vozzhaev AV, Saakova LN, Bondareva IB, Shkrebniova II, Kliuev DA. Effect of medication adherence on the risk of cardiovascular events in outpatients with stable coronary artery disease: results of two-year monitoring. *Good Clinical Practice*. 2023;(1):26–33 (In Russ.). <https://doi.org/10.37489/2588-0519-2023-1-26-33>
26. Петров АГ, Хорошилова ОВ, Семенихин ВА, Филимонов СН, Черных НС, Вакулова ТМ. Современные проблемы подготовки специалистов в системе реализации специализированной фармацевтической помощи ВИЧ-инфицированным больным. *Медицина в Кузбассе*. 2023;(1):95–102. Petrov AG, Khoroshilova OV, Semenikhin VA, Filimonov SN, Chernykh NS, Vakulova TM. The modern problems of personnel training while establishing the special pharmaceutical HIV-patients' helping system. *Medicine in Kuzbass*. 2023;(1):95–102 (In Russ.). <https://doi.org/10.24412/2687-0053-2023-1-95-102>
27. Semahegn A, Torpey K, Manu A, Assefa N, Tesfaye G, Ankomah A. Psychotropic medication non-adherence and its associated factors among patients with major psychiatric disorders: a systematic review and meta-analysis. *Syst Rev*. 2020;9(1):17. <https://doi.org/10.1186/s13643-020-1274-3>
28. Presley B, Groot W, Pavlova M. Pharmacy-led interventions to improve medication adherence among adults with diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Res Social Adm Pharm*. 2019;15(9):1057–67. <https://doi.org/10.1016/j.sapharm.2018.09.021>
29. Ho PM, Rumsfeld JS, Masoudi FA, McClure DL, Plomondon ME, Steiner JF, Magid DJ. Effect of medication nonadherence on hospitalization and mortality among patients with diabetes mellitus. *Arch Intern Med*. 2006;166(17):1836–41. <https://doi.org/10.1001/archinte.166.17.1836>
30. Poltronieri NVG, Moreira RSL, Schirmer J, Roza BA. Medication non-adherence in heart transplant patients. *Rev Esc Enferm USP*. 2020;54:e03644. <https://doi.org/10.1590/S1980-220X2019009203644>
31. Reading SR, Black MH, Singer DE, Go AS, Fang MC, Udaltsova N, et al. Risk factors for medication non-adherence among atrial fibrillation patients. *BMC Cardiovasc Disord*. 2019;19(1):38. <https://doi.org/10.1186/s12872-019-1019-1>
32. Rasmussen AA, Wiggers H, Jensen M, Berg SK, Rasmussen TB, Borregaard B, et al. Patient-reported outcomes and medication adherence in patients with heart failure. *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother*. 2021;7(4):287–95. <https://doi.org/10.1093/ehjcvp/pvaa097>
33. Torres-Robles A, Benrimoj SI, Gastellurrutia MA, Martinez-Martinez F, Peiro T, Perez-Escamilla B, et al. Effectiveness of a medication adherence management intervention in a community pharmacy setting: a cluster randomised controlled trial. *BMJ Qual Saf*. 2022;31(2):105–15. <https://doi.org/10.1136/bmjqs-2020-011671>
34. Todd KE Jr, McGrady ME, Starbuck E, Previtera M, Luchman-Jones L. A systematic review of adherence to anticoagulation regimens in pediatric patients. *Pediatr Blood Cancer*. 2022;69(7):e29698. <https://doi.org/10.1002/psc.29698>
35. Mafruhah OR, Huang YM, Lin HW. Impacts of medication non-adherence to major modifiable stroke-related

- diseases on stroke prevention and mortality: a meta-analysis. *J Neurol*. 2023;270(5):2504–16.
<https://doi.org/10.1007/s00415-023-11601-9>
36. Liu M, Zheng G, Cao X, Chang X, Zhang N, Liang G, et al. Better medications adherence lowers cardiovascular events, stroke, and all-cause mortality risk: a dose-response meta-analysis. *J Cardiovasc Dev Dis*. 2021;8(11):146.
<https://doi.org/10.3390/jcdd8110146>
37. Russell AM, Opsasnick L, Yoon E, Bailey SC, O'Brien M, Wolf MS. Association between medication regimen complexity and glycemic control among patients with type 2 diabetes. *J Am Pharm Assoc* (2003). 2023;63(3):769–77.
<https://doi.org/10.1016/j.japh.2022.12.028>
38. Gil-Guillen VF, Balsa A, Bernárdez B, Valdés Y Llorca C, Márquez-Contreras E, et al. Medication non-adherence in rheumatology, oncology and cardiology: a review of the literature of risk factors and potential interventions. *Int J Environ Res Public Health*. 2022;19(19):12036.
<https://doi.org/10.3390/ijerph191912036>
39. Baghikar S, Benitez A, Fernandez Piñeros P, Gao Y, Baig AA. Factors impacting adherence to diabetes medication among urban, low income Mexican-Americans with diabetes. *J Immigr Minor Health*. 2019;21(6):1334–41.
<https://doi.org/10.1007/s10903-019-00867-9>
40. Kardas P, Ágh T, Dima A, Goetzinger C, Potočnjak I, Wettermark B, van Boven JFM. Half a century of fragmented research on deviations from advised therapies: is this a good time to call for multidisciplinary medication adherence research centres of excellence? *Pharmaceutics*. 2023;15(3):933.
<https://doi.org/10.3390/pharmaceutics15030933>
41. Nabergoj Makovec U, Goetzinger C, Ribaut J, Barnstein-Fonseca P, Hauptenthal F, Herdeiro MT, et al. Developing a medication adherence technologies repository: proposed structure and protocol for an online real-time Delphi study. *BMJ Open*. 2022;12(4):e059674.
<https://doi.org/10.1136/bmjopen-2021-059674>
42. Mason M, Cho Y, Rayo J, Gong Y, Harris M, Jiang Y. Technologies for medication adherence monitoring and technology assessment criteria: narrative review. *JMIR Mhealth Uhealth*. 2022;10(3):e35157.
<https://doi.org/10.2196/35157>
43. Litvinova O, Klager E, Yeung AWK, Tzvetkov NT, Kimberger O, Kletecka-Pulker M, et al. Bibliometric analysis and evidence of clinical efficacy and safety of digital pills. *Front Pharmacol*. 2023;14:1023250.
<https://doi.org/10.3389/fphar.2023.1023250>
44. Chai PR, Vaz C, Goodman GR, et al. Ingestible electronic sensors to measure instantaneous medication adherence: a narrative review. *Digit Health*. 2022;8:20552076221083119.
<https://doi.org/10.1177/20552076221083119>
45. Sumari-de Boer M, Pima FM, Ngowi KM, Chelangwa GM, Mtesha BA, Minja LM, et al. Implementation and effectiveness of evriMED with short messages service (SMS) reminders and tailored feedback compared to standard care on adherence to treatment among tuberculosis patients in Kilimanjaro, Tanzania: proposal for a cluster randomized controlled trial. *Trials*. 2019;20(1):426.
<https://doi.org/10.1186/s13063-019-3483-4>
46. Nsengiyumva NP, Mappin-Kasirer B, Oxlade O, Bastos M, Trajman A, Falzon D, Schwartzman K. Evaluating the potential costs and impact of digital health technologies for tuberculosis treatment support. *Eur Respir J*. 2018;52(5):1801363.
<https://doi.org/10.1183/13993003.01363-2018>
47. Anghel LA, Farcas AM, Oprean RN. An overview of the common methods used to measure treatment adherence. *Med Pharm Rep*. 2019;92(2):117–22.
<https://doi.org/10.15386/mpr-1201>
48. Jung HY, Seong SJ, Choi JY, Cho JH, Park SH, Kim CD, et al. The efficacy and stability of an information and communication technology-based centralized monitoring system of adherence to immunosuppressive medication in kidney transplant recipients: study protocol for a randomized controlled trial. *Trials*. 2017;18(1):480.
<https://doi.org/10.1186/s13063-017-2221-z>
49. Musiimenta A, Tumuhimbise W, Mugaba AT, Muzoora C, Armstrong-Hough M, Bangsberg D, et al. Digital monitoring technologies could enhance tuberculosis medication adherence in Uganda: mixed methods study. *J Clin Tuberc Other Mycobact Dis*. 2019;17:100119.
<https://doi.org/10.1016/j.jctube.2019.100119>
50. Campbell JI, Haberer JE. Cell phone-based and adherence device technologies for HIV care and treatment in resource-limited settings: recent advances. *Curr HIV/AIDS Rep*. 2015;12(4):523–31.
<https://doi.org/10.1007/s11904-015-0282-8>
51. Musiimenta A, Atukunda EC, Tumuhimbise W, Pisarski EE, Tam M, Wyatt MA, et al. Acceptability and feasibility of real-time antiretroviral therapy adherence interventions in rural Uganda: mixed-method pilot randomized controlled trial. *JMIR Mhealth Uhealth*. 2018;6(5):e122.
<https://doi.org/10.2196/mhealth.9031>
52. De Bleser L, De Geest S, Vandenbroeck S, Vanhaecke J, Dobbels F. How accurate are electronic monitoring devices? A laboratory study testing two devices to measure medication adherence. *Sensors (Basel)*. 2010;10(3):1652–60.
<https://doi.org/10.3390/s100301652>
53. Zijp TR, Touw DJ, van Boven JF. User acceptability and technical robustness evaluation of a novel smart pill bottle prototype designed to support medication adherence. *Patient Prefer Adher*. 2020;14:625–34.
<https://doi.org/10.2147/PPA.S240443.240443>
54. Mehta SJ, Asch DA, Troxel AB, Lim R, Lewey J, Wang W, et al. Comparison of pharmacy claims and electronic pill bottles for measurement of medication adherence among myocardial infarction patients. *Med Care*. 2019;57(2):9–14.
<https://doi.org/10.1097/MLR.0000000000000950>
55. DiStefano MJ, Schmidt H. mHealth for tuberculosis treatment adherence: a framework to guide ethical planning, implementation, and evaluation. *Glob Health Sci Pract*. 2016;4(2):211–21.
<https://doi.org/10.9745/GHSP-D-16-00018>
56. Baumgartner SL, Buffkin DE Jr, Rukavina E, Jones J, Weiler E, Carnes TC. A novel digital pill system for medication adherence measurement and reporting: usability validation study. *JMIR Hum Factors*. 2021;8(4):e30786.
<https://doi.org/10.2196/30786>
57. Wang R, Sitova Z, Jia X, He X, Abramson T, Gasti P, et al. Automatic identification of solid-phase medication intake using wireless wearable accelerometers. *Annu Int Conf IEEE Eng Med Biol Soc*. 2014;2014:4168–71.
<https://doi.org/10.1109/EMBC.2014.6944542>
58. Levin JB, Sams J, Tatsuoka C, Cassidy KA, Sajatovic M.

- Use of automated medication adherence monitoring in bipolar disorder research: pitfalls, pragmatics, and possibilities. *Ther Adv Psychopharmacol*. 2015;5(2):76–87. <https://doi.org/10.1177/2045125314566807>
59. Silva DS, Snyder J. The ethics of new technologies to track drug adherence. *CMAJ*. 2018;190(40):1209–10. <https://doi.org/10.1503/cmaj.171514>
60. Browne SH, Umlauf A, Tucker AJ, Low J, Moser K, Garcia JG, et al. Wirelessly observed therapy compared to directly observed therapy to confirm and support tuberculosis treatment adherence: a randomized controlled trial. *PLoS Med*. 2019;16(10):e1002891. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1002891>
61. Flores GP, Peace B, Carnes TC, Baumgartner SL, Buffkin DE Jr, Euliano NR, Smith LN. Performance, reliability, usability, and safety of the ID-Cap system for ingestion event monitoring in healthy volunteers: a pilot study. *Innov Clin Neurosci*. 2016;13(9–10):12–9. PMID: 27974996
62. McCall C, Maynes B, Zou CC, Zhang NJ. RMAIS: RFID-based Medication Adherence Intelligence System. *Annu Int Conf IEEE Eng Med Biol Soc*. 2010;2010:3768–71. <https://doi.org/10.1109/IEMBS.2010.5627529>
63. Turjamaa R, Kapanen S, Kangasniemi M. How smart medication systems are used to support older people's drug regimens: a systematic literature review. *Geriatr Nurs*. 2020;41(6):677–84. <https://doi.org/10.1016/j.gerinurse.2020.02.005>
64. Карпова СН. Цифровизация как новый источник повышения конкурентоспособности фармацевтических производителей. *Экономика и социум*. 2020;(3):331–4. Карпова СН. Digitalization as a new source of competitiveness for pharmaceutical manufacturers. *Economics and Society*. 2020;(3):331–4 (In Russ.). EDN: [CFZTKR](https://doi.org/10.1016/j.gerinurse.2020.02.005)
65. Суетина ТА, Китаева ЭА, Китаев МР, Абдулганиева ЗА. Мобильное приложение «Дневник самоконтроля». *Врач и информационные технологии*. 2019;(1):6–11. Suetina TA, Kitaeva EA, Kitaev MR, Abdulganieva ZA. Mobile app «The diary of self-control». *Physician and Information Technology*. 2019;(1):6–11 (In Russ.). EDN: [ZAFWDR](https://doi.org/10.1016/j.gerinurse.2020.02.005)

Вклад авторов. Все авторы подтверждают соответствие своего авторства критериям ICMJE. Наибольший вклад распределен следующим образом: *Заверячев С.А.* — концепция и дизайн исследования, написание текста рукописи, формулировка выводов; *Лотник Е.Е., Гиляван М.А., Юсуповская Е.А.* — поиск и анализ данных литературы, анализ мобильных приложений, написание текста рукописи; *Кошечкин К.А.* — концепция исследования, формулировка выводов, утверждение окончательного варианта рукописи для публикации.

Authors' contributions. All the authors confirm that they meet the ICMJE criteria for authorship. The most significant contributions were as follows. *Stanislav A. Zaveryachev* conceptualised and designed the study, drafted the manuscript, and formulated the conclusions. *Ekaterina E. Lotnik, Mariam A. Gilavyan, and Elena A. Yusupovskaya* searched and analysed literature data, analysed mobile applications, and drafted the manuscript. *Konstantin A. Koshechkin* conceptualised the study, formulated the conclusions, and approved the final version of the manuscript for publication.

ОБ АВТОРАХ / AUTHORS

Заверячев Станислав Артемович

ORCID: <https://orcid.org/0009-0004-1068-8088>
szaver4@gmail.com

Лотник Екатерина Евгеньевна

ORCID: <https://orcid.org/0009-0006-0132-106X>
lotnikk@mail.ru

Гиляван Мариам Артуровна

ORCID: <https://orcid.org/0009-0002-3078-6270>
m.gilavyan@yandex.ru

Юсуповская Елена Александровна

ORCID: <https://orcid.org/0009-0005-0327-7050>
darkblueberryPie@gmail.com

Кошечкин Константин Александрович, д-р фарм. наук, профессор

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7309-2215>
koshechkin_k_a@staff.sechenov.ru

Поступила 21.06.2023

После доработки 13.10.2023

Принята к публикации 17.11.2023

Stanislav A. Zaveryachev

ORCID: <https://orcid.org/0009-0004-1068-8088>
szaver4@gmail.com

Ekaterina E. Lotnik

ORCID: <https://orcid.org/0009-0006-0132-106X>
lotnikk@mail.ru

Mariam A. Gilavyan

ORCID: <https://orcid.org/0009-0002-3078-6270>
m.gilavyan@yandex.ru

Elena A. Yusupovskaya

ORCID: <https://orcid.org/0009-0005-0327-7050>
darkblueberryPie@gmail.com

Konstantin A. Koshechkin, Dr. Sci. (Pharm.), Professor

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7309-2215>
koshechkin_k_a@staff.sechenov.ru

Received 21 June 2023

Revised 13 October 2023

Accepted 17 November 2023

УДК 615.03:615.06

<https://doi.org/10.30895/2312-7821-2023-11-4-423-429>

Оригинальная статья | Original article



Оценка нефротоксических свойств фавипиравира на модели клеточной линии RPTEC

В.А. Евтеев^{1,✉}, И.С. Семенова¹, Н.Д. Бунятян^{1,2}, А.Б. Прокофьев^{1,2}

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

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

✉ Контактное лицо: Евтеев Владимир Александрович evteev@expmed.ru

РЕЗЮМЕ

Актуальность. Фавипиравир — противовирусный препарат, относящийся к группе ингибиторов РНК-полимераз, применяется в терапии COVID-19. Одной из нежелательных реакций при применении фавипиравира является нарушение функции почек.

Цель. Изучение нефротоксичности фавипиравира путем оценки его влияния на целостность монослоя клеточной линии RPTEC.

Материалы и методы. В исследовании использовали клеточную линию проксимальных почечных канальцев человека RPTEC (renal proximal tubule epithelial cells), которую культивировали в планшетах с мембранными вставками с диаметром пор 0,4 мкм. Посевная концентрация клеток составляла 6×10^4 клеток/см². В лунки планшета добавляли раствор фавипиравира в концентрациях 5, 10 и 15 мкг/мл. Оценку нефротоксического действия проводили по измерению трансэпителиального сопротивления (transepithelial electrical resistance, TEER) монослоя RPTEC. Критерием наличия нефротоксического действия считали снижение трансэпителиального сопротивления до значений 120–140 Ом×см².

Результаты. Инкубирование клеток линии RPTEC с раствором фавипиравира дозозависимо вызывало понижение TEER монослоя RPTEC. Однако показатели TEER (250–280 Ом×см²) через 6 сут инкубации с фавипиравиром не достигли критических значений (120–140 Ом×см²).

Выводы. Полученные данные свидетельствуют об отсутствии значимого влияния фавипиравира на показатель трансэпителиального сопротивления в монослое клеточной линии RPTEC.

Ключевые слова: фавипиравир; нефротоксичность; RPTEC; клеточные линии; трансэпителиальное сопротивление; доклинические исследования; *in vitro*

Для цитирования: Евтеев В.А., Семенова И.С., Бунятян Н.Д., Прокофьев А.Б. Оценка нефротоксических свойств фавипиравира на модели клеточной линии RPTEC. *Безопасность и риск фармакотерапии*. 2023;11(4):423–429. <https://doi.org/10.30895/2312-7821-2023-11-4-423-429>

Финансирование. Работа выполнена в рамках государственного задания ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России № 056-00052-23-00 на проведение прикладных научных исследований (номер государственного учета НИР 121022400082-4).

Конфликт интересов. А.Б. Прокофьев — член редколлегии журнала «Безопасность и риск фармакотерапии» с 2021 г. Остальные авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

© В.А. Евтеев, И.С. Семенова, Н.Д. Бунятян, А.Б. Прокофьев, 2023

Evaluation of Nephrotoxic Properties of Favipiravir Using the RPTEC Line Model

Vladimir A. Evteev^{1✉}, Irina S. Semenova¹, Natalia D. Bunyatyan^{1,2}, Alexey B. Prokofiev^{1,2}

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

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

✉ Corresponding author: Vladimir A. Evteev evteev@expmed.ru

ABSTRACT

Scientific relevance. Favipiravir is an antiviral RNA polymerase inhibitor used to treat COVID-19. An adverse drug reaction associated with the use of favipiravir is renal disorder.

Aim. This study aimed to investigate favipiravir nephrotoxicity by assessing its effects on the integrity of a monolayer formed by renal proximal tubular epithelial cells (RPTECs).

Materials and methods. This study focused on an RPTEC monolayer culture that was seeded at a density of 6×10^4 cells/cm² on plates with membrane inserts with 0.4 μ m pores. Favipiravir was added to the plate wells at a concentration of 5, 10, or 15 μ g/mL. The nephrotoxicity evaluation relied on measuring the transepithelial electrical resistance (TEER) of the RPTEC monolayer. A TEER value of 120–140 $\Omega \times \text{cm}^2$ was considered an indication of nephrotoxicity.

Results. RPTEC incubation with favipiravir led to a dose-dependent decrease in the TEER values. However, the TEER values after 6 days of incubation ranged within 250–280 $\Omega \times \text{cm}^2$ and were above the critical threshold of 120–140 $\Omega \times \text{cm}^2$.

Conclusions. The results of this study indicate that favipiravir has no pronounced effect on the TEER of the RPTEC monolayer.

Keywords: favipiravir; nephrotoxicity; RPTEC; cell lines; transepithelial electrical resistance; non-clinical studies; *in vitro*

For citation: Evteev V.A., Semenova I.S., Bunyatyan N.D., Prokofiev A.B. Evaluation of nephrotoxic properties of favipiravir using the RPTEC line model. *Safety and Risk of Pharmacotherapy*. 2023;11(4):423–429. <https://doi.org/10.30895/2312-7821-2023-11-4-423-429>

Funding. The study reported in this publication was carried out as part of publicly funded research project No. 056-00052-23-00 and was supported by the Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products (R&D registration No. 121022400082-4).

Disclosure. Alexey B. Prokofiev has been a member of the Editorial Board of Safety and Risk of Pharmacotherapy since 2021. The other authors declare having no conflict of interest requiring disclosure in this article.

Введение

С введением более эффективных и мощных противовирусных препаратов, таких как ингибиторы протеаз, аналоги ациклических фосфонатов нуклеотидов, особенно в условиях полипрагмазии, частота поражения почек вследствие их нефротоксического действия неуклонно возрастает [1]. Нефротоксическое действие противовирусных препаратов усиливается в связи с тем, что при комплексной терапии тяжелых вирусных инфекций почки получают дополнительную нагрузку при введении целого ряда лекарственных средств, применяющихся в качестве вспомогательных при противовирусной терапии, в частности антибиотиков и противовоспалительных препаратов.

Эпителий проксимального отдела почечных канальцев принимает участие в транспорте широкого спектра ксенобиотиков из крови в просвет канальца, поэтому является основной мишенью для нефротоксического действия лекарственных средств [2]. Захват ксенобиотиков из кровотока в проксимальных канальцах осуществляется специфическими белками-транспортерами, располагающимися на базальной мембране. Большинство из них относится к SLC-семейству (solute carriers): транспортеры органических анионов (organic anion transporters, OAT) — OAT1, OAT3, транспортеры органических катионов (organic cation transporters, OCT) — OCT1. В выведении ксенобиотиков в просвет

канальца принимают участие, как правило, ABC-транспортёры (ATP-binding cassette transporters): MRD1 (multidrug resistance protein 1), BCRP (breast cancer resistance protein), MATE (multidrug and toxin extrusion protein) [3].

Фавипиравир является противовирусным препаратом, относящимся к группе ингибиторов РНК-полимераз. Учитывая широкий противовирусный спектр фавипиравира, его использовали в терапии новой коронавирусной инфекции COVID-19, вызываемой SARS-CoV-2 [4]. В исследовании на здоровых добровольцах было показано, что одной из нежелательных реакций при применении фавипиравира является повышение в крови уровня мочевой кислоты. Уровни мочевой кислоты по сравнению с исходным уровнем повышались в среднем на 4,4 мг/дл после 6 сут приема фавипиравира (3200 мг в 1 сут, затем 1200 мг в период со 2 до 5 сут) и возвращались к норме через 7 сут после отмены препарата [5]. Данное обстоятельство связывали с конкуренцией фавипиравира и мочевой кислоты на уровне почечных транспортеров. В другом исследовании на моделях клеточных линий, экспрессирующих почечные транспортеры OAT1, OAT3 и URAT1, фавипиравир в концентрации 126 мкг/мл ингибировал опосредованное этим транспортерами поглощение стандартных субстратов. Активность поглощения OAT1, OAT3 и URAT1 была снижена до 30,9, 50,0 и 65,7% от контроля соответственно¹. Таким образом, снижение канальцевой секреции мочевой кислоты за счет ингибирования транспортеров OAT1 и OAT3, а также стимулирование обратного захвата мочевой кислоты в канальцах через URAT1 является основным механизмом повышения уровня мочевой кислоты в крови под действием фавипиравира.

Проводить изучение возможного цитотоксического действия фавипиравира целесообразно на модели клеточной линии RPTEC (renal proximal tubule epithelial cells), полученной из эпителия проксимальных почечных канальцев человека. RPTEC имеет сходную морфологию с проксимальным эпителием *in vivo*, что позволяет ожидать более высокую корреляцию результатов тестирования с использованием этой модели с данными клинических исследований [6, 7].

Цель работы — изучение нефротоксичности фавипиравира путем оценки его влияния на целостность монослоя клеточной линии RPTEC.

Задачи исследования:

1) культивирование клеточной линии RPTEC в планшетах с мембранными вставками до достижения значений трансэпителиального сопротивления в диапазоне 280–320 Ом×см², не меняющихся в течение 5–7 сут;

2) изучение влияния инкубации с фавипиравиром на показатель трансэпителиального сопротивления монослоя RPTEC с фавипиравиром в концентрациях 5, 10, 15 мкг.

Материалы и методы

Клеточная культура и условия культивирования. Клеточная линия проксимальных почечных канальцев человека RPTEC, immortalized путем ретровирусной трансфекции гена *hTERT* (вектор *pLXSN*), была получена из банка культур клеток ATCC (код: CRL-4031).

Восстановление клеточной линии производили по следующей методике: культуральный флакон 25 см², содержащий 10 мл среды DMEM/F12 (с добавлением следующих веществ: рекомбинантного человеческого фактора роста EGF — 10 нг/мл, трансферрина — 5 мкг/мл, инсулина — 5 мкг/мл, гидрокортизона — 25 нг/мл, селенита натрия — 8,65 нг/мл) помещали в инкубатор на 15–20 мин для достижения нормального pH (7,0–7,6), а также предотвращения защелачивания среды в процессе восстановления клеток. Пробирку с клетками размораживали на водяной бане в течение 2 мин при температуре 37 °C. После размораживания флакон обрабатывали 70% этанолом и далее все действия проводили в асептических условиях. Содержимое переносили в центрифужную пробирку, содержащую 9,0 мл культуральной среды, и центрифугировали при 250g в течение 5–7 мин. Супернатант удаляли, клетки ресуспендировали в свежей среде. Полученную суспензию переносили в культуральный флакон. Условия культивирования стандартные: 37 °C и 5% CO₂. В эксперименте использовали клетки 12-го пассажа.

Клеточную линию RPTEC культивировали в 2,5D-планшетах с мембранными вставками с диаметром пор 0,4 мкм (Costar® 12 mm Transwell®, 0.4 µm Pore Polyester Membrane Inserts). Посевная концентрация клеток составляла 6×10⁴ клеток/см². В качестве культуральной среды использовали DMEM/F12 (Gibco, США), 50 ед./мл гентамицина и 0,1 мг/мл пирувата натрия (Santa Cruz, США) при 37 °C, 5% CO₂ и относительной влажности 80–85%. В среду были

¹ Report on the deliberation results. Avigan Tablet 200 mg. Japan: Evaluation and Licensing Division, Pharmaceutical and Food Safety Bureau Ministry of Health, Labour and Welfare; 2014. <https://www.pmda.go.jp/files/000210319.pdf>

добавлены: инсулин — 5 мкг/мл, трансферрин — 5 мкг/мл, селенит натрия — 5 мкг/мл (Insulin-Transferrin-Sodium Selenite Supplement; Sigma-Aldrich, кат. № I1884), hEGF (Sigma-Aldrich, кат. № E9644) — 10 нг/мл, гидрокортизон — 25 нг/мл (Sigma-Aldrich, кат. № H6909). Замена среды производилась через каждые 2–3 сут. Объем буферного раствора для апикального и базолатерального отделов составил 0,5 и 1,5 мл соответственно (чтобы избежать разности гидростатических давлений).

Измерение трансэпителиального сопротивления (TEER) монослоя. Оценку нефротоксического действия проводили по измерению TEER монослоя RPTEC, которое отражает состояние плотных межклеточных контактов в монослое и является одной из главных характеристик функциональной активности эпителиальных клеток [8]. Е.М. Shaughnessey et al. [9] было показано, что изменение TEER применяется в качестве индикатора нефротоксичности на ранних стадиях повреждения проксимальных канальцев почки.

Измерение проводили с помощью вольтметра Millicell® ERS-2 (Millicell, США) с электродом MERSSTX02. Расчет TEER монослоя RPTEC проводили по формуле:

$$R = RT - RB, \quad (1)$$

где RT — сопротивление лунки с монослоем клеток ($\text{Ом} \times \text{см}^2$), RB — сопротивление пустой лунки ($\text{Ом} \times \text{см}^2$).

В предварительных экспериментах нами было выявлено, что при инкубации клеток линии RPTEC с растворами нефротоксических лекарственных препаратов (цисплатин, ванкомицин, циклоспорин А и др.) и понижении TEER монослоя RPTEC до значений 150–170 $\text{Ом} \times \text{см}^2$ в культуральной среде апикальной камеры наблюдается большое количество клеток, которые открепилась от мембраны. При этом происходит уменьшение количества плотных межклеточных контактов, что является признаком необратимого нефротоксического действия ЛС. Поэтому диапазон значений TEER 150–170 $\text{Ом} \times \text{см}^2$ мы считали проявлением токсического действия фавипиравира. В данном эксперименте в качестве положительного контроля использовали раствор цисплатина в конечной концентрации 7,5 мкМ, а в качестве отрицательного контроля — культуральную среду.

Лекарственный препарат. Использовали субстанцию фавипиравира (АО «Фармославль», Россия). Стоковые растворы фавипиравира в концентрациях 500, 1000 и 1500 мкг/мл готовили путем растворения субстанции в деионизованной воде и далее фильтровали через бактерицидный фильтр MF-Millipore 0,22 мкм (Merck, Германия). Конечные концентрации фавипиравира в культуральной среде DMEM/F12 — 5, 10 и 15 мкг/мл. Концентрация 5 мкг/мл соответствует стандартной суточной терапевтической дозе 600 мг, концентрации 10 и 15 мкг/мл соответствуют повышенным дозам фавипиравира — 1200 и 1800 мг соответственно². Стоковый раствор цисплатина в концентрации 750 мкМ готовили путем растворения субстанции в диметилсульфоксиде. Эксперимент по инкубации клеточной линии RPTEC с фавипиравиром начинали при достижении TEER значений плато: 280–320 $\text{Ом} \times \text{см}^2$. Стоковый раствор фавипиравира добавляли в культуральную среду базальной камеры планшета Transwell®. Смену среды с фавипиравиром проводили один раз в 48 ч. Длительность эксперимента составила 6 сут. Измерение TEER в каждой лунке проводили 1 раз в сутки в 4 повторностях с интервалом 2–3 мин.

Статистическая обработка данных. Для каждой концентрации фавипиравира измерение TEER проводили в трех лунках. Различия в средних значениях опыта по отношению к контролю на каждой временной точке рассчитывали с помощью ANOVA. Уровнем статистической значимости считали $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

В предварительных экспериментах по отработке методики измерения TEER для частичной валидации было проведено измерение TEER для контрольной группы в двух планшетах от разных производителей: 12-луночный «Costar® 12 mm Transwell®, 0.4 μm Pore Polycarbonate Membrane Inserts» (кат. № 3401, Corning, США) и 24-луночный «SPLInsert® Hanging, 0.4 μm PC» (кат. № 35024, SPL, Корея). Для этого была восстановлена из заморозки отдельная аликвота RPTEC. В опыте использовали по 6 мембранных вставок из каждого планшета. По результатам измерения рассчитывали среднее значение TEER. В обоих случаях были получены схожие результаты: показатель TEER находился в диапазоне 290–310 $\text{Ом} \times \text{см}^2$. В итоге для эксперимента были выбраны мембранные

² <https://www.vidal.ru/drugs/molecule/2975>

вставки из планшета «Costar® 12mm Transwell®, 0.4 μm PC» из-за наличия в них специальных вырезов для электрода, позволяющих располагать электрод при измерении TEER строго вертикально, не касаясь при этом стенок пластика. У мембранных вставок из планшета «SPLInsert® Hanging 0.4 μm PC» эти вырезы отсутствовали.

Было также отмечено, что при повторных измерениях TEER его значение, как правило, повышалось, по-видимому, из-за изменения pH культуральной среды и температуры, так как при измерении TEER планшет выносили из CO_2 -инкубатора в ламинарный бокс. В связи с этим измерение TEER в каждой лунке повторяли 4 раза с интервалом 2–3 мин и рассчитывали среднее значение. Кроме того, поскольку величина показателя TEER в серии предварительных экспериментов изменялась при замене партии используемых реактивов, то для проведения исследования были использованы реактивы одной выбранной заранее партии.

Изменение трансэпителиального сопротивления в клеточной линии RPTEC при инкубации с 5, 10 и 15 мкг/мл фавипиравиром представлено на рисунке 1.

Цисплатин в концентрации 7,5 мкМ на вторые сутки инкубации вызывает кратковременное повышение TEER, за которым следует резкое падение. Подобные изменения были

отмечены ранее в работах других исследователей. Предполагается, что это вызвано перестройкой плотных межклеточных контактов [10]. При инкубации клеток линии RPTEC с фавипиравиром наблюдалось незначительное (~10–20%) понижение TEER, причем на динамику понижения TEER оказывает влияние концентрация фавипиравира. Однако следует отметить, что за 6 сут инкубации с фавипиравиром значения TEER не понижались до критических показателей (120–150 $\text{Ohm}\cdot\text{cm}^2$). Также при смене культуральной среды из апикальной камеры в ней были отмечены лишь единичные плавающие клетки, из чего можно сделать вывод об отсутствии значимого влияния фавипиравира на плотные межклеточные контакты в монослое RPTEC за изученный период времени.

Известно, что фавипиравир является пролекарством и, попадая в клетку, метаболизируется до нескольких активных метаболитов, основным из которых является рибофуранозил-5'-трифосфат фавипиравира. Показано, что 90% фавипиравира выводится через почки именно в виде этого метаболита [11]. По-видимому, активность киназ и рибофосфорилаз, участвующих в метаболизме фавипиравира, в используемой клеточной линии находится на низком уровне, в связи с этим концентрация активного метаболита фавипиравира в клетках RPTEC недостаточна

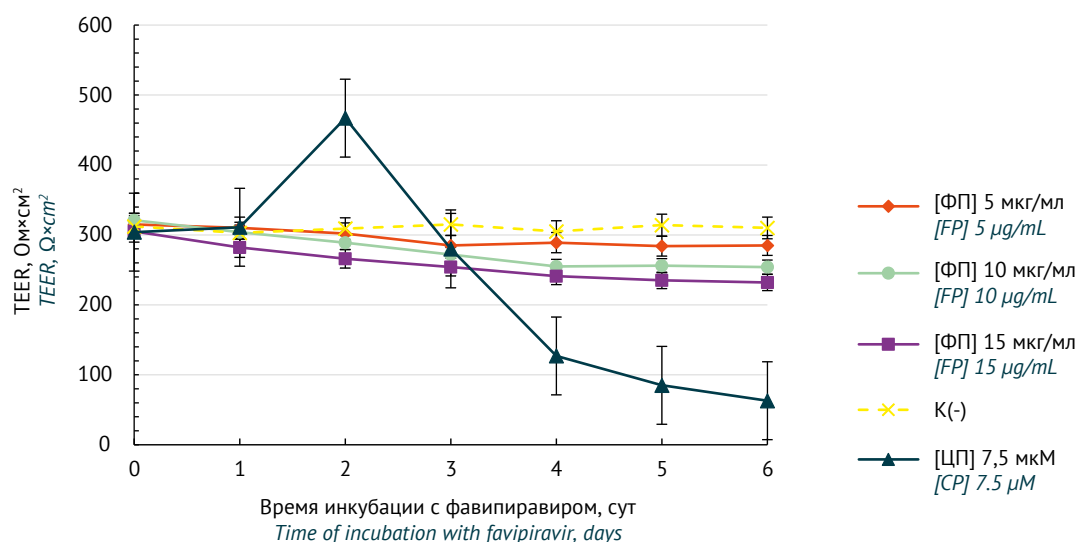


Рисунок подготовлен авторами по собственным данным / The figure is prepared by the authors using their own data

Рис. 1. Величина трансэпителиального сопротивления при воздействии фавипиравира в различных концентрациях на клетки линии RPTEC. ФП — фавипиравир, ЦП — цисплатин (положительный контроль), К(-) — отрицательный контроль

Fig. 1. Transepithelial electrical resistance of renal proximal tubular epithelial cells (RPTECs) exposed to favipiravir at various concentrations. FP, favipiravir; CP, cisplatin (positive control); K(-), negative control

для значимого изменения TEER. Также можно предположить, что токсический эффект фавипиравира (и его метаболитов) осуществляется по механизмам, непосредственно не затрагивающим трансэпителиальное сопротивление монослоя RPTEC.

По нашему мнению, клеточная линия RPTEC не подходит для адекватной оценки нефротоксических свойств фавипиравира в связи с низкой активностью киназы и рибозофосфорилазы — основных ферментов, участвующих в метаболизме этого препарата. Поэтому в будущих экспериментах необходимо провести измерение активности этих ферментов в клетках линии RPTEC. В случае если это предположение подтвердится, на модели данной клеточной линии целесообразно проводить изучение токсичности только с активным метаболитом фавипиравира — рибофуранозил-5'-трифосфатом

фавипиравира, особенно принимая во внимание тот факт, что препарат выводится через почки преимущественно в виде этого метаболита.

Заключение

Результаты исследования свидетельствуют об отсутствии выраженного влияния фавипиравира на трансэпителиальное сопротивление монослоя клеточной линии RPTEC.

На данный момент механизм нефротоксического действия фавипиравира полностью не изучен. Полученные результаты указывают на необходимость проведения дальнейших исследований на данной модели, в частности других тестов на токсичность (МТТ-тест, биомаркеры нефротоксичности), а также изучения нефротоксичности основного метаболита фавипиравира для выявления возможного механизма нефротоксического действия фавипиравира.

Литература / References

1. Izzedine H, Launay-Vacher V, Deray G. Antiviral drug-induced nephrotoxicity. *Am J Kidney Dis*. 2005;45(5):804–17.
<https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2005.02.010>
2. Mody H, Ramakrishnan V, Chaar M, Lezeau J, Rump A, Taha K, et al. A review on drug-induced nephrotoxicity: pathophysiological mechanisms, drug classes, clinical management, and recent advances in mathematical modeling and simulation approaches. *Clin Pharmacol Drug Dev*. 2020;9(8):896–909.
<https://doi.org/10.1002/cpdd.879>
3. George B, You D, Joy MS, Aleksunes LM. Xenobiotic transporters and kidney injury. *Adv Drug Deliv Rev*. 2017;116:73–91.
<https://doi.org/10.1016/j.addr.2017.01.005>
4. Chen C, Zhang Y, Huang J, Yin P, Cheng Z, Wu J, et al. Favipiravir versus arbidol for clinical recovery rate in moderate and severe adult COVID-19 patients: a prospective, multicenter, open-label, randomized controlled clinical trial. *Front Pharmacol*. 2021;12:683296.
<https://doi.org/10.3389/fphar.2021.683296>
5. Mishima E, Anzai N, Miyazaki M, Abe T. Uric acid elevation by favipiravir, an antiviral drug. *Tohoku J Exp Med*. 2020;251(2):87–90.
<https://doi.org/10.1620/tjem.251.87>
6. Fisel P, Renner O, Nies AT, Schwab M, Schaeffeler E. Solute carrier transporter and drug-related nephrotoxicity: the impact of proximal tubule cell models for preclinical research. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*. 2014;10(3):395–408.
<https://doi.org/10.1517/17425255.2014.876990>
7. Мазеркина ИА, Евтеев ВА, Прокофьев АБ, Муслимова ОВ, Демченкова ЕЮ. Экспериментальные модели клеточных линий для скрининга нефротоксичности. *Ведомости Научного центра экспертизы средств медицинского применения*. 2021;11(3):160–6. Mazerkina IA, Evteev VA, Prokofiev AB, Muslimova OV, Demchenkova EYu. Experimental cell line models for nephrotoxicity screening. *Bulletin of the Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products*. 2021;11(3):160–6 (In Russ.).
<https://doi.org/10.30895/1991-2919-2021-11-160-166>
8. Chen S, Einspanier R, Schoen J. Transepithelial electrical resistance (TEER): a functional parameter to monitor the quality of oviduct epithelial cells cultured on filter supports. *Histochem Cell Biol*. 2015;144(5):509–15.
<https://doi.org/10.1007/s00418-015-1351-1>
9. Shaughnessey EM, Kann SH, Azizgolshani H, Black LD 3rd, Charest JL, Vedula EM. Evaluation of rapid transepithelial electrical resistance (TEER) measurement as a metric of kidney toxicity in a high-throughput microfluidic culture system. *Sci Rep*. 2022;12(1):13182.
<https://doi.org/10.1038/s41598-022-16590-9>
10. Secker PF, Schlichenmaier N, Beilmann M, Deschl U, Dietrich DR. Functional transepithelial transport measurements to detect nephrotoxicity *in vitro* using the RPTEC/TERT1 cell line. *Arch Toxicol*. 2019;93(7):1965–78.
<https://doi.org/10.1007/s00204-019-02469-8>
11. Hashemian SM, Farhadi T, Velayati AA. A review on favipiravir: the properties, function, and usefulness to treat COVID-19. *Expert Rev Anti Infect Ther*. 2021;19(8):1029–37.
<https://doi.org/10.1080/14787210.2021.1866545>

Вклад авторов. Все авторы подтверждают соответствие своего авторства критериям ICMJE. Наибольший вклад распределен следующим образом: *В.А. Евтеев* — идея и дизайн эксперимента, измерение TEER, написание и редактирование текста рукописи; *И.С. Семенова* — культивирование клеточных линий RPTEC, инкубация клеток с фавипиравиром; *Н.Д. Бунятян* — участие в разработке концепции, руководство экспериментом; *А.Б. Прокофьев* — руководство экспериментом, утверждение окончательного варианта рукописи для публикации.

Authors' contributions. All the authors confirm that they meet the ICMJE criteria for authorship. The most significant contributions were as follows. *Vladimir A. Evteev* devised the study idea, designed the experiment, measured the TEER, drafted and edited the manuscript. *Irina S. Semenova* carried out RPTEC cultivation and incubated the cells with favipiravir. *Natalia D. Bunyatyan* participated in concept development and supervised the experiment. *Alexey B. Prokofiev* supervised the experiment and approved the final version of the manuscript for publication.

ОБ АВТОРАХ / AUTHORS

Евтеев Владимир Александрович

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6150-5796>
evteev@expmed.ru

Семенова Ирина Семеновна, канд. биол. наук

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9026-0508>
semenovais@expmed.ru

Бунятян Наталья Дмитриевна, д-р фарм. наук, профессор

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0936-5551>
bunyatyan@expmed.ru

Прокофьев Алексей Борисович, д-р мед. наук, профессор

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7024-5546>
prokofiev@expmed.ru

Поступила 02.12.2022

После доработки 01.11.2023

Принята к публикации 17.11.2023

Vladimir A. Evteev

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6150-5796>
evteev@expmed.ru

Irina S. Semenova, Cand. Sci. (Biol.)

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9026-0508>
semenovais@expmed.ru

Natalia D. Bunyatyan, Dr. Sci. (Pharm.), Professor

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0936-5551>
bunyatyan@expmed.ru

Alexey B. Prokofiev, Dr. Sci. (Med.), Professor

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7024-5546>
prokofiev@expmed.ru

Received 2 December 2022

Revised 1 November 2023

Accepted 17 November 2023

УДК 615.065:615.033.1:615.036.8

<https://doi.org/10.30895/2312-7821-2023-337>

Оригинальная статья | Original article



Клиническая фармакология антимикробных лекарственных средств: фокус на безопасность ванкомицина и линезолида

М.В. Журавлева^{1,2,✉}, Е.В. Кузнецова³, Н.Г. Бердникова², А.Б. Прокофьев^{1,2}, Т.Р. Каменева^{3,4},
Е.Ю. Демченкова^{1,2}

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

² Государственное бюджетное учреждение здравоохранения города Москвы
«Городская клиническая больница имени И.В. Давыдовского
Департамента здравоохранения города Москвы»,
ул. Яузская, д. 11, Москва, 109240, Российская Федерация

³ Государственное бюджетное учреждение города Москвы
«Научно-исследовательский институт организации здравоохранения и медицинского менеджмента
Департамента здравоохранения города Москвы»,
ул. Большая Татарская, д. 30, Москва, 115184, Российская Федерация

⁴ Государственное бюджетное учреждение здравоохранения города Москвы
«Городская клиническая больница им. М.П. Кончаловского
Департамента здравоохранения города Москвы»,
Каштановая аллея, д. 2, стр. 1, Москва, г. Зеленоград, 124489, Российская Федерация

✉ Контактное лицо: Журавлева Марина Владимировна zhuravleva@expmed.ru

РЕЗЮМЕ

Актуальность. Ванкомицин и линезолид — антибактериальные препараты выбора при лечении тяжелых инфекций, вызванных патогенами с множественной лекарственной устойчивостью, в том числе метициллин-резистентным *Staphylococcus aureus* (MRSA). Однако отечественные исследования, посвященные проблеме анализа безопасности их применения, немногочисленны.

Цель. Провести сравнительный анализ безопасности ванкомицина и линезолида на основании информации московского сегмента базы данных сообщений о нежелательных реакциях Росздравнадзора.

Материалы и методы. Использована информация базы данных спонтанных сообщений, содержащей 147 извещений о нежелательных реакциях (НР) при применении ванкомицина и линезолида за 2018–2022 гг. Количество сообщений о НР, связанных с применением ванкомицина, составило 122, линезолида — 25. Проведен анализ распределения НР с последующей оценкой статистической значимости различий по полу, массе тела и возрастным группам пациентов, по условиям оказания медицинской помощи, по пути введения лекарственного препарата, по разовой и суточной дозам, по продолжительности лекарственной терапии, по кодам заболеваний/состояний в соответствии с МКБ-10, по критериям серьезности и исходу НР.

Результаты. Распределение НР при применении ванкомицина и линезолида по возрастным группам было относительно равномерным. Частота НР при применении линезолида в амбулаторных условиях была значимо выше (3 из 5 сообщений), чем при применении ванкомицина в амбулаторных условиях (21 из 129 сообщений), $p=0,0408$. При применении линезолида НР были квалифицированы по степени серьезности как госпитализация или ее продление в 5 случаях из 20, что значительно чаще, чем при применении ванкомицина: 16 из 94 сообщений ($p=0,528$).

© М.В. Журавлева, Е.В. Кузнецова, Н.Г. Бердникова, А.Б. Прокофьев, Т.Р. Каменева, Е.Ю. Демченкова, 2023

Средняя разовая доза ванкомицина составила 794 мг, суточная – 1273 мг, что было выше средней разовой дозы линезолида 467 мг ($p=0,007$) и средней суточной дозы 998 мг этого препарата ($p=0,3664$). Средняя продолжительность терапии линезолидом до возникновения НР – 5,26 сут, что достоверно больше ($p=0,0053$) средней продолжительности терапии ванкомицином – 2,44 сут. При пероральном применении линезолид достоверно чаще ($p=0,0027$) вызывал развитие НР (4 случая из 19) по сравнению с ванкомицином (5 случаев из 96).

Выводы. НР при применении ванкомицина и линезолида были предсказуемыми и специфичными для антибактериальных препаратов этого класса. Однако полученные данные и выявленные различия свидетельствуют о том, что факторы, оказывающие влияние на развитие НР при применении ванкомицина, отличались от таковых для линезолида. Аналогичные расхождения были выявлены при анализе данных литературы. Однако результаты линейного регрессионного анализа показали, что ни один из рассмотренных факторов не оказал значимого влияния на вероятность возникновения НР при применении ванкомицина и линезолида.

Ключевые слова: ванкомицин; линезолид; нежелательные реакции; фармаконадзор; антибиотики; нозокомиальные инфекции; множественная лекарственная устойчивость; применение лекарственных препаратов; спонтанные сообщения

Для цитирования: Журавлева М.В., Кузнецова Е.В., Бердникова Н.Г., Прокофьев А.Б., Каменева Т.Р., Демченкова Е.Ю. Клиническая фармакология антимикробных лекарственных средств: фокус на безопасность ванкомицина и линезолида. *Безопасность и риск фармакотерапии*. 2023;11(4):430–441. <https://doi.org/10.30895/2312-7821-2023-337>

Финансирование. Работа выполнена в рамках государственного задания ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России № 056-00001-22-00 на проведение прикладных научных исследований (номер государственного учета НИР 121022400082-4).

Конфликт интересов. М.В. Журавлева и А.Б. Прокофьев – члены редколлегии журнала «Безопасность и риск фармакотерапии» с 2020 и 2021 г. соответственно. Остальные авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Clinical Pharmacology of Antimicrobials: Focus on the Safety of Vancomycin and Linezolid

Marina V. Zhuravleva^{1,2,✉}, Elena V. Kuznetsova³, Nadezhda G. Berdnikova², Alexey B. Prokofiev^{1,2},
Tatiana R. Kameneva^{3,4}, Elena Yu. Demchenkova^{1,2}

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

² I.V. Davydovsky City Clinical Hospital, 11 Yauzskaya St., Moscow 109240, Russian Federation

³ Research Institute for Healthcare Organisation and Medical Management of the Moscow Healthcare Department, Moscow, Russian Federation, 30 Bolshaya Tatarskaya St., Moscow 115184, Russian Federation

⁴ M.P. Konchalovsky City Clinical Hospital, 2/1 Kashtanovaya Aly, Zelenograd, Moscow 124489, Russian Federation

✉ Corresponding author: Marina V. Zhuravleva zhuravleva@expmed.ru

ABSTRACT

Scientific relevance. Vancomycin and linezolid are the antibacterial agents of choice for severe infections caused by multidrug-resistant pathogens, including methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA). However, few studies have been conducted in Russia to analyse the safety of these medicinal products.

Aim. The study aimed to compare the safety of vancomycin and linezolid using the Moscow segment of the Russian Federal Service for Surveillance in Healthcare's database for adverse drug reaction (ADR) reports.

Materials and methods. The study used information from the spontaneous reporting database for 2018–2022, which contained 147 ADR reports for vancomycin (122 reports) and linezolid (25 reports). The authors analysed the ADR distribution and assessed the statistical significance of the identified differences by sex, weight, and age of patients, conditions of medical care, route of administration, single dose, daily dose, therapy duration, ICD-10 codes, ADR severity, and ADR outcome.

Results. The distribution of adverse reactions to vancomycin and linezolid by patient age was relatively uniform. Outpatient linezolid was associated with a significantly higher rate of ADRs (3 of 5 reports) than outpatient vancomycin (21 of 129 reports; $p=0.0408$). For ADR severity, 5 of 20 ADRs reported with linezolid required hospitalisation or prolongation of hospitalisation—considerably more than with vancomycin (16 of 94 reports; $p=0.528$). The average single dose of vancomycin (794 mg) was higher than that of linezolid (467 mg; $p=0.007$); the same was noted for average daily doses (1273 mg vs 998 mg; $p=0.3664$). The mean duration of treatment with linezolid before ADR onset was 5.26 days, which was significantly longer than the mean duration of treatment with vancomycin (2.44 days; $p=0.0053$). Oral linezolid was associated with a significantly higher ADR rate (4 of 19 cases) than oral vancomycin (5 of 96 cases; $p=0.0027$).

Conclusions. The ADRs observed with vancomycin and linezolid were predictable and class-specific. According to the results of the ADR report analysis, adverse reactions to vancomycin and linezolid were associated with different factors. Similar results of the literature analysis confirmed this conclusion. However, according to the results of the linear regression analysis, none of the factors considered in this study had a statistically significant influence on the probability of developing an adverse reaction to vancomycin or linezolid.

Keywords: vancomycin; linezolid; adverse drug reactions; pharmacovigilance; antibiotics; nosocomial infections; multidrug resistance; use of medicinal products; spontaneous reports

For citation: Zhuravleva M.V., Kuznetsova E.V., Berdnikova N.G., Prokofiev A.B., Kameneva T.R., Demchenkova E.Yu. Clinical pharmacology of antimicrobials: focus on the safety of vancomycin and linezolid. *Safety and Risk of Pharmacotherapy*. 2023;11(4):430–441. <https://doi.org/10.30895/2312-7821-2023-337>

Funding. The study reported in this publication was carried out as part of publicly funded research project No. 056-00001-22-00 and was supported by the Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products (R&D reporting No. 121022400082-4).

Disclosure. Marina V. Zhuravleva and Alexey B. Prokofiev have been members of the Editorial Board of the *Safety and Risk of Pharmacotherapy* since 2020 and 2021, respectively. The other authors declare having no conflict of interest requiring disclosure in this article.

Введение

Нозокомиальные инфекции представляют актуальную проблему для стационаров любого профиля, при этом наиболее уязвимыми являются хирургические отделения, отделения реанимации и интенсивной терапии, в которых концентрируются наиболее тяжелые пациенты, в том числе коморбидные, либо с иммунодефицитами, либо перенесшие оперативные вмешательства и/или инвазивные методы диагностики [1]. Структура и соотношение возбудителей нозокомиальных инфекций в каждом конкретном стационаре переменны и зависят от его профиля, контингента пациентов, используемых протоколов антибактериальной терапии. Наиболее распространенные нозокомиальные патогены с множественной лекарственной устойчивостью — грамотрицательные энтеро- и неферментирующие бактерии, стафилококки, в том числе метициллинрезистентные (methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*, MRSA), — ассоциированы с инфекциями с более тяжелым течением, трудно поддающимися антибактериальной терапии [2]. При этом показано,

что летальность при бактериемиях, вызываемых MRSA, достоверно выше, чем при инфекциях, вызываемых чувствительными штаммами [3].

Применение ванкомицина в клинической практике насчитывает почти шесть десятилетий. В соответствии с руководством группы экспертов Американского общества инфекционистов (Infectious Diseases Society of America, IDSA) [4], европейскими и китайскими руководствами по лечению инфекционных заболеваний и применению антибиотиков [5, 6] рекомендовано назначать ванкомицин в качестве препарата первой линии при инфекциях, вызванных MRSA.

Известно, что только не связанная с белками фракция ванкомицина обеспечивает антибактериальное действие. Изменение уровня несвязанного ванкомицина в плазме крови может быть обусловлено не только патологически, но и физиологическими факторами, такими как возраст, уровень креатинина в сыворотке крови, наличие сахарного диабета, сердечной, почечной и печеночной недостаточности, диализ, индекс массы тела [7–11]. Также показано, что при применении ванкомицина могут

развиваться НР со стороны почек, что ограничивает внутривенное использование этого антибактериального препарата у пациентов со сниженной скоростью клубочковой фильтрации (СКФ), а также получающих сопутствующую терапию аминогликозидами или другими нефротоксичными препаратами [12]. Описаны случаи потери слуха, зачастую необратимые, связанные с применением ванкомицина. Предвестниками ототоксической реакции могут быть головокружение и шум в ушах, — НР, о которых пациенты довольно редко сообщают врачам [13]. Ванкомицин также может вызывать острые инфузионные осложнения, в первую очередь анафилаксию и реакцию гиперемии верхней половины туловища, известную как «синдром красного человека» [14]. Также возможны макулопапулезная экзантема или крапивница с зудом или без. В редких случаях даже при пероральном применении ванкомицина, который обычно не всасывается в кишечнике, возможны местные кожные проявления, особенно у пожилых пациентов с колитом, что объясняется повышением проницаемости воспаленной слизистой кишечника [14–17].

Альтернативой ванкомицину является линезолид, имеющий отличные от ванкомицина фармакокинетические характеристики и более благоприятный профиль безопасности¹. Многие пациенты с нозокомиальной инфекцией получают в качестве эмпирической или этиотропной терапии аминогликозиды, применение которых также может привести к развитию почечной недостаточности, что делает линезолид препаратом выбора в этой ситуации [18, 19]. Показано, что применение линезолида ассоциировано с развитием ряда НР, в том числе с периферической невропатией и невритом зрительного нерва, нарушением функции кроветворения в результате прямого воздействия препарата

на костный мозг, которое зависит от продолжительности терапии. Кроме того, линезолид является обратимым неселективным ингибитором моноаминоксидазы (МАО), и при его совместном использовании с ингибиторами МАО возможно развитие серотонинового синдрома [20–22].

Отечественные исследования, посвященные проблеме анализа безопасности при применении ванкомицина и линезолида, немногочисленны [23, 24].

Цель работы — проведение сравнительного анализа безопасности ванкомицина и линезолида на основании информации московского сегмента базы данных сообщений о нежелательных реакциях Росздравнадзора.

Материалы и методы

Для проведения ретроспективного исследования была использована база данных копий карт-извещений о НР или отсутствии терапевтического эффекта лекарственного препарата, поступивших в национальную базу спонтанных сообщений в 2018–2022 гг. из медицинских организаций города Москвы. Регистрация НР проводилась методом спонтанных сообщений. Из общего количества извещений 147 сообщений о НР были связаны причинно-следственной связью с применением ванкомицина или линезолида. Во всех выявленных случаях развития НР в медицинских организациях терапию проводили воспроизведенными препаратами ванкомицина и линезолида.

Количество сообщений о НР, связанных с применением ванкомицина, составило 122, линезолида — 25. Распределение сообщений по годам представлено в *таблице 1*. Степень достоверности причинно-следственной связи развития НР с применением антибактериального препарата оценивали по шкале Наранжо.

Таблица 1. Распределение сообщений о нежелательных реакциях при применении ванкомицина и линезолида в период 2018–2022 гг.

Table 1. Distribution of adverse drug reaction reports associated with the use of vancomycin and linezolid in 2018–2022

Лекарственный препарат	Количество сообщений, ед.					
	2018	2019	2020	2021	2022	Итого
Ванкомицин	14	25	23	26	34	122
Линезолид	3	5	10	2	5	25
Итого сообщений	17	30	33	28	39	147

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

¹ <https://grls.rosminzdrav.ru/>

В ходе исследования применяли следующие методы научного анализа: аналитический, статистический, метод сравнения и сопоставления. В частности, проводили анализ распределения НР с последующей оценкой статистической значимости различий по полу, массе тела и возрастным группам пациентов, по условиям оказания медицинской помощи, по пути введения лекарственного препарата, по разовой дозе, по суточной дозе, по продолжительности лекарственной терапии, по кодам заболеваний/состояний в соответствии с Международной статистической классификацией болезней и проблем, связанных со здоровьем 10-го пересмотра (МКБ-10), по критериям серьезности НР, по исходу НР.

Для оценки статистической значимости различий качественных признаков осуществляли построение таблиц сопряженности и далее применяли непараметрический критерий хи-квадрат. Для анализа таблиц сопряженности размером 2×2 также применяли точный критерий Фишера. Для оценки характера распределения количественных признаков применяли критерий Шапиро–Уилка. Для оценки статистической значимости различий количественных признаков применялся *t*-критерий Стьюдента для независимых выборок. Для оценки значимости факторов использовали линейный регрессионный анализ. Пороговый уровень значимости *p* по всем критериям принимали равным 0,05. Статистическую обработку проводили в программе Statistica 10 (StatSoft, USA).

Результаты

Результаты сравнительного анализа безопасности ванкомицина и линезолида на основании информации московского сегмента базы данных сообщений о нежелательных лекарственных реакциях Росздравнадзора представлены в *таблице 2*. Установлено, что частота возникновения НР у пациентов мужского и женского пола при применении линезолида одинакова (по 12 случаев). При применении ванкомицина частота НР незначительно выше у женщин — 66 случаев по сравнению с мужчинами — 52 случая (уровень значимости различий $p=0,595$ по критерию хи-квадрат).

Установлено, что распределение НР при применении ванкомицина и линезолида по возрастным группам являлось относительно равномерным. Большая часть НР при применении ванкомицина приходилась на пациентов в возрасте от 18 до 50 лет (53 сообщения), в то время как большая часть НР при приме-

нении линезолида приходилась на пациентов возрастной группы от 1 до 18 лет (9 сообщений), однако данное различие не являлось статистически значимым (уровень значимости различий $p=0,215$ по критерию хи-квадрат). О развитии НР у детей до 1 года сообщалось в 11 случаях для ванкомицина и в 2 случаях для линезолида.

Анализ распределения НР у пациентов в зависимости от массы тела показал, что при применении как ванкомицина, так и линезолида наиболее часто НР возникали у пациентов с массой тела от 51 до 70 кг (30 и 8 сообщений соответственно). Отметим, что в группе пациентов с массой тела более 91 кг зарегистрировано 15 НР при применении ванкомицина и ни одного НР при применении линезолида, однако данное различие не является статистически значимым (уровень значимости различий $p=0,764$ по критерию хи-квадрат).

При анализе распределения НР при применении ванкомицина и линезолида по условиям оказания медицинской помощи установлено, что основная часть извещений о НР приходилась на оказание медицинской помощи в стационарных условиях — 109 сообщений, в то время как о НР при применении препаратов в амбулаторных условиях сообщалось только в 24 случаях. При этом частота возникновения НР при применении в амбулаторных условиях линезолида была статистически значимо выше (3 из 5 сообщений), чем при применении ванкомицина (21 из 129 сообщений): уровень значимости различий по критерию хи-квадрат $p=0,013$, по точному критерию Фишера $p=0,0408$. Однако данное различие, вероятно, обусловлено небольшим объемом выборки сообщений о НР при применении линезолида в амбулаторных условиях, в связи с чем требуется уточнение достоверности различий на большей выборке.

В ходе анализа распределения НР при применении ванкомицина и линезолида для лечения заболеваний/состояний, указанных в заключительном клиническом диагнозе, по кодам МКБ-10, в соответствии с которыми осуществлялось назначение данных лекарственных препаратов, установлено, что НР при применении ванкомицина чаще возникали при лечении болезней системы кровообращения (I33.0 Острый и подострый инфекционный эндокардит; I33.9 Острый эндокардит неуточненный) — 7 сообщений; при применении линезолида НР чаще возникали при лечении инфекционных заболеваний (A00-A99) и при лечении болезней системы кровообращения (K00-K93) — по 2 сообщения

Таблица 2. Сравнительный анализ безопасности ванкомицина и линезолида по различным параметрам

Table 2. Comparative analysis of the safety of vancomycin and linezolid by various factors

Параметр	Количество сообщений о нежелательной реакции, ед.			Статистический критерий, уровень значимости различий
	ванкомицин	линезолид	всего	
1. Распределение пациентов по полу				
- мужской пол	52	12	64	хи-квадрат $p=0,595$
- женский пол	66	12	78	
2. Распределение пациентов по возрастным группам				
- дети до 1 года	11	2	13	хи-квадрат $p=0,215$
- дети от 1 до 18 лет	22	9	31	
- от 18 до 50 лет	53	7	60	
- от 51 года и старше	27	5	32	
3. Распределение пациентов по массе тела				
- менее 10 кг	9	2	11	хи-квадрат $p=0,764$
- 10–30 кг	10	4	14	
- 31–50 кг	13	6	19	
- 51–70 кг	30	8	38	
- 71–90 кг	25	4	29	
- 91 кг и более	15	0	15	
4. Распределение пациентов по условиям оказания медицинской помощи				
- стационарные	107	2	109	хи-квадрат $p=0,013^*$ точный критерий Фишера $p=0,0408^*$
- амбулаторные	21	3	24	
5. Распределение пациентов по пути введения лекарственного препарата				
- внутривенно	91	15	106	хи-квадрат $p=0,019^*$ точный критерий Фишера $p=0,00271^*$
- перорально	5	4	9	
6. Распределение по разовой дозе (мг)				
- среднее значение, мг	794	467	–	t -критерий Стьюдента для независимых выборок $p=0,007^*$
- стандартное отклонение, мг	53	62	–	
7. Распределение по суточной дозе (мг)				
- среднее значение, мг	1273	998	–	t -критерий Стьюдента для независимых выборок $p=0,3664$
- стандартное отклонение, мг	119	191	–	
8. Распределение по продолжительности лекарственной терапии				
- среднее значение, сут	2,44	5,26	–	t -критерий Стьюдента для независимых выборок $p=0,0053^*$
- стандартное отклонение, дни	0,47	1,33	–	
9. Распределение по кодам заболеваний/состояний по МКБ-10				
A00-A99 Некоторые инфекционные и паразитарные болезни	5	2	7	хи-квадрат $p=0,783$
G00-G99 Болезни нервной системы	3	0	3	
J00-J99 Болезни органов дыхания	0	1	1	

Продолжение таблицы 2
Table 2 (continued)

Параметр	Количество сообщений о нежелательной реакции, ед.			Статистический критерий, уровень значимости различий
	ванкомицин	линезолид	всего	
I00-I99 Болезни системы кровообращения	7	2	9	хи-квадрат $p=0,783$
K00-K93 Болезни органов пищеварения	3	1	4	
M00-M99 Болезни костно-мышечной системы и соединительной ткани	3	0	3	
N00-N99 Болезни мочеполовой системы	1	0	1	
O00-O99 Беременность, роды и послеродовый период	1	0	1	
T00-T99 Травмы	2	1	3	
Z00-Z99 Факторы, влияющие на состояние здоровья населения и обращения в учреждения здравоохранения	1	0	1	
10. Распределение по критериям серьезности нежелательной реакции				
- госпитализация или ее продление	16	5	21	хи-квадрат $p=0,528$
- клинически значимое событие	67	14	81	
- угроза жизни	11	1	12	
11. Распределение по исходу нежелательной реакции				
- выздоровление без последствий	67	4	71	хи-квадрат $p=0,0012^*$
- госпитализация или ее продление	1	0	1	
- клинически значимое событие	2	0	2	
- состояние без изменений	4	5	9	
- улучшение состояния	44	15	59	

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

Примечание. «-» — не применимо; МКБ-10 — Международная статистическая классификация болезней и проблем, связанных со здоровьем, 10-го пересмотра.

* Различия статистически значимы.

соответственно. Статистически значимые различия по данному признаку отсутствовали (уровень значимости различий $p=0,783$ по критерию хи-квадрат). Следует отметить, что код заболевания/состояния по МКБ-10 был указан только в 32 сообщениях о НР из 147 сообщений, вошедших в выборку для проведения анализа.

Установлено, что при применении как ванкомицина, так и линезолида НР наиболее часто квалифицируются по степени серьезности как клинически значимое событие — 67 и 14 сообщений соответственно. При этом важно отметить, что при применении линезолида гораздо чаще НР квалифицируется по степени серьезности как госпитализация или ее продление — 5 сообщений из 20, в то время как при применении ванкомицина таким образом квалифицируется 16 из 94 сообщений, однако данное различие

не является статистически значимым (уровень значимости различий $p=0,528$ по критерию хи-квадрат).

НР развивались при применении ванкомицина в средней разовой дозе 794 мг, что значительно выше по сравнению со средним значением разовой дозы линезолида — 467 мг (рис. 1А). Данное различие являлось статистически значимым ($p=0,007$, t -критерий Стьюдента для независимых выборок). Установленный факт может свидетельствовать о том, что при применении ванкомицина не следует превышать рекомендованные инструкцией по применению разовые дозировки препарата для различных возрастных категорий пациентов и для различных показаний к применению.

При анализе распределения суточных доз (мг) ванкомицина и линезолида при возникновении

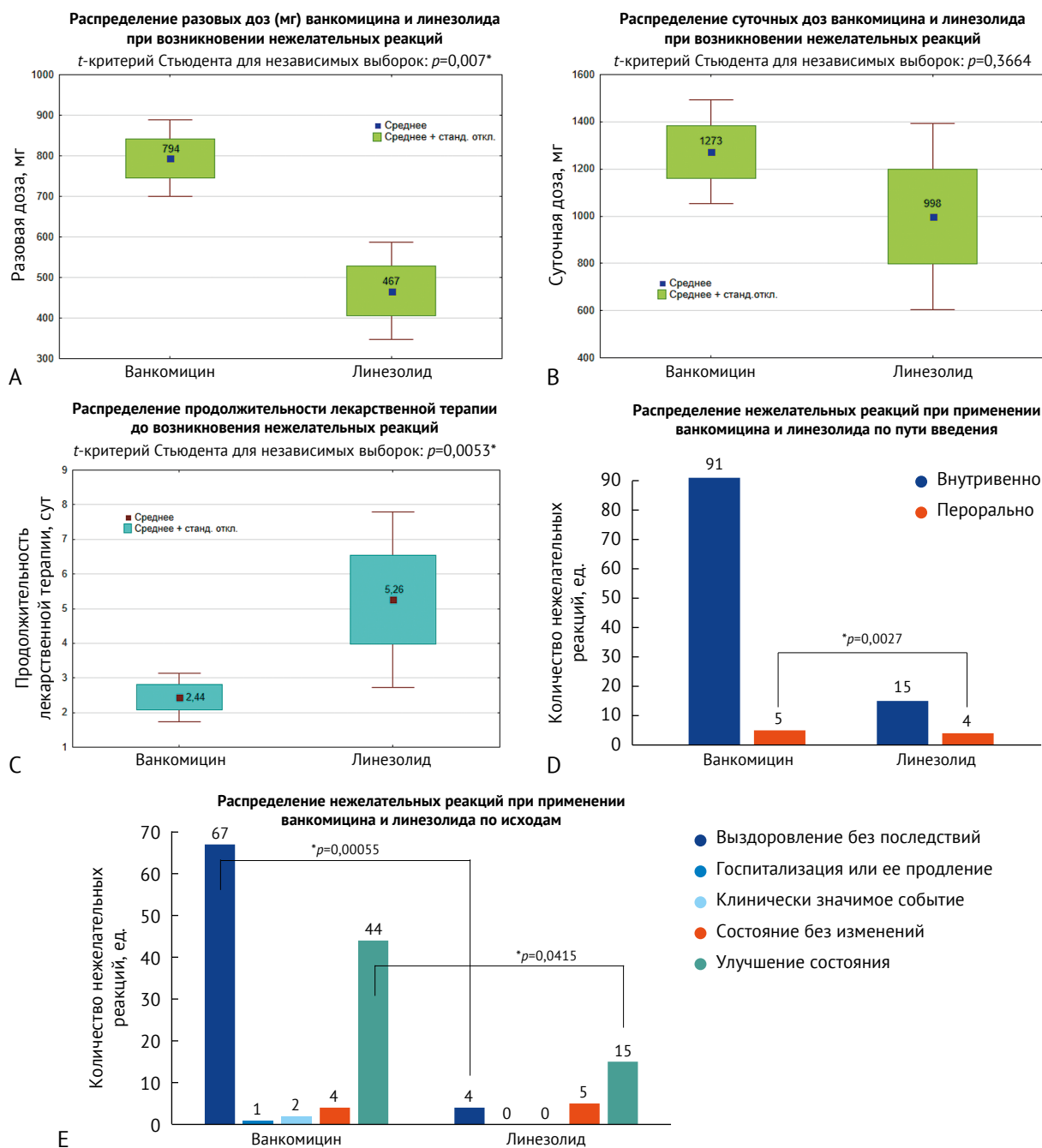


Рисунок подготовлен авторами по собственным данным / Figure is prepared by the authors using their own data

Рис. 1. Основные различия, выявленные в ходе сравнительного анализа безопасности ванкомицина и линезолида. А — распределение средних значений разовых доз (мг) препаратов при возникновении нежелательной реакции (НР); В — распределение средних значений суточных доз (мг) препаратов при возникновении НР; С — распределение продолжительности лекарственной терапии до возникновения НР; Д — распределение НР при применении препаратов по пути введения; Е — распределение НР при применении препаратов по исходам.

* Различия статистически значимы

Fig. 1. Key differences identified by comparing the safety of vancomycin and linezolid. A, distribution of average single doses (mg) of vancomycin and linezolid in the event of an adverse drug reaction (ADR); B, distribution of average daily doses (mg) of vancomycin and linezolid in the event of an ADR; C, distribution of treatment duration before ADR onset; D, distribution of ADRs during the use of vancomycin and linezolid by route of administration; E, distribution of ADRs during the use of vancomycin and linezolid by outcome.

* Differences are statistically significant

НР установлено, что при применении ванкомицина среднее значение суточной дозы (мг) составляет 1273 мг, что выше по сравнению со средним значением суточной дозы (мг) линезолида — 998 мг (рис. 1В), однако данное различие не является статистически значимым ($p=0,3664$, t -критерий Стьюдента для независимых выборок). Установленный факт согласуется с описанным выше фактом, полученным при анализе распределения разовых доз.

Также установлено, что средняя продолжительность лекарственной терапии линезолидом до возникновения НР составляет 5,26 сут, что значительно больше по сравнению со средней продолжительностью лекарственной терапии ванкомицином — 2,44 сут (рис. 1С). Данное различие является статистически значимым ($p=0,0053$, t -критерий Стьюдента для независимых выборок). Таким образом, при применении ванкомицина НР наступает значительно раньше (на 2,82 сут раньше) по сравнению с линезолидом. Данный факт необходимо учитывать при планировании длительности цикла антибактериальной терапии как в амбулаторных, так и в стационарных условиях в целях предотвращения НР.

Анализ распределения НР при применении ванкомицина и линезолида по путям их введения пациентам показал, что при пероральном применении линезолид чаще вызывал НР (4 случая из 19) по сравнению с ванкомицином (5 случаев из 96) (рис. 1Д). Данное различие является статистически значимым ($p=0,0027$, точный критерий Фишера) и прежде всего может быть обусловлено малой выборкой сообщений о НР при применении линезолида, в связи с чем требуется уточнение данного различия на большей выборке.

При анализе распределения НР при применении ванкомицина и линезолида по исходам установлено, что НР при применении ванкомицина значительно чаще (67 из 118 случаев) сопровождаются выздоровлением без последствий по сравнению с линезолидом (4 из 24 случаев) — данное различие является статистически значимым ($p=0,00055$, точный критерий Фишера). Также установлено, что НР при применении линезолида значительно чаще (15 из 24 случаев) сопровождаются улучшением состояния по сравнению с ванкомицином (44 из 118 случаев) — данное различие является статистически значимым ($p=0,0415$, точный критерий Фишера).

На заключительном этапе исследования для оценки значимости влияния различных

факторов на вероятность возникновения НР был применен линейный регрессионный анализ. Однако по результатам анализа установлено, что ни один из факторов не характеризовался значимым влиянием на вероятность возникновения НР при применении ванкомицина или линезолида. Вероятно, требуется исследование на большей выборке сообщений о НР с сопоставимым количеством сообщений по каждому из этих лекарственных препаратов.

Обсуждение

В ходе исследования проведен поэтапный сравнительный анализ выборки спонтанных сообщений о возникновении НР при применении ванкомицина и линезолида с целью уточнения сходств и различий по факторам, влияющим на возникновение НР при применении данных лекарственных препаратов. По результатам исследования установлено, что общая частота возникновения НР была значительно выше при применении ванкомицина по сравнению с применением линезолида, однако значимость данного различия оценить не представляется возможным, поскольку необходимо учитывать частоту назначения каждого из препаратов всем пациентам во всех медицинских организациях города Москвы. Только при условии сопоставимости частот назначений данных препаратов можно будет сделать вывод о различиях в общей частоте возникновения НР. Обратим внимание, что по данным литературы частота развития НР на фоне применения ванкомицина и линезолида существенно различается по результатам разных исследований: сообщалось как о сравнимой частоте [25], так и о превалировании количества НР при использовании ванкомицина или линезолида [13, 26].

В ходе проведенного нами исследования установлено, что при применении ванкомицина НР возникали в более ранние сроки, чем при применении линезолида. То есть при терапии ванкомицином существует риск не завершить курс антибактериальной терапии в связи с развитием НР, что косвенно может свидетельствовать о большей безопасности линезолида в реальной клинической практике. Однако по данным метаанализа М. Pletz et al. [27] при лечении нозокомиальной пневмонии, вызванной MRSA, применение линезолида значительно чаще сопровождалось тромбоцитопенией и поражениями желудочно-кишечного тракта по сравнению с терапией ванкомицином, однако в отношении нарушений функций почек

значимых различий не было выявлено. Таким образом, полученные нами данные частично согласуются, а частично расходятся с данными научной литературы.

Ванкомицин и линезолид до сих пор остаются лекарственными препаратами, применение которых в реальной клинической практике, несмотря на многолетнее использование, требует особого внимания, что обусловлено особенностями их фармакокинетики и фармакодинамики. Прогнозировать концентрацию этих препаратов в сыворотке крови и, соответственно, их клиническую эффективность и безопасность, зависящие от многих переменных, весьма затруднительно. Персонализацию режима дозирования ванкомицина и линезолида возможно реализовать на основе терапевтического лекарственного мониторинга.

Заключение

Результаты проведенного сравнительного анализа продемонстрировали, что все выявленные при применении ванкомицина и линезолида

НР были предсказуемыми и специфичными для антибактериальных препаратов этого класса. Однако полученные данные и выявленные различия свидетельствуют о том, что одни факторы больше характерны для развития НР при применении ванкомицина, а другие факторы — при применении линезолида. Аналогичные расхождения наблюдаются при анализе данных литературы. Проведение линейного регрессионного анализа не позволило выявить факторы, значимо влияющие на вероятность возникновения НР при применении ванкомицина и линезолида. Вероятно, это является следствием использования метода спонтанных сообщений, который, с одной стороны, достаточно информативен и экономически необременителен для медицинских организаций, а с другой стороны — получаемые с его помощью данные формируют неравномерные выборки по различным характеристикам. Необходимо проведение дальнейших исследований безопасности ванкомицина и линезолида на выборках из различных баз данных НР, полученных разными методами.

Литература / References

1. Dhingra-Kumar N, Brusaferro S, Arnoldo L. Patient safety in the world. In: Donaldson L, Ricciardi W, Sheridan S, Tartaglia R, eds. *Textbook of patient safety and clinical risk management*. Cham (CH); 2021. P. 93–8.
https://doi.org/10.1007/978-3-030-59403-9_8
2. Габриэлян НИ, Шарапченко СО, Кисиль ОВ, Кормилицина ВГ, Драбкина ИВ, Сафонова ТБ и др. Проблема глобального развития антибиотикоустойчивости возбудителей нозокомиальных инфекций. *Терапевтический архив*. 2020;92(11):110–6.
Gabrielyan NI, Sharapchenko SO, Kisil OV, Kormilitsina VG, Drabkina IV, Safonova TB, et al. The problem of global development of antibiotic resistant nosocomial pathogens. *Therapeutic Archive*. 2020;(11):110–6 (In Russ.).
<https://doi.org/10.26442/00403660.2020.11.000783>
3. Cosgrove SE, Sakoulas G, Perencevich EN, Schwaber MJ, Karchmer AW, Carmeli Y. Comparison of mortality associated with methicillin-resistant and methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus* bacteremia: a meta-analysis. *Clin Infect Dis*. 2003;36(1):53–9.
<https://doi.org/10.1086/345476>
4. Liu C, Bayer A, Cosgrove SE, Daum RS, Fridkin SK, Gorwitz RJ, et al. Clinical practice guidelines by the Infectious Diseases Society of America for the treatment of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections in adults and children. *Clin Infect Dis*. 2011;52(3):e18–55.
<https://doi.org/10.1093/cid/ciq146>
5. Chastre J, Blasi F, Masterton RG, Rello J, Torres A, Welte T. European perspective and update on the management of nosocomial pneumonia due to methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* after more than 10 years of experience with linezolid. *Clin Microbiol Infect*. 2014;20 Suppl 4:19–36.
<https://doi.org/10.1111/1469-0691.12450>
6. Ye ZK, Chen YL, Chen K, Zhang XL, Du GH, He B, et al. Therapeutic drug monitoring of vancomycin: a guideline of the Division of Therapeutic Drug Monitoring, Chinese Pharmacological Society. *J Antimicrob Chemother*. 2016;71(11):3020–5.
<https://doi.org/10.1093/jac/dkw254>
7. Ulldemolins M, Roberts JA, Rello J, Paterson DL, Lipman J. The effects of hypoalbuminaemia on optimizing antibacterial dosing in critically ill patients. *Clin Pharmacokinet*. 2011;50(2):99–110.
<https://doi.org/10.2165/11539220-000000000-00000>
8. Grace E. Altered vancomycin pharmacokinetics in obese and morbidly obese patients: what we have learned over the past 30 years. *J Antimicrob Chemother*. 2012;67(6):1305–10.
<https://doi.org/10.1093/jac/dks066>
9. Rice TL. Simplified dosing and monitoring of vancomycin for the burn care clinician. *Burns*. 1992;18(5):355–61.
[https://doi.org/10.1016/0305-4179\(92\)90032-p](https://doi.org/10.1016/0305-4179(92)90032-p)
10. Kees MG, Wicha SG, Seefeld A, Kees F, Kloft C. Unbound fraction of vancomycin in intensive care unit patients. *J Clin Pharmacol*. 2014;54(3):318–23.
<https://doi.org/10.1002/jcph.175>

11. Roberts JA, Pea F, Lipman J. The clinical relevance of plasma protein binding changes. *Clin Pharmacokinet.* 2013;52(1):1–8.
<https://doi.org/10.1007/s40262-012-0018-5>
12. Басалай ОН, Бушма МИ. Токсические нефропатии: патогенез, лечение, профилактика. *Медицинские новости.* 2017;(8):7–10.
Basalai ON, Bushma MI. Toxic nephropathy: pathogenesis, treatment, prevention. *Meditsinskie novosti.* 2017;(8):7–10 (In Russ.). EDN: [ZDUQBT](https://doi.org/10.1177/106002809402800505)
13. Bruniera FR, Ferreira FM, Saviolli LRM, Bacci MR, Feder D, da Luz Gonçalves Pedreira M, et al. The use of vancomycin with its therapeutic and adverse effects: a review. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2015;19(4):694–700. PMID: 25753888
14. Bergeron L, Boucher FD. Possible red-man syndrome associated with systemic absorption of oral vancomycin in a child with normal renal function. *Ann Pharmacother.* 1994;28(5):581–4.
<https://doi.org/10.1177/106002809402800505>
15. Baumgartner LJ, Brown L, Geier C. Hypersensitivity reaction following administration of low-dose oral vancomycin for the treatment of clostridium difficile in a patient with normal renal function. *J Pharm Pract.* 2017;30(6):650–2.
<https://doi.org/10.1177/0897190016668437>
16. Barron J, Lattes A, Marcus EL. Rash induced by enteral vancomycin therapy in an older patient in a long-term care ventilator unit: case report and review of the literature. *Allergy Asthma Clin Immunol.* 2018;14:73.
<https://doi.org/10.1186/s13223-018-0293-2>
17. Pettit NN, DePestel DD, Fohl AL, Eyler R, Carver PL. Risk factors for systemic vancomycin exposure following administration of oral vancomycin for the treatment of *Clostridium difficile* infection. *Pharmacotherapy.* 2015;35(2):119–26.
<https://doi.org/10.1002/phar.1538>
18. Wang X, Wang Y, Yao F, Chen S, Hou Y, Zheng Z, et al. Pharmacokinetics of linezolid dose adjustment for creatinine clearance in critically ill patients: a multicenter, prospective, open-label, observational study. *Drug Des Devel Ther.* 2021;15:2129–41.
<https://doi.org/10.2147/DDDT.S303497>
19. Sazdanovic P, Jankovic SM, Kostic M, Dimitrijevic A, Stefanovic S. Pharmacokinetics of linezolid in critically ill patients. *Expert Opin Drug Metab Toxicol.* 2016;12(6):595–600.
<https://doi.org/10.1517/17425255.2016.1170807>
20. Hashemian SMR, Farhadi T, Ganjparvar M. Linezolid: a review of its properties, function, and use in critical care. *Drug Des Devel Ther.* 2018;12:1759–67.
<https://doi.org/10.2147/DDDT.S164515>
21. Tsuji Y, Holford NHG, Kasai H, Ogami C, Heo YA, Higashi Y, et al. Population pharmacokinetics and pharmacodynamics of linezolid-induced thrombocytopenia in hospitalized patients. *Br J Clin Pharmacol.* 2017;83(8):1758–72.
<https://doi.org/10.1111/bcp.13262>
22. Bayram N, Düzgöl M, Kara A, Özdemir FM, Devrim İ. Linezolid-related adverse effects in clinical practice in children. *Arch Argent Pediatr.* 2017;115(5):470–5.
<https://doi.org/10.5546/aap.2017.eng.470>
23. Ших ЕВ, Морозова ТЕ, Дроздов ВН, Лазарева НБ, Шацкий ДА, Андрущишина ТБ и др. Антибактериальная терапия инфекционного эндокардита, вызванного *Enterococcus faecalis*. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии.* 2019;15(4):586–92.
Shikh EV, Morozova TE, Drozdov VN, Lazareva NB, Shatsky DA, Andrushchyshina TB, et al. Antimicrobial treatment of infective endocarditis, caused by *Enterococcus faecalis*. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology.* 2019;15(4):586–92 (In Russ.).
<https://doi.org/10.20996/1819-6446-2019-15-4-586-592>
24. Власова АВ, Смирнова ЕВ, Горев ВВ, Сычев ДА. Нежелательные реакции детей на антимикробные препараты: ограничения метода спонтанных сообщений и возможности метода глобальных триггеров лекарственно-индуцированных состояний. *Фарматека.* 2023;30(1–2):18–31.
Vlasova AV, Smirnova EV, Gorev VV, Sychev DA. Adverse reactions in children to antimicrobials: limitations of the spontaneous reporting method and the possibilities of the global trigger method for drug-induced conditions. *Farmateka.* 2023;30(1–2):18–31 (In Russ.).
<https://doi.org/10.18565/pharmateca.2023.1-2.18-31>
25. Ioannidou M, Apostolidou-Kiouti F, Haidich AB, Nio-pas I, Roilides E. Efficacy and safety of linezolid for the treatment of infections in children: a meta-analysis. *Eur J Pediatr.* 2014;173(9):1179–86.
<https://doi.org/10.1007/s00431-014-2307-5>
26. Kaplan SL, Deville JG, Yogev R, Morfin MR, Wu E, Adler S, Edge-Padbury B, Naberhuis-Stehouwer S, Bruss JB. Linezolid versus vancomycin for treatment of resistant Gram-positive infections in children. *Pediatr Infect Dis J.* 2003;22(8):677–86.
<https://doi.org/10.1097/01.inf.0000078160.29072.42>
27. Pletz MW, Burkhardt O, Welte T. Nosocomial methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) pneumonia: linezolid or vancomycin? Comparison of pharmacology and clinical efficacy. *Eur J Med Res.* 2010;15(12):507–13.
<https://doi.org/10.1186/2047-783x-15-12-507>

Вклад авторов. Все авторы подтверждают соответствие своего авторства критериям ICMJE. Наибольший вклад распределен следующим образом: *М.В. Журавлева* — концепция и дизайн работы, сбор и анализ данных литературы, интерпретация и критический пересмотр результатов исследования, содержания рукописи, ответственность за все аспекты работы; *Е.В. Кузнецова* — участие в разработке концепции работы, сбор и анализ данных литературы, информации карт-извещений, статистическая обработка данных, анализ и интерпретация результатов, написание текста рукописи; *Н.Г. Бердникова* — участие в разработке концепции работы, сбор и анализ данных литературы, анализ результатов; *А.Б. Прокофьев* — написание и редактирование текста рукописи, формулировка выводов, утверждение окончательного варианта рукописи для публикации; *Т.Р. Каменева* — концепция и дизайн исследования, редактирование текста рукописи; *Е.Ю. Демченкова* — критический пересмотр содержания рукописи, решение вопросов, связанных с целостностью всех частей статьи.

Соответствие принципам этики. Исследование проводилось в соответствии с этическими принципами медицинских исследований с участием человека, изложенными в Хельсинкской декларации. Исследование было одобрено локальным комитетом по этике ГБУ «Городская клиническая больница им. М.П. Кончаловского ДЗМ», протокол от 18.05.2022 № 02-05/2022.

Authors' contributions. All the authors confirm that they meet the ICMJE criteria for authorship. The most significant contributions were as follows. *Marina V. Zhuravleva* conceptualised and designed the study, collected and analysed the literature, interpreted the study results, critically reviewed the manuscript, and agreed to be accountable for the integrity of all parts of the work. *Elena V. Kuznetsova* participated in the development of the study concept, collected and analysed literature data and adverse drug reaction reporting forms, conducted statistical data processing, analysed the results, and drafted the manuscript. *Nadezhda G. Berdnikova* participated in the development of the study concept, collected and analysed literature data, and analysed the results. *Alexey B. Prokofiev* drafted and edited the manuscript, formulated the conclusions, approved the final version of the manuscript for publication. *Tatiana R. Kameneva* developed the study concept and design and edited the manuscript. *Elena Yu. Demchenkova* critically reviewed the manuscript and solved questions related to the integrity of the work.

Ethics approval. The study was conducted in accordance with the ethical principles of medical research involving humans, as set out in the Declaration of Helsinki. The study was approved by the local ethics committee at M.P. Konchalovsky City Clinical Hospital (Protocol No. 02-05/2022 of 18 May 2022).

ОБ АВТОРАХ / AUTHORS

Журавлева Марина Владимировна, д-р мед. наук, профессор

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9198-8661>
zhuravleva@expmed.ru

Кузнецова Елена Викторовна

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1262-4430>
kuznetsovaEV11@zdrav.mos.ru

Бердникова Надежда Георгиевна, канд. мед. наук

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2036-7403>
berdnad@mail.ru

Прокофьев Алексей Борисович, д-р мед. наук, профессор

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7024-5546>
prokofiev@expmed.ru

Каменева Татьяна Рудольфовна, канд. мед. наук, доцент

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3957-5015>
tkamenek@mail.ru

Демченкова Елена Юрьевна, канд. фарм. наук

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1972-4386>
demchenkova@expmed.ru

Marina V. Zhuravleva, Dr. Sci. (Med.), Professor

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9198-8661>
zhuravleva@expmed.ru

Elena V. Kuznetsova

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1262-4430>
kuznetsovaEV11@zdrav.mos.ru

Nadezhda G. Berdnikova, Cand. Sci. (Med.)

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2036-7403>
berdnad@mail.ru

Alexey B. Prokofiev, Dr. Sci. (Med.), Professor

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7024-5546>
prokofiev@expmed.ru

Tatiana R. Kameneva, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3957-5015>
tkamenek@mail.ru

Elena Yu. Demchenkova, Cand. Sci. (Pharm.)

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1972-4386>
demchenkova@expmed.ru

Поступила 21.09.2022

После доработки 11.08.2023

Принята к публикации 30.08.2023

Online first 02.10.2023

Received 21 September 2022

Revised 11 August 2023

Accepted 30 August 2023

Online first 2 October 2023

УДК 615.065:615.22:615.015.44

<https://doi.org/10.30895/2312-7821-2023-366>

Обзорная статья | Review



Терапия ингибиторами PCSK9 как альтернатива при непереносимости статинов

К.О. Шнайдер¹, М.Л. Максимов^{1,2,3,✉}, В.А. Баранова¹, А.А. Некипелова⁴

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

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

³ Казанская государственная медицинская академия — филиал федерального государственного бюджетного образовательного учреждения дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации, ул. Бутлерова, д. 36, Казань, 420012, Республика Татарстан

⁴ 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

✉ Контактное лицо: Максимов Максим Леонидович maksim_maksimov@mail.ru

РЕЗЮМЕ

Актуальность. Основной причиной сердечно-сосудистых патологий является атеросклероз, развивающийся на фоне расстройств липидного обмена, в частности накопления холестерина липопротеидов низкой плотности. Основными препаратами с наибольшей доказательной базой в комплексной терапии дислипидемий являются статины, однако их использование ограничивается непереносимостью у определенной части пациентов. Как альтернатива терапии статинами могут использоваться ингибиторы пропротеиновой конвертазы субтилизин/кексин типа 9 (PCSK9).

Цель. Анализ возможности применения ингибиторов PCSK9 у пациентов с непереносимостью статинов.

Обсуждение. Проведенный анализ данных литературы показал, что наиболее частыми проявлениями непереносимости статинов являются мышечные симптомы. Основные механизмы развития статин-ассоциированных осложнений опосредованы ингибированием ГМГ-КоА-редуктазы, а также влиянием препаратов на клеточные и субклеточные процессы, на скелетные мышцы и генетическими особенностями пациентов. Ингибиторы PCSK9 имеют принципиально иной механизм действия — связывают и инактивируют белок PCSK9, что приводит к снижению в крови уровня холестерина липопротеидов низкой плотности. Для препаратов этой группы выявлено небольшое количество нежелательных реакций, наиболее важной из которых является иммуногенность. Однако даже в случае наличия у пациентов антител к ингибитору PCSK9 эффективность препарата относительно снижения уровня липопротеидов низкой плотности остается высокой.

Выводы. Применение ингибиторов PCSK9, таким образом, является эффективной, хорошо переносимой и относительно безопасной терапевтической стратегией в лечении гиперлипидемий у пациентов с непереносимостью статинов.

© К.О. Шнайдер, М.Л. Максимов, В.А. Баранова, А.А. Некипелова, 2023

Ключевые слова: дислипидемия; гиперлипидемия; атеросклероз; ингибитор PCSK9; статины; липопротеиды низкой плотности; холестерин; непереносимость статинов

Для цитирования: Шнайдер К.О., Максимов М.Л., Баранова В.А., Некипелова А.А. Терапия ингибиторами PCSK9 как альтернатива при непереносимости статинов. *Безопасность и риск фармакотерапии*. 2023;11(4):442–449. <https://doi.org/10.30895/2312-7821-2023-366>

Финансирование. Работа выполнена без спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. М.Л. Максимов — член редколлегии журнала «Безопасность и риск фармакотерапии» с 2016 г. Остальные авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

PCSK9 Inhibitor Therapy as an Alternative for Statin Intolerance

Ksenia O. Shnaider¹, Maxim L. Maximov^{1,2,3,✉}, Valeria A. Baranova¹, Alyona A. Nekipelova⁴

¹ N.I. Pirogov Russian National Research Medical University,
1 Ostrovityanov St., Moscow 117997, Russian Federation

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

³ Kazan State Medical Academy, Branch Campus of the Russian Medical Academy
of Continuous Professional Education,
36 Butlerov St., Kazan 420012, Republic of Tatarstan

⁴ Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products,
8/2 Petrovsky Blvd, Moscow 127051, Russian Federation

✉ Corresponding author: Maxim L. Maximov maksim_maksimov@mail.ru

ABSTRACT

Scientific relevance. The main cause of cardiovascular pathologies is atherosclerosis, which is secondary to lipid metabolism disorders, in particular, the accumulation of low-density lipoprotein (LDL) cholesterol. Dyslipidaemia treatment with the largest evidence base predominantly includes statins in combination therapy, but their use is limited by intolerance in some patients. Alternatively, the treatment may include proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 (PCSK9) inhibitors.

Aim. The study aimed to analyse the applicability of PCSK9 inhibitors in patients with statin intolerance.

Discussion. According to the literature analysis, the most common presentation of statin intolerance is statin-associated muscle symptoms. The pathogenesis of statin-associated adverse events is mainly mediated by HMG-CoA reductase inhibition, treatment effects on cellular and subcellular processes and skeletal muscles, and patients' genetic makeup. The mechanism of action of PCSK9 inhibitors is entirely different and involves binding and inactivation of the PCSK9 protein, which lowers blood LDL cholesterol levels. PCSK9 inhibitors have been associated with some adverse drug reactions, most notably immunogenicity; however, PCSK9 inhibitors effectively reduce LDL levels even if patients develop antibodies.

Conclusions. Therefore, PCSK9 inhibitors are a safe, well-tolerated, and effective therapeutic strategy for hyperlipidaemia in patients with statin intolerance.

Keywords: dyslipidaemia; hyperlipidaemia; atherosclerosis; PCSK9 inhibitor; statins; low density lipoproteins; LDL; cholesterol; statin intolerance

For citation: Shnaider K.O., Maximov M.L., Baranova V.A., Nekipelova A.A. PCSK9 inhibitor therapy as an alternative for statin intolerance. *Safety and Risk of Pharmacotherapy*. 2023;11(4):442–449. <https://doi.org/10.30895/2312-7821-2023-366>

Funding. The study was performed without external funding.

Disclosure. Maxim L. Maximov has been a member of the Editorial Board of *Safety and Risk of Pharmacotherapy* since 2016. The other authors declare having no conflict of interest requiring disclosure in this article.

Введение

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) являются мировыми лидерами среди причин заболеваемости и смертности [1]. Согласно информации, представленной на сайте Росстата, в 2021 г. от болезней системы кровообращения в России умерло 933 986 человек, что составляет 58,1% летальных исходов от всех указанных причин¹.

Основной причиной возникновения ССЗ является атеросклероз. Большинство случаев развития патологии сердца и сосудов можно предотвратить, модифицируя факторы риска возникновения ССЗ и контролируя уже существующие состояния, включая высокий уровень холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС-ЛПНП). Основной терапевтической целью для уменьшения вероятности формирования атеросклеротических бляшек является снижение уровня ХС-ЛПНП, их целевые уровни для разных категорий пациентов представлены в клинических рекомендациях Российского кардиологического общества (РКО)². Для пациентов с очень высоким риском развития ССЗ рекомендовано достижение целевого уровня ХС-ЛПНП <1,4 ммоль/л и снижение ХС-ЛПНП по меньшей мере на 50% от исходного уровня через 8±4 нед. терапии как для первичной, так и для вторичной профилактики сердечно-сосудистых осложнений. Для пациентов с подтвержденным ССЗ, перенесших повторное сосудистое событие в течение 2 лет (в любом сосудистом бассейне), несмотря на прием максимально переносимой дозы ингибитора гидроксиметилглутарил-кофермента А (ГМГ-КоА) редуктазы (статины), рекомендован целевой уровень ХС-ЛПНП <1,0 ммоль/л. Для пациентов с высоким риском рекомендован целевой уровень ХС-ЛПНП <1,8 ммоль/л и его снижение по меньшей мере на 50% от исходного, для пациентов с умеренным риском – целевой уровень ХС-ЛПНП <2,6 ммоль/л для первичной профилактики ССЗ, с низким риском – целевой уровень ХС-ЛПНП <3,0 ммоль/л.

Основной и наиболее изученной группой препаратов, применяемых при липидных нарушениях, являются статины. Аторвастатин и розувастатин – наиболее эффективные и распространенные в терапевтической практике препараты – при применении в максимальных дозах вызывают регрессию атеросклеротических поражений в коронарных сосудах [2, 3].

Однако, несмотря на общеизвестный, доказанный результатами различных клинических исследований и длительным периодом применения в клинической практике положительный эффект применения статинов, у некоторых пациентов (5–30%) возникает непереносимость лекарственных препаратов данной группы, проявляющаяся, как правило, нарушениями со стороны мышечной системы – статин-ассоциированными мышечными симптомами (САСМ). Это снижает приверженность к приему статинов и в конечном итоге приводит к более высокому риску неблагоприятного исхода ССЗ у данной группы пациентов [4].

Альтернативой статинам могут стать гиполлипидемические препараты нового класса – ингибиторы пропротеиновой конвертазы субтилизин/кексин типа 9 (proprotein convertase subtilisin/kexin 9, PCSK9) [5].

Цель работы – анализ возможности применения ингибиторов PCSK9 у пациентов с непереносимостью статинов.

Непереносимость статинов

Непереносимость статинов, согласно определению Национальной липидной ассоциации (National Lipid Association, NLA), – один или несколько побочных эффектов, связанных с приемом лекарственных препаратов группы статинов, которые проходят или улучшаются при снижении дозы или прекращении лечения. Выделяют полную непереносимость любой дозы статина и частичную непереносимость, связанную с неспособностью переносить дозу, необходимую для достижения терапевтической цели пациента [4].

Наиболее частыми проявлениями непереносимости статинов являются такие мышечные симптомы, как болезненность, ломота, судороги, усталость и/или слабость, которые не сопровождаются повышением уровня креатинкиназы в сыворотке крови. С частотой 1:10000 встречается миопатия – мышечная боль или слабость с повышением уровня креатинкиназы >10 раз выше верхней границы нормы. Наиболее редким симптомом непереносимости статинов является рабдомиолиз, частота выявления которого около 1:100000. Другими признаками непереносимости могут быть повышение уровня трансаминаз, глюкозы, в редких случаях – спутанность сознания и потеря памяти [4].

¹ <https://rosstat.gov.ru/folder/12781>

² Нарушения липидного обмена. Клинические рекомендации. Министерство здравоохранения Российской Федерации; 2023. https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/752_1

Механизм развития непереносимости статинов

В источниках литературы упоминается о ряде патофизиологических гипотез для объяснения нервно-мышечной токсичности, которая вызывается терапией статинами, но ни по одной из них не было представлено однозначных доказательств, что данная группа препаратов является основной причиной САМС. Механизмы САМС могут быть опосредованы ингибированием статинами ГМГ-КоА-редуктазы, влиянием на клеточные и субклеточные процессы, генетическими факторами и действием на скелетные мышцы. Статины могут изменить стабильность, текучесть мембран мышечных клеток, а также передачу сигналов и активность белков, воздействовать на функцию митохондрий и снижать содержание холестерина в клеточных мембранах. Ниже представлены наиболее вероятные механизмы развития САМС.

Генная регуляция и полиморфизмы. Генетические полиморфизмы, участвующие в регуляции метаболизма и фармакокинетики статинов, могут играть роль в патогенезе САМС, что объясняет индивидуальные различия в переносимости статинов. Гомозиготные мутации, вызывающие пониженный метаболизм статинов, теоретически могут приводить к их более высоким уровням в плазме крови и, следовательно, к более высокому риску развития нежелательных реакций. Генетические полиморфизмы изоферментов цитохрома P450 могут влиять на тяжесть мышечной токсичности статинов и, следовательно, на клинические проявления, но эта связь остается неопределенной [6–8]. Другой возможный механизм обусловлен АТФ-связывающими транспортными белками ABC (ATP-binding cassette transporters, ABC), в частности, транспортерами семейства ABCB, которые участвуют в переносе статинов из гепатоцитов. Эти транспортные системы ограничивают доступ статинов в ткани и способствуют гепатобилиарному клиренсу [9]. Возможно, вариации генов ABC могут изменять как фармакокинетические, так и фармакодинамические свойства статинов [10, 11].

Путь ГМГ-КоА-редуктазы. Мевалонатный путь является важным метаболическим путем, который играет ключевую роль во многих клеточных процессах посредством синтеза стерина и нестероидных изопреноидов. Опосредованные эффекты ингибирования статинами ГМГ-КоА-редуктазы нарушают путь мевалоната. Отрицательные эффекты действия статинов на мышцы могут быть связаны

с ингибированием путей биосинтеза, отличных от синтеза холестерина. Нарушение этих путей может изменить энергетический обмен за счет снижения бета-окисления жирных кислот и увеличения уровня внутриклеточных липидов, определяя образование заполненных липидами вакуолей и атрофию волокон. Мевалонат, который является продуктом ГМГ-КоА-редуктазы, участвует в производстве холестерина, белков, кофакторов и сигнальных молекул. Ингибирование ГМГ-КоА-редуктазы, вызванное терапией статинами, приводит к снижению образования нескольких промежуточных соединений, таких как долихолы, пренилированные белки, белки цепи переноса электронов и убихинон/коэнзим Q10, который участвует в окислительном фосфорилировании [12].

Пренилирование белка и коэнзим Q10. С САМС также было связано снижение пренилирования белка, коэнзима Q10 и холестерина. Коэнзим Q10 играет важную роль в энергетическом метаболизме митохондрий и стабилизации мембран мышечных клеток в качестве кофактора, участвующего в митохондриальной дыхательной цепи [13, 14]. Показано, что статины снижают уровень коэнзима Q10 в плазме крови и в тканях скелетных мышц человека и грызунов [15, 16]. Дефицит коэнзима Q10, вероятно, не связан с типом статинов, интенсивностью или продолжительностью терапии. Статины могут нарушать функцию митохондрий, вызывая нарушение мышечной деятельности, что приводит к повреждению мышц. Структурные аномалии были обнаружены в биоптатах мышц у пациентов, получавших статины, даже когда у них не было никаких симптомов мышечного повреждения [17]. Дефицит коэнзима Q10, по-видимому, влияет непосредственно на электрон-транспортную цепь, передачу сигналов кальция через митохондриальную деполяризацию и высвобождение кальция саркоплазматическим ретикуломом, что приводит к активации каспаз и индукции апоптоза [18].

Таким образом, возникает необходимость в поиске альтернативной терапии ССЗ. Перспективной группой препаратов, имеющих иной механизм гипогликемического действия, являются ингибиторы PCSK9.

Механизм действия и клиническое применение ингибиторов PCSK9

Количество рецепторов ХС-ЛПНП, локализованных на поверхности гепатоцитов, определяет степень поглощения ХС-ЛПНП из плазмы крови. Основным регулятором доступности этих

рецепторов в печени является белок PCSK9, который был открыт в 2003 г. [19]. Продуцировать и секретировать белок PCSK9 могут клетки различных тканей, например кишечника, мозга, почек, поджелудочной железы, но основным источником этого белка являются гепатоциты [20, 21]. Уровень PCSK9 зависит как от циркадных ритмов, так и от других факторов: пола, возраста, индекса массы тела, артериального давления, уровня общего холестерина и триглицеридов [22].

Циркулирующий во внеклеточном пространстве в виде неактивной формы PCSK9 связывается с рецептором ХС-ЛПНП, который присоединяет циркулирующую молекулу ХС-ЛПНП, и весь комплекс последовательно подвергается эндцитозу и дальнейшему лизису в гепатоците [23]. Таким образом, белок PCSK9 снижает плотность рецепторов ХС-ЛПНП на поверхности гепатоцита, что вызывает повышение уровня ХС-ЛПНП в сыворотке крови.

Помимо основного выявленного механизма воздействия на рецепторы ХС-ЛПНП, белок PCSK9 способствует возникновению и прогрессированию атеросклероза, в частности, влияя на функцию эндотелиальных и гладкомышечных клеток. Выявлено, что PCSK9 также способен вызывать секрецию провоспалительных цитокинов (интерлейкинов ИЛ-1, ИЛ-6, фактора некроза опухоли-альфа), что позволяет ему участвовать в цитокиновой регуляции развития воспаления [24].

Благодаря тому, что был установлен и описан механизм действия молекулы PCSK9, дальнейшей стратегической задачей стал поиск возможности ее блокирования [25]. На настоящий момент перспективным является использование моноклональных антител, которые связывают и инактивируют PCSK9. Управлением по контролю за качеством продуктов питания и лекарственных средств (Food and Drug Administration, FDA) и Европейским агентством по лекарственным средствам (European Medicines Agency, EMA) полностью человеческие моноклональные антитела эволокумаб и алирокумаб были одобрены в 2015 г. В Российской Федерации эволокумаб был зарегистрирован в 2016 г., алирокумаб — в 2017 г.³

Ингибиторы PCSK9 эффективны для снижения уровня ХС-ЛПНП у различных групп пациентов, в том числе имеющих высокий, очень высокий и экстремальный риск развития ССЗ. По данным клинических исследований эти препараты снижают уровень ЛПНП на 42–66%

в зависимости от используемой дозы (70–140 мг) [25], сохраняют эффективность длительное время, характеризуются хорошим профилем безопасности и, что не менее важно, способствуют снижению частоты и осложнений ССЗ, регрессии атеросклеротических бляшек [26].

Согласно данным исследования S.E. Nissen et al. [26], причиной перехода с терапии статинами на терапию ингибиторами PCSK9 в 28,6% случаев являлась миалгия, в 11,1% — миопатия. Результаты рандомизированного двойного слепого плацебо-контролируемого исследования II фазы MENDEL-2, в котором оценивалась возможность отмены препарата группы статинов, в том числе в связи с возникновением миалгии и общей слабости, показали, что в группе плацебо прекратили терапию в связи с развитием данных нежелательных реакций 3,9% участников, в группе эзетимиба — 3,2%, в группе эволокумаба — 2,3% [27].

По данным исследования D.J. Blom et al. [28], в котором приняли участие 900 пациентов с гиперлипидемией, получавших терапию эволокумабом, только у 1,2% участников было отмечено повышение уровня креатинфосфокиназы в ≥ 5 раз, что характерно для начальных деструктивных процессов в мышечной ткани, а признаки миалгии зарегистрированы у 4% пациентов. Количество случаев развития нежелательных реакций у пациентов в группе терапии при этом было сопоставимо с таковым для пациентов из группы плацебо.

По результатам многоцентрового рандомизированного двойного слепого плацебо-контролируемого исследования ODYSSEY OUTCOMES с участием 18 924 пациентов, перенесших острый коронарный синдром от 1 до 12 мес. назад, имевших уровень ХС-ЛПНП не менее 70 мг/дл (1,8 ммоль/л), уровень ХС-ЛПНП не менее 100 мг/дл (2,6 ммоль/л) или уровень аполипопротеина В не менее 80 мг/дл, и получавших терапию статинами в режиме высокой интенсивности или в максимально переносимой дозе, риск повторных ишемических сердечно-сосудистых событий был ниже у пациентов, получавших алирокумаб, чем у тех, кто получал плацебо. Абсолютная польза алирокумаба в отношении комбинированной первичной конечной точки была выше среди пациентов с исходным уровнем ХС-ЛПНП ≥ 100 мг/дл, чем среди пациентов с более низким исходным уровнем. Частота нежелательных явлений была одинаковой в двух группах, за исключением местных реакций

³ <https://grls.rosminzdrav.ru/>

в месте инъекции (3,8% в группе алирокумаба против 2,1% в группе плацебо) [29].

В исследовании ODYSSEY CHOICE I оценивали эффективность и безопасность схемы лечения алирокумабом в дозе 300 мг каждые 4 нед. (Q4W) пациентов с гиперхолестеринемией, получавших максимально переносимые статины или не получавших статины. В исследование были включены 803 пациента (547 получали статины, 256 — не получали). Уровень ХС-ЛПНП снижался на 60,5–71,9% в течение 20–24 нед. у пациентов, которым вводили препарат в дозировке 300 мг каждые 4 нед., и на 57,2–63,0% у пациентов, которым была проведена коррекция дозы от 300 мг каждые 4 нед. до 150 мг каждые 2 нед. Пациенты, получавшие статины, имели более высокий сердечно-сосудистый риск, а также более высокий уровень свободного PCSK9 и более низкие концентрации алирокумаба в сыворотке крови по сравнению с таковыми у пациентов, не получавших статины, что свидетельствует об увеличении целевого клиренса данного моноклонального антитела. Независимо от статинового статуса наиболее частыми нежелательными явлениями у пациентов на фоне применения алирокумаба были реакции в месте инъекции и головная боль [30].

Следует отметить эффект снижения уровня липопротеина (а) при приеме ингибиторов PCSK9. Статины не только не снижают уровень липопротеина (а), который является фактором риска развития ССЗ, но могут незначительно повышать его [25, 31].

Для ингибиторов PCSK9 характерно небольшое количество нежелательных реакций. Самой частой (не более чем в 1 из 10 случаев) является легкая или умеренная реакция в месте инъекции (болезненность, гиперемия, кожный зуд, крапивница, отек, монетовидная экзема), реже (не более чем у 10% пациентов) наблюдаются назофарингит, инфекции верхних дыхательных путей, тошнота, артралгия, кожная сыпь, мышечные боли⁴.

Основной проблемой, возникающей при использовании моноклональных антител, является их иммуногенность. В клинических испытаниях эволокумаба и алирокумаба наблюдались очень низкие показатели иммуногенности. В исследовании с участием 4747 пациентов [32] антитела к алирокумабу наблюдались у 155 из 3039 пациентов (5,1%) в группе алирокумаба и 17 из 1708 (1,0%) в группе плацебо. Однако даже у тех пациентов, у которых сформировались устойчивые антитела к алирокумабу, имелись существенные и устойчивые признаки снижения уровня ХС-ЛПНП.

Таким образом, применение ингибиторов PCSK9 является перспективным для пациентов с непереносимостью статинов.

Заключение

Для липидоснижающей терапии наиболее часто используют статины — лекарственные препараты, эффективность которых подтверждена на сегодняшний день значительной доказательной базой. Тем не менее существует проблема возникновения непереносимости лекарственных препаратов данной группы, что снижает приверженность пациентов к статиновой терапии. Учитывая значительный уровень заболеваемости и смертности от ССЗ в мире, существует необходимость в альтернативных вариантах терапии для снижения уровня ХС-ЛПНП у пациентов.

Проведенный анализ данных литературы показал, что ингибиторы PCSK9 могут использоваться как альтернатива терапии статинами для пациентов с САМС. Применение ингибиторов PCSK9 является, как правило, относительно безопасной, хорошо переносимой и эффективной терапевтической стратегией с установленной ролью в лечении гиперлипидемий, однако необходимо принимать во внимание отсутствие достаточного количества данных о долгосрочной безопасности лекарственных препаратов этой группы.

Литература / References

1. GBD 2013 Mortality and Causes of Death Collaborators. Global, regional, and national age-sex specific all-cause and cause-specific mortality for 240 causes of death, 1990–2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet*. 2015;385(9963):117–71. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(14\)61682-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(14)61682-2)
2. Nissen SE, Nicholls SJ, Sipahi I, Libby P, Raichlen JS, Ballantyne CM, et al. Effect of very high-intensity statin therapy on regression of coronary atherosclerosis: the ASTEROID trial. *JAMA*. 2006;295(13):1556–65. <https://doi.org/10.1001/jama.295.13.jpc60002>
3. Nicholls SJ, Ballantyne CM, Barter PJ, Chapman MJ,

⁴ <https://grls.rosminzdrav.ru/>

- Erbel RM, Libby P, et al. Effect of two intensive statin regimens on progression of coronary disease. *N Engl J Med*. 2011;365(22):2078–87.
<https://doi.org/10.1056/NEJMoa1110874>
4. Serban MC, Colantonio LD, Manthripragada AD, Monda KL, Bittner VA, Banach M, et al. Statin intolerance and risk of coronary heart events and all-cause mortality following myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol*. 2017;69(11):1386–95.
<https://doi.org/10.1016/j.jacc.2016.12.036>
5. Koren MJ, Sabatine MS, Giugliano RP, Langslet G, Wiviott SD, Kassahun H, et al. Long-term low-density lipoprotein cholesterol-lowering efficacy, persistence, and safety of evolocumab in treatment of hypercholesterolemia: results up to 4 years from the open-label OSLER-1 extension study. *JAMA Cardiol*. 2017;2(6):598–607.
<https://doi.org/10.1001/jamacardio.2017.0747>
6. Cheeley MK, Saseen JJ, Agarwala A, Ravilla S, Cifone N, Jacobson TA, et al. NLA scientific statement on statin intolerance: a new definition and key considerations for ASCVD risk reduction in the statin intolerant patient. *J Clin Lipidol*. 2022;16(4):361–75.
<https://doi.org/10.1016/j.jacl.2022.05.068>
7. Dobkin BH. Underappreciated statin-induced myopathic weakness causes disability. *Neurorehabil Neural Repair*. 2005;19(3):259–63.
<https://doi.org/10.1177/1545968305277167>
8. Wilke RA, Moore JH, Burmester JK. Relative impact of CYP3A genotype and concomitant medication on the severity of atorvastatin-induced muscle damage. *Pharmacogenet Genomics*. 2005;15(6):415–21.
<https://doi.org/10.1097/01213011-200506000-00007>
9. Reiner Z. Resistance and intolerance to statins. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2014;24(10):1057–66.
<https://doi.org/10.1016/j.numecd.2014.05.009>
10. Sirtori CR, Mombelli G, Triolo M, Laaksonen R. Clinical response to statins: mechanism(s) of variable activity and adverse effects. *Ann Med*. 2012;44(5):419–32.
<https://doi.org/10.3109/07853890.2011.582135>
11. Duman I. Role of pharmacogenetics on response to statins: a genotype-based approach to statin therapy outcome. *J Cardiol Ther*. 2014;1(6):111–20.
12. Guijarro C, Blanco-Colio LM, Ortego M, Alonso C, Ortiz A, Plaza JJ, et al. 3-Hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase and isoprenylation inhibitors induce apoptosis of vascular smooth muscle cells in culture. *Circ Res*. 1998;83(5):490–500.
<https://doi.org/10.1161/01.res.83.5.490>
13. Eriksson EK, Agmo Hernández V, Edwards K. Effect of ubiquinone-10 on the stability of biomimetic membranes of relevance for the inner mitochondrial membrane. *Biochim Biophys Acta Biomembr*. 2018;1860(5):1205–15.
<https://doi.org/10.1016/j.bbmem.2018.02.015>
14. Xu Z, Huo J, Ding X, Yang M, Li L, Dai J, et al. Coenzyme Q10 improves lipid metabolism and ameliorates obesity by regulating CaMKII-mediated PDE4 inhibition. *Sci Rep*. 2017;7(1):8253.
<https://doi.org/10.1038/s41598-017-08899-7>
15. Qu H, Guo M, Chai H, Wang WT, Gao ZY, Shi DZ. Effects of coenzyme Q10 on statin-induced myopathy: an updated meta-analysis of randomized controlled trials. *J Am Heart Assoc*. 2018;7(19):e009835.
<https://doi.org/10.1161/JAHA.118.009835>
16. Vladutiu GD, Simmons Z, Isackson PJ, Tarnopolsky M, Peltier WL, Barboi AC, et al. Genetic risk factors associated with lipid-lowering drug-induced myopathies. *Muscle Nerve*. 2006;34(2):153–62.
<https://doi.org/10.1002/mus.20567>
17. Mohaupt MG, Karas RH, Babiychuk EB, Sanchez-Freire V, Monastyrskaya K, Iyer L, et al. Association between statin-associated myopathy and skeletal muscle damage. *CMAJ*. 2009;181(1–2):E11–8.
<https://doi.org/10.1503/cmaj.081785>
18. Vinci P, Panizon E, Tosoni LM, Cerrato C, Pellicori F, Mearelli F, et al. Statin-associated myopathy: emphasis on mechanisms and targeted therapy. *Int J Mol Sci*. 2021;22(21):11687.
<https://doi.org/10.3390/ijms222111687>
19. Seidah NG, Benjannet S, Wickham L, Marcinkiewicz J, Jasmin SB, Stifani S, et al. The secretory proprotein convertase neural apoptosis-regulated convertase 1 (NARC-1): liver regeneration and neuronal differentiation. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2003;100(3):928–33.
<https://doi.org/10.1073/pnas.0335507100>
20. Leblond F, Seidah NG, Précourt LP, Delvin E, Dominguez M, Levy E. Regulation of the proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 in intestinal epithelial cells. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2009;296(4):G805–15.
<https://doi.org/10.1152/ajpgi.90424.2008>
21. Langhi C, Le May C, Gmyr V, Vandewalle B, Kerr-Conte J, Krempf M, et al. PCSK9 is expressed in pancreatic delta cells and does not alter insulin secretion. *Biochem Biophys Res Commun*. 2009;390(4):1288–93.
<https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2009.10.138>
22. Малеяревская ОВ, Намитокоев АМ, Кручинова СВ, Космачева ЕД. Ингибиторы PCSK9: роль в снижении сердечно-сосудистой заболеваемости. *Южно-Российский журнал терапевтической практики*. 2022;3(2):32–40.
Malyarevskaya OV, Namitokov AM, Kruchinova SV, Kosmacheva ED. PCSK9 inhibitors: role in reducing cardiovascular morbidity. *South Russian Journal of Therapeutic Practice*. 2022;3(2):32–40 (In Russ.)
<https://doi.org/10.21886/2712-8156-2022-3-2-32-40>
23. Lagace TA. PCSK9 and LDLR degradation: regulatory mechanisms in circulation and in cells. *Curr Opin Lipidol*. 2014;25(5):387–93.
<https://doi.org/10.1097/MOL.0000000000000114>
24. Liberale L, Montecucco F, Camici GG, Dallegri F, Vecchie A, Carbone F, Bonaventura A. Treatment with proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 (PCSK9) inhibitors to reduce cardiovascular inflammation and outcomes. *Curr Med Chem*. 2017;24(14):1403–16.
<https://doi.org/10.2174/0929867324666170303123734>
25. Davidson MH. PCSK9 antibodies: a dividend of the genomics revolution. *Nat Rev Cardiol*. 2013;10(11):618–9.
<https://doi.org/10.1038/nrcardio.2013.139>
26. Nissen SE, Stroes E, Dent-Acosta RE, Rosenson RS, Lehman SJ, Sattar N, et al. Efficacy and tolerability

- of evolocumab vs ezetimibe in patients with muscle-related statin intolerance: the GAUSS-3 randomized clinical trial. *JAMA*. 2016;315(15):1580–90.
<https://doi.org/10.1001/jama.2016.3608>
27. Koren MJ, Scott R, Kim JB, Knusel B, Liu T, Lei L, et al. Efficacy, safety, and tolerability of a monoclonal antibody to proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 as monotherapy in patients with hypercholesterolaemia (MENDEL): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2 study. *Lancet*. 2012;380(9858):1995–2006.
[https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(12\)61771-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(12)61771-1)
28. Blom DJ, Hala T, Bolognese M, Lillestol MJ, Toth PD, Burgess L, et al. A 52-week placebo-controlled trial of evolocumab in hyperlipidemia. *N Engl J Med*. 2014;370(19):1809–19.
<https://doi.org/10.1056/NEJMoa1316222>
29. Schwartz GG, Steg PG, Szarek M, Bhatt DL, Bitner VA, Diaz R, et al. Alirocumab and cardiovascular outcomes after acute coronary syndrome. *N Engl J Med*. 2018;379(22):2097–107.
<https://doi.org/10.1056/NEJMoa1801174>
30. Roth EM, Kastelein JJP, Cannon CP, Farnier M, McKenney JM, DiCioccio AT, et al. Pharmacodynamic relationship between PCSK9, alirocumab, and LDL-C lowering in the ODYSSEY CHOICE I trial. *J Clin Lipidol*. 2020;14(5):707–19.
<https://doi.org/10.1016/j.jacl.2020.07.009>
31. Raal FJ, Giugliano RP, Sabatine MS, Koren MJ, Blom D, Seidah NG, et al. PCSK9 inhibition-mediated reduction in Lp(a) with evolocumab: an analysis of 10 clinical trials and the LDL receptor's role. *J Lipid Res*. 2016;57(6):1086–96.
<https://doi.org/10.1194/jlr.P065334>
32. Basiak M, Kosowski M, Cyrnek M, Bućdak Ł, Maligłowska M, Machnik G, Okopień B. Pleiotropic effects of PCSK-9 inhibitors. *Int J Mol Sci*. 2021;22(6):3144.
<https://doi.org/10.3390/ijms22063144>

Вклад авторов. Все авторы подтверждают соответствие своего авторства критериям ICMJE. Наибольший вклад распределен следующим образом: *К.О. Шнайдер* и *В.А. Баранова* — написание отдельных разделов рукописи, формулировка выводов, редактирование текста рукописи; *М.Л. Максимов* — идея, планирование, написание и редактирование текста рукописи, утверждение окончательной версии рукописи для публикации; *А.А. Некипелова* — написание отдельных разделов, редактирование текста рукописи.

Authors' contributions. All the authors confirm that they meet the ICMJE criteria for authorship. The most significant contributions were as follows. *Ksenia O. Shnaider* and *Valeria A. Baranova* drafted individual sections of the manuscript, formulated the conclusions, and edited the manuscript. *Maxim L. Maximov* elaborated the study idea, planned the study, drafted and edited the manuscript, and approved the final version of the manuscript for publication. *Alyona A. Nekipelova* drafted individual sections and edited the manuscript.

ОБ АВТОРАХ / AUTHORS

Шнайдер Ксения Олеговна

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0630-4238>
ks.shnaider@mail.ru

Максимов Максим Леонидович, д-р мед. наук, профессор

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8979-8084>
maksim_maksimov@mail.ru

Баранова Валерия Алексеевна

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4675-9034>
baranova2002@yandex.ru

Некипелова Алена Александровна

ORCID: <https://orcid.org/0009-0008-0620-238X>
nekipelovaaa@expmed.ru

Ksenia O. Shnaider

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0630-4238>
ks.shnaider@mail.ru

Maxim L. Maximov, Dr. Sci. (Med.), Professor

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8979-8084>
maksim_maksimov@mail.ru

Valeria A. Baranova

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4675-9034>
baranova2002@yandex.ru

Alyona A. Nekipelova

ORCID: <https://orcid.org/0009-0008-0620-238X>
nekipelovaaa@expmed.ru

Поступила 07.04.2023

После доработки 26.06.2023

Принята к публикации 30.08.2023

Online first 29.09.2023

Received 7 April 2023

Revised 26 June 2023

Accepted 30 August 2023

Online first 29 September 2023

УДК 615.065:615.21:615.015.4

<https://doi.org/10.30895/2312-7821-2023-386>

Обзорная статья | Review



Фармакогенетически-информированная фармакометабономика как инновационный подход к оценке безопасности и риска фармакотерапии препаратами вальпроевой кислоты

Н.А. Шнайдер^{1,2,✉}, В.В. Гречкина¹, В.В. Архипов³, Р.Ф. Насырова¹

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

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

³ 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

✉ Контактное лицо: Шнайдер Наталья Алексеевна naschnaider@yandex.ru

РЕЗЮМЕ

Актуальность. Вальпроевая кислота (ВК) — психотропное лекарственное средство, применение которого может сопровождаться развитием серьезных нежелательных реакций (НР). На безопасность вальпроатов могут существенно влиять фармакогенетика и фармакометабономика. При этом единые подходы к прогнозированию рисков, профилактике и коррекции ВК-индуцированных НР отсутствуют.

Цель. Систематизировать результаты отечественных и зарубежных исследований токсических метаболитов ВК и разработать новый персонализированный подход к оценке безопасности и рисков при фармакотерапии вальпроатами в реальной клинической практике.

Обсуждение. Проведен анализ данных отечественных и зарубежных публикаций, отражающих результаты доклинических и клинических исследований роли токсических метаболитов ВК, поступивших в базы данных eLibrary, PubMed®, Scopus, Google Scholar в период 2012–2022 гг. Критериями включения статей в исследование являлись наличие полнотекстовых публикаций на русском или английском языках, тип публикации — оригинальная статья, систематический обзор, метаанализ, Кокрейновский обзор, клинический случай. Показано, что число изученных токсических метаболитов ВК более 20. Они образуются в результате метаболизма ВК в печени с участием ферментов Р-окисления, ацетилирования (бета-окисления) и глюкуронидации. Функциональная активность этих ферментов генетически детерминирована и ассоциирована с гетерозиготным или гомозиготным носительством нефункциональных и низкофункциональных аллелей однонуклеотидных вариантов генов, кодирующих эти ферменты. Трансфер результатов доклинических и клинических исследований в реальную клиническую практику с использованием фармакогенетически-информированной фармакометабономики может повысить безопасность ВК и ее соединений. Это новый персонализированный подход, позволяющий на основе фармакогенетического профилирования идентифицировать пациентов группы высокого риска развития ВК-индуцированных НР, индивидуально

© Н.А. Шнайдер, В.В. Гречкина, В.В. Архипов, Р.Ф. Насырова, 2023

подбирать стартовые и целевые дозы ВК и ее соединений, определять сроки и кратность проведения терапевтического лекарственного мониторинга, мониторинга токсических метаболитов ВК в биологических жидкостях (кровь, слюна, моча) и выбрать стратегию профилактики и коррекции ВК-индуцированных НР с учетом фармакометаболического профиля конкретного пациента.

Выводы. Надлежащее осуществление мониторинга ВК-индуцированных НР всеми участниками обращения лекарственных средств, активное вовлечение неврологов и психиатров в прогнозирование и профилактику возможного развития НР, наблюдение за безопасностью лечения вальпроатами, включение в учебные программы профессионального обучения неврологов и психиатров конкретных разделов по практическому применению фармакогенетически-информированной фармакометабономики и фармаконадзора будут способствовать повышению качества медицинской помощи пациентам с неврологическими заболеваниями и психическими расстройствами.

Ключевые слова: вальпроевая кислота; вальпроат-индуцированные нежелательные реакции; вальпроат-индуцированный метаболический синдром; токсические метаболиты; сывороточные биомаркеры; плазменные биомаркеры; мочевые биомаркеры; фармакометабономика; фармакогенетика; персонализированная медицина

Для цитирования: Шнайдер Н.А., Гречкина В.В., Архипов В.В., Насырова Р.Ф. Фармакогенетически-информированная фармакометабономика как инновационный подход к оценке безопасности и риска фармакотерапии препаратами вальпроевой кислоты. *Безопасность и риск фармакотерапии*. 2023;11(4):450–462. <https://doi.org/10.30895/2312-7821-2023-386>

Финансирование. Работа выполнена без спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. В.В. Архипов — член редколлегии журнала «Безопасность и риск фармакотерапии» с 2021 г. Остальные авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Pharmacogenetics-Informed Pharmacometabolomics as an Innovative Approach to Assessing the Safety and Risk of Pharmacotherapy with Valproic Acid

Natalia A. Shnayder^{1,2,✉}, Violetta V. Grechkina¹, Vladimir V. Arkhipov³, Regina F. Nasyrova¹

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

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

³ Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products, 8/2 Petrovsky Blvd, Moscow 127051, Russian Federation

✉ Corresponding author: **Natalia A. Shnayder** naschnaider@yandex.ru

ABSTRACT

Scientific relevance. Valproic acid (VPA) is a psychotropic medicinal product, which may be associated with serious adverse drug reactions (ADRs). While pharmacogenetics and pharmacometabolomics can significantly affect the safety of valproates, there are no unified approaches to predicting, preventing, and correcting VPA-induced ADRs.

Aim. This study aimed to collate the results of national and international studies on toxic VPA metabolites and to develop a novel personalised approach to assessing the safety and risks of valproate therapy in real-world clinical practice.

Discussion. This study analysed national and international publications reflecting the results of preclinical and clinical studies on toxic VPA metabolites submitted to e-Library, PubMed, Scopus, and Google Scholar in 2012–2022. The inclusion criteria were full-text original articles, systematic reviews, meta-analyses, Cochrane reviews, and clinical cases in Russian or English. According to the analysis results, VPA has 20 studied toxic metabolites, which result from hepatic VPA metabolism involving P-oxidation, acetylation (β -oxidation), and glucuronidation enzymes. The functional activity of these enzymes is genetically determined and associated with heterozygous or homozygous carriage of non-functional/low-function single-nucleotide variant alleles in genes encoding these enzymes. The safety of VPA and its compounds can be improved by transferring the results of preclinical and clinical studies into real-world clinical practice using pharmacogenetics-informed pharmacometabolomics. Pharmacogenetics-informed pharmacometabolomics is a novel and personalised approach that helps, based on pharmacogenetic profiling, identify patients at high risk of VPA-induced ADRs, individually select starting and target doses of VPA and its compounds, determine the timing and frequency for therapeutic drug monitoring and monitoring toxic VPA metabolites in biological fluids (blood, saliva, and urine), and select a strategy for the prevention and correction of VPA-induced ADRs, taking into account patients' individual pharmacometabolic profiles.

Conclusions. The quality of medical care for patients with neurological diseases and mental disorders will improve with proper monitoring of VPA-induced ADRs by all entities involved in the medicinal product life cycle; active involvement of neurologists and psychiatrists in the prediction, prevention, and monitoring of the safety of valproate treatment; and inclusion of specific sections on practical pharmacogenetics-informed pharmacometabolomics and pharmacovigilance in the professional training curricula for neurologists and psychiatrists.

Keywords: valproic acid; valproate-induced adverse reactions; valproate-induced metabolic syndrome; toxic metabolites; serum biomarkers; plasma biomarkers; urinary biomarkers; pharmacometabolomics; pharmacogenetics; personalised medicine

For citation: Shnyder N.A., Grechkina V.V., Arkhipov V.V., Nasyrova R.F. Pharmacogenetics-informed pharmacometabolomics as an innovative approach to assessing the safety and risk of pharmacotherapy with valproic acid. *Safety and Risk of Pharmacotherapy*. 2023;11(4):450–462. <https://doi.org/10.30895/2312-7821-2023-386>

Funding. The study was performed without external funding.

Disclosure. Vladimir V. Arkhipov has been a member of the Editorial Board of *Safety and Risk of Pharmacotherapy* since 2021. The other authors declare having no conflict of interest requiring disclosure in this article.

Введение

С позиции персонализированной медицины оценка безопасности и рисков фармакотерапии эпилепсии и эпилептических синдромов у детей и взрослых должна базироваться на фармакогенетическом профилировании конкретного пациента, что нашло отражение в приказе Министерства здравоохранения Российской Федерации от 24.04.2018 № 186 «Об утверждении Концепции предиктивной, превентивной и персонализированной медицины»¹.

Вальпроевая (2-пропилвалериановая) кислота (ВК) применяется в качестве препарата для основного и вспомогательного контроля фокальных приступов с нарушением и без нарушения сознания, абсансов, тонико-клонических приступов и миоклонуса. Применение препаратов ВК регламентируется клиническими рекомендациями «Эпилепсия и эпилептический статус у взрослых и детей»². Вальпроаты используются в амбулаторной практике для терапии эпилепсии и эпилептических синдромов более

чем в 60% случаев [1]. Но результаты исследований последних десятилетий свидетельствуют о том, что длительный прием ВК и ее соединений (вальпроатов) сопряжен с риском хронической интоксикации [2]. Кроме того, среди всех противосудорожных препаратов (ПЭП) вальпроаты вызывают наибольшую тревогу в аспекте безопасности и риска негативного влияния на детей, рожденных женщинами, принимавшими ПЭП во время беременности (в частности, риск врожденных дефектов нервной трубки, черепно-лицевых деформаций, пороков развития, затрагивающих разные системы органов у детей, родившихся у матерей, принимавших во время беременности вальпроевую кислоту, по сравнению с их частотой при приеме во время беременности ряда других противосудорожных препаратов) [3, 4]. Это было отражено в информационном письме ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России от 15.05.2019 № 10073³, в котором подчеркнута необходимость унификации инструкций по медицинскому применению вальпроатов

¹ <https://www.garant.ru/products/ipo/prime/doc/71847662/>

² <https://ruans.org/Text/Guidelines/epilepsy-2022.pdf>

³ <https://docs.cntd.ru/document/560829842>

и приведения их в соответствие следующим требованиям: 1) в разделе «Противопоказания» рекомендовано привести дополнительные противопоказания к применению в следующей редакции: «период беременности при эпилепсии, за исключением случаев отсутствия альтернативных методов лечения; период беременности при лечении и профилактике биполярных аффективных расстройств; женщины с сохраненным детородным потенциалом, если не выполнены все условия Программы предотвращения беременности»; 2) в разделе «Применение при беременности» рекомендовано дополнительно указать следующие противопоказания: «применение вальпроевой кислоты противопоказано: в период беременности при эпилепсии, за исключением случаев отсутствия альтернативных методов лечения; в период беременности при лечении и профилактике биполярных аффективных расстройств; у женщин с детородным потенциалом, если не выполнены все условия Программы предотвращения беременности».

В информационном письме ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России от 05.05.2023 № 8626⁴ производителям лекарственных средств (ЛС) рекомендовано внести изменения в инструкцию по медицинскому применению препаратов, содержащих в качестве действующего (активного) соединения ВК, с указанием не только возможного тератогенного, но и нейротоксического риска (в частности, риска нарушения психического развития у детей, подвергшихся внутриутробному воздействию вальпроатов). В связи с этим Минздрав России в Письме от 19.05.2023 № 25-6/4732⁵ рекомендовал практикующим врачам, назначающим вальпроаты, усилить мероприятия по оценке риска и мониторингу ВК-индуцированных нежелательных реакций (НР) в реальной клинической практике.

До настоящего времени отсутствуют единые подходы к прогнозированию рисков, профилактике и коррекции ВК-индуцированных НР, ассоциированных с неблагоприятным действием ее токсических метаболитов. Кроме того, в настоящее время нет общепринятых персонализированных алгоритмов принятия решений для практикующего врача (невролога, психиатра, клинического фармаколога), которые могли бы облегчить трансфер результатов

фундаментальных (доклинических) и клинических исследований токсических метаболитов ВК в реальную клиническую практику, а также реализацию требований нормативных документов на уровне учреждений здравоохранения.

Первое предложение по информатизации алгоритма принятия решений при назначении препаратов ВК было внесено Е.Н. Бочановой и соавт. [5], в том числе было рекомендовано использование отечественного алгоритма ДРАКОН (Дружелюбный Русский Алгоритмический язык, Который Обеспечивает Наглядность)⁶. Однако развитие новых медицинских технологий в области персонализированной медицины свидетельствует о том, что в оценке безопасности и риска ВК-индуцированных НР необходимо учитывать не только фармакогеномику [6], но и фармакометабономику [7, 8] и транскриптомику [9, 10]. Наиболее изученными и доступными для внедрения на уровне практического здравоохранения являются фармакогеномические и фармакометаболические биомаркеры, ассоциированные с безопасностью и рисками фармакотерапии вальпроатами [6–8].

В 2011 г. предложен персонализированный подход к фармакотерапии, получивший название «фармакометаболически-информированная фармакогеномика», который направлен на выявление биомаркеров результата лечения [11]. Он представляет собой одну из перспективных стратегий на стыке фармакометабономики и фармакогеномики и может дать ключ к пониманию механизмов образования, действия и утилизации токсических метаболитов ВК. Однако в аспекте применения этого персонализированного подхода к прогнозированию безопасности и оценке рисков фармакотерапии ВК и ее соединениями следует признать существенные ограничения. Во-первых, ВК и большинство ее реактивных метаболитов являются нестабильными соединениями, поэтому требуется соблюдение особых технических условий при заборе и хранении образцов [12]. Во-вторых, ВК имеет сложный путь метаболизма, включая глюкуронидацию с участием изоферментов семейства уридинглюкуронилтрансферазы, Р-окисление с участием изоферментов цитохрома Р450 печени и ацетилирование в цикле трикарбоновых кислот, что объясняет наличие широкого спектра ее метаболитов,

⁴ <https://base.garant.ru/406902156/>

⁵ <https://www.consultant.ru/cons/cgi/online.cgi?req=doc&base=EXP&n=827824#rSFsynTgNONJca0o>

⁶ Сморгалов АЮ, Бочанова ЕН, Гусев СД, Дмитренко ДВ, Шнайдер НА, Насырова РФ и др. Клиническая алгоритмическая медицина. Алгоритмы диагностики и лечения на медицинском языке ДРАКОН. Учебное пособие. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2022.

число которых в метаболической карте достигает 50, среди которых более 20 являются токсическими⁷. В-третьих, в случае развития ВК-индуцированных НР необходимо исследование изученных ранее фармакометаболических маркеров ВК в динамике. Такой подход хотя и более информативен для оценки безопасности, но менее полезен для оценки рисков фармакотерапии ВК и ее соединений, поскольку до развития или на начальных стадиях развития НР уровни фармакометаболических маркеров в биологических жидкостях организма человека (кровь, моча, ликвор, слюна, пот) могут быть в референсных коридорах [7, 8]. Наконец, с позиции фармакоэкономики такой подход также имеет ограничения в связи с высокой стоимостью диагностического оборудования, реактивов и низкотемпературных холодильников для хранения биообразцов.

В 2023 г. предложен альтернативный подход — фармакогенетически-информированная фармакометабономика [7], который позволяет прогнозировать индивидуальный риск повышения уровней токсичных метаболитов ВК и развития серьезных НР, включая врожденные пороки развития у плода [13, 14] и расстройства аутистического спектра [15], на основе результатов фармакогенетического тестирования, которые не меняются на протяжении всей жизни человека, и оптимизировать выбор и объем фармакометаболических исследований (в частности, с использованием газожидкостной хроматографии с масс-спектрометрическим детектированием). Это важный аспект движения к медицине 4P (Predictive, Preventive, Personalised, Participatory), направленной на прогнозирование, профилактику, персонализацию терапии и мотивированное участие самого пациента в медицинских мероприятиях [16].

Цель работы — систематизировать результаты отечественных и зарубежных исследований токсических метаболитов вальпроевой кислоты и разработать персонализированный подход к оценке безопасности и рисков фармакотерапии вальпроатами.

Мы провели поиск полнотекстовых публикаций на русском или английском языках в базах данных eLibrary, PubMed®, Scopus, Google Scholar по следующим ключевым словам: вальпроевая кислота, вальпроат-индуцированные нежелательные реакции; вальпроат-индуцированный

метаболический синдром; фармакометабономика; фармакогеномика; сывороточные биомаркеры; плазменные биомаркеры; мочевые биомаркеры; Р-окисление; глюкуронидация; ацетилирование; персонализированная медицина; гены, однонуклеотидные варианты. Проведен анализ оригинальных статей, систематических обзоров, метаанализов, Кокрейновских обзоров, клинических случаев. Из анализа были исключены дублирующие публикации, а также статьи, в которых данные не были статистически значимыми, данные однонуклеотидных вариантов и полиморфизмов не соответствовали междunarодным номенклатурным базам данных, ассоциации с конкретными аллелями/генотипами не были указаны в статьях, выборки составляли менее 100 человек.

Поиск проводили в период с 10.12.2021 по 19.12.2022 путем двойного независимого рецензирования. Всего по ключевым словам было найдено 2175 статей. После исключения статей, не удовлетворяющих критериям включения, в анализ вошли 37 статей. Кроме того, в обзор включены более ранние публикации, представляющие исторический интерес.

Токсичные метаболиты вальпроевой кислоты

Метаболит — это любое вещество, образующееся в процессе метаболизма [17]. Кроме того, термин «метаболит» относится к веществам, которые остаются (циркулируют в крови, накапливаются в органах и тканях, выводятся с мочой) после расщепления (метаболизма) препарата организмом [18]. Исследования токсических метаболитов ВК продолжаются уже много лет. Важно, что число изученных токсических метаболитов ВК превышает число известных терапевтических метаболитов [19], но их клиническая роль в терапевтическом ответе на вальпроаты продолжает изучаться.

Токсичность — это способность веществ, действуя на биологические системы, вызывать их повреждение, нарушая физиологические функции организма, а при тяжелых повреждениях его гибель. Измерение токсичности означает определение количества вещества, действуя в котором оно вызывает различные формы токсического процесса. Чем в меньшем количестве вещество инициирует токсический процесс, тем оно токсичнее⁸. Токсические эффекты

⁷ <https://hmdb.ca/>

⁸ https://mir.ismu.baikal.ru/src/downloads/2a723707_2e97701e_osnovy_toksikologii.pdf

метаболизм ВК зависят от дозы и могут поражать всю систему, такую как центральная нервная система (ЦНС), или конкретный орган, такой как печень. Токсичные метаболиты могут образовываться в организме человека в виде промежуточных продуктов, побочных продуктов или конечных продуктов метаболизма ЛС [7]. В литературе описано множество примеров того, как гепатоциты организуют метаболические процессы в пространстве и времени, чтобы предотвратить накопление этих токсичных метаболитов ВК или снизить их уровень в органах и тканях, в которых происходят биологические процессы, наиболее чувствительные к токсичным метаболитам ВК [2, 7, 20].

Наиболее изученные токсичные метаболиты ВК в крови (сыворотке и плазме) и моче представлены в *таблицах 1, 2*.

Известные генетические биомаркеры изменений метаболизма ВК обобщены нами ранее

в работе [7]. В целом проанализированные нами метаболиты ВК можно разделить на три группы: терапевтические, нейтральные и токсичные. Однако такую оценку следует считать условной, поскольку эффект метаболитов ВК будет зависеть от цели терапевтической стратегии при конкретном заболевании у конкретного пациента (индивидуума). Один и тот же метаболит ВК может рассматриваться как терапевтический (например, при массивных опухолях и нейродегенеративных заболеваниях) или токсический (например, при врожденных пороках развития плода у женщин, принимающих ВК во время беременности).

Механизмы действия токсичных метаболитов вальпроевой кислоты

Развитие ВК-индуцированных НР сопряжено с накоплением в крови токсичных метаболитов ВК в результате первичного (генетически

Таблица 1. Токсичные метаболиты вальпроевой кислоты в сыворотке и плазме крови [7, 21]

Table 1. Toxic metabolites of valproic acid in serum and plasma [7, 21]

Метаболиты <i>Metabolites</i>	Номер в HMDB ⁹ <i>HMDB⁹ number</i>
3-гидроксивальпроевая кислота <i>3-Hydroxyvalproic acid</i>	HMDB0013899
4-гидроксивальпроевая кислота <i>4-Hydroxyvalproic acid</i>	HMDB0013900
5-гидроксивальпроевая кислота <i>5-Hydroxyvalproic acid</i>	HMDB0013898
Вальпроил-КоА <i>Valproyl-CoA</i>	HMDB0013115
Вальпроилкарнитин <i>Valproyl-carnitine</i>	HMDB0259757
2-н-пропил-2-пентеновая кислота <i>2-n-Propyl-2-pentenoic acid</i>	HMDB0013902
2-н-пропил-4-оксипентановая кислота <i>2-n-Propyl-4-oxopentanoic acid</i>	HMDB0060683
2-пропил-2,4-пентадиеновая кислота <i>2-Propyl-2,4-pentadienoic acid</i>	HMDB0060682
3-оксовальпроевая кислота <i>3-oxo-Valproic acid</i>	HMDB0060685
4-ене-вальпроевая кислота <i>4-ene-Valproic acid</i>	HMDB0013897
2-ене-вальпроевая кислота <i>2-ene-Valproic acid</i>	HMDB0013902
2-ене-вальпроевая кислота-КоА <i>2-ene-Valproic acid-CoA</i>	HMDB0060714
3-ене-вальпроевая кислота-КоА <i>3-ene-Valproic acid-CoA</i>	HMDB0060740
2,4-вальпроевая кислота-глюкуронид <i>2,4-Valproic acid-glucuronide</i>	Отсутствует в HMDB [21] <i>Not in the HMDB [21]</i>

Таблица составлена авторами / The table is prepared by the authors

Примечание. HMDB – База данных метаболома человека, CoA – коэнзим А.

Note. HMDB, Human Metabolome Database; CoA, coenzyme A.

⁹ <https://hmdb.ca/>

Таблица 2. Токсичные метаболиты вальпроевой кислоты в моче [7]**Table 2.** Toxic metabolites of valproic acid in urine [7]

Метаболиты <i>Metabolites</i>	Номер HMDB ¹⁰ <i>HMDB¹⁰ number</i>
3-гидроксивальпроевая кислота <i>3-Hydroxyvalproic acid</i>	HMDB0013899
4-гидроксивальпроевая кислота <i>4-Hydroxyvalproic acid</i>	HMDB0013900
5-гидроксивальпроевая кислота <i>5-Hydroxyvalproic acid</i>	HMDB0013898
3-оксовальпроевая кислота <i>3-oxo-Valproic acid</i>	HMDB0060685
2-ене-вальпроевая кислота <i>2-ene-Valproic acid</i>	HMDB0013902
2-ене-вальпроевая кислота-КоА <i>2-ene-Valproic acid-CoA</i>	HMDB0060714
3-ене-вальпроевая кислота-КоА <i>3-ene-Valproic acid-CoA</i>	HMDB0060740
2-пропил-2,4-пентадиеновая кислота <i>2-Propyl-2,4-pentadienoic acid</i>	HMDB0060682
2-н-пропил-4-оксопентановая кислота <i>2-n-Propyl-4-oxopentanoic acid</i>	HMDB0060683

Таблица составлена авторами / The table is prepared by the authors

Примечание. HMDB – База данных метаболома человека, КоА – коэнзим А.

Note. HMDB, Human Metabolome Database; CoA, coenzyme A.

детерминированного [2, 7]) нарушения ее метаболизма. Кроме того, повышение уровня токсичных метаболитов ВК в биологических жидкостях, органах и тканях может происходить при длительной терапии и/или при использовании высокой дозы вальпроатов, при вторичных нарушениях метаболизма ВК в печени (например, у пожилых пациентов, у пациентов с печеночной недостаточностью) или при нарушении выведения токсичных метаболитов ВК из кровотока через почки в результате их первичного или вторичного распада [6].

Одной из причин развития НР на фоне накопления в организме токсичных метаболитов ВК является индуцированный дефицит карнитина из-за выведения вальпроил-карнитина с мочой и, как следствие, нарушения митохондриального окисления [7, 22]. Кроме того, некоторые метаболиты ВК токсичны для изолированных митохондрий печени с эффектом, сходным с накоплением ВК [23]. В результате развивается микровезикулярный стеатоз печени, а также гипераммониемия, ацидоз

анионного разрыва, метаболическая энцефалопатия и гепатотоксичность [24]. Токсичные метаболиты ВК также могут оказывать тератогенное действие [13–15], подавляя гены *IGF2R*, *RGS4*, *COL6A3*, *EDNRB* и *KLF6*, что ассоциировано с врожденными пороками развития нервной трубки (в частности, *spina bifida*) [25] у детей, матери которых принимали вальпроат во время беременности [26, 27].

Кроме того, совместное применение ВК с другими ЛС может привести к повышению уровня токсичных метаболитов ВК в крови. Например, ацетилсалициловая кислота повышает уровни ВК и ее токсичных метаболитов в плазме, конкурируя за связывание с белками плазмы [28, 29]. Результаты изучения метаболического профиля ацетилсалициловой кислоты указывают на то, что салицилат, вероятно, ингибирует β-окисление ВК, уменьшая образование вальпроил-КоА, что, в свою очередь, приводит к повышенному образованию токсических метаболитов в результате альтернативного пути метаболизма (например, Р-окисления) [30].

¹⁰ Там же.

Токсичные метаболиты ВК могут вызывать медикаментозно-индуцированный паркинсонизм с равной степенью вероятности у мужчин и женщин, но чаще у пожилых людей вне зависимости от дозы вальпроатов [31]. Согласно данным предыдущих исследований, у всех пациентов с паркинсонизмом, вызванным ВК, уровни ВК в сыворотке крови находились в терапевтическом диапазоне (50–100 мкг/мл), но уровень нейротоксичных метаболитов ВК не исследовался [32]. Длительное применение ВК в поддерживающей дозе, по-видимому, приводят к повышению уровня ее токсичных метаболитов в ЦНС, что является основной причиной возникновения этой НР [7, 8]. Эта гипотеза подтверждается результатами исследований, демонстрирующих, что симптомы ВК-индуцированного паркинсонизма обычно уменьшаются в течение нескольких недель и полностью исчезают в течение нескольких месяцев после прекращения приема ВК [33].

Фармакогенетически-информированная фармакометабономика вальпроевой кислоты

В XXI веке были обнаружены, идентифицированы и количественно определены многие токсические метаболиты ВК в биологических жидкостях и/или тканях человеческого организма. Технические и научные достижения в секвенировании ДНК объясняют важность перехода от изучения отдельных токсических метаболитов ВК и отдельных одонуклеотидных вариантов к изучению, вероятно, сотен метаболитов ВК и даже большего количества геномных вариантов в одной клетке или субъекте [7]. В последние десятилетия стало возможным комбинировать и интегрировать большие массивы данных, полученные с помощью различных технологий «-омиков», чтобы улучшить наше понимание молекулярной основы рисков ВК-индуцированных НР и/или фенотипов неблагоприятного лекарственного ответа на ВК и ее терапевтические и токсические метаболиты.

Новая концепция о том, что метаболомные профили (метаболиты) могут помочь в прогнозировании фенотипов возможных НР, ассоциированных с действием ВК и ее токсичных метаболитов [34], представляется актуальной и важной с клинической точки зрения. Очевидно, что различия в метаболитном профиле у пациентов, принимающих ВК и ее соединения, отражают межиндивидуальные различия, обусловленные как факторами окружающей

среды (например, дозой ВК или продолжительностью терапии), так и генетическими факторами. Фармакометабономика, особенно в сочетании с фармакогеномикой, позволит практикующему неврологу, психиатру, клиническому фармакологу и другим специалистам получить лучшее понимание общей молекулярной изменчивости, которая способствует индивидуальным различиям в терапевтическом ответе на ВК [35, 36].

Таким образом, фармакогеномика и фармакометабономика ВК тесно взаимосвязаны. Однако, несмотря на значительный прогресс в применении комплексного подхода (фармакогеномика + фармакометабономика) за последнее десятилетие, большинство исследователей и клиницистов по-прежнему сосредоточены на использовании только одного метода «-омиков» в реальной клинической практике с использованием ВК и ее соединений без кумулятивной оценки потенциального вклада различных «-омиков», которые могли бы обеспечить такой комбинированный подход [34]. Например, фармакогенетика, фокусирующаяся на отдельных генах и их влиянии на ожидаемый лекарственный ответ на ВК, а также оценка индивидуального (персонализированного) риска развития ВК-индуцированных НР трансформировалась в фармакогеномику, предполагающую использование общегеномных исследований клинических фенотипов ЛС [35].

В реальной клинической практике может потребоваться дальнейшая эволюция фармакогеномики и фармакометабономики ВК в «фармакоомику», особенно для исследований медикаментозной терапии препаратами ВК при сложных заболеваниях со множеством различных основополагающих проблем в основе патофизиологических механизмов (прежде всего неврологических заболеваний и психических расстройств) [36]. Важно отметить, что фармакогеномика и фармакометабономика ВК могут быть особенно полезны при совместном применении. Это отражено во впервые предложенной нами персонализированной стратегии фармакотерапии – фармакогенетически-информированной фармакометабономики [7], которая начинается с фармакогеномики ВК и позволяет геномным данным направлять исследование фармакометабономики ВК (рис. 1).

Использование предложенной нами персонализированной стратегии фармакотерапии ВК может быть особенно полезным в отдельных клинических ситуациях. Например, при генетически детерминированном повышении уровня

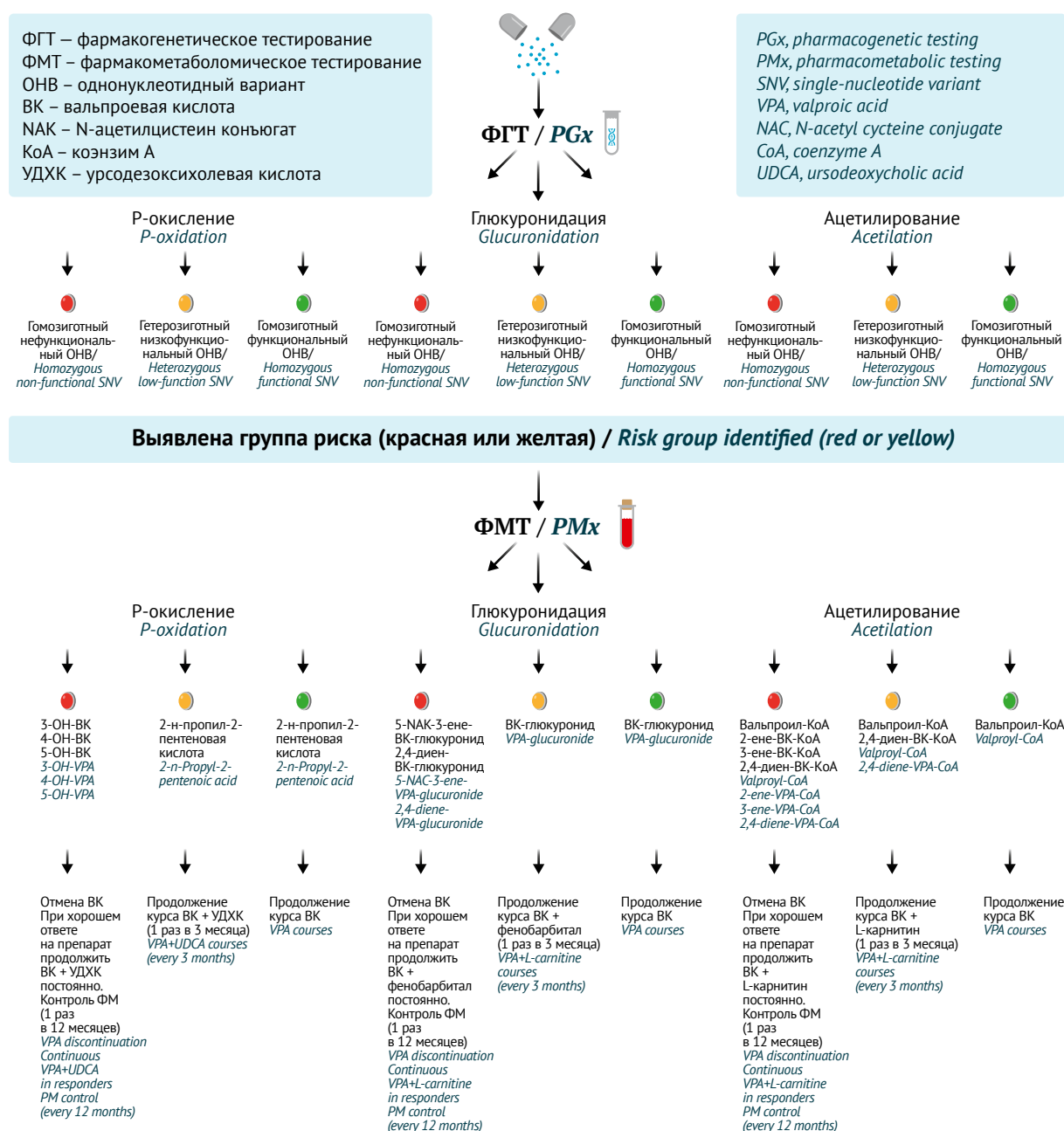
Метаболиты вальпроевой кислоты / Valproic acid metabolites

Рисунок подготовлен авторами по данным источника [7] с изм. / The figure is adapted by the authors from [7]

Рис. 1. Фармакогенетически-информированная фармакометабомика – новый подход к оценке риска развития и коррекции нежелательных реакций, вызванных токсическими метаболитами вальпроевой кислоты

Fig. 1. Pharmacogenetics-informed pharmacometabolomics is a new approach to the risk assessment and correction of adverse reactions to toxic valproic acid metabolites

токсичных метаболитов, связанном с нарушением митохондриального окисления, при котором ВК ингибирует биосинтез карнитина путем снижения концентрации альфа-кетоглутарата и может способствовать развитию дефицита

карнитина, препараты L-карнитина являются препаратом выбора для коррекции НР, индуцированных ВК. Известно, что L-карнитин – производное аминокислоты, которое служит важным кофактором в бета-окислении жирных

кислот [37], включая ВК. L-карнитин все чаще рекомендуется для лечения гипераммониемии, вызванной ВК. Это корректирующее ЛС при ВК-индуцированной гипераммониемии и других НР действует как акцептор токсичных метаболитов, таких как вальпроил-КоА. Сложный эфир вальпроил-карнитина впоследствии выводится с мочой. В результате нормализации соотношения ацил-КоА/КоА-ОН в митохондриях происходит обратное ингибирование β -окисления, что, в свою очередь, приводит к образованию ацетил-КоА. Повышение уровня ацетил-КоА обеспечивает образование N-ацетилглюкозамин 6-фосфат деацетилазы и последующую детоксикацию аммиака до мочевины, тем самым корректируется гипераммониемия. L-карнитин хорошо переносится, и сообщения о возможных НР редки [37–39].

При повышении уровня токсичных метаболитов, вызванном нарушением Р-окисления ВК, с целью коррекции НР предпочтительнее назначать препараты урсодезоксихолевой кислоты (УДХК). Известно, что УДХК является первичной желчной кислотой, которая синтезируется в организме человека [40] и оказывает прямое цитопротекторное действие благодаря стабилизации мембраны гепатоцитов и улучшению окислительного фосфорилирования митохондрий. Кроме того, УДХК предотвращает изменение проницаемости митохондриальной мембраны и способствует снижению ВК-индуцированной высокой сывороточной активности аланиновой и аспарагиновой трансаминаз [41].

Фенобарбитал является хорошо зарекомендовавшим себя корректором НР, развивающихся при повышении уровня токсических метаболитов ВК на фоне нарушения глюкурононизации [42]. Это ЛС уже много лет используется для детоксикации у пациентов, страдающих различными формами седативной зависимости, а также при интоксикации психотропными ЛС. Существует также надежный клинический тест с использованием пентобарбитала для оценки переносимости психотропных ЛС и, таким образом, определения режима дозирования для замены фенобарбитала [43].

Таким образом, сформулированный нами новый персонализированный подход к оценке совокупного риска развития НР, связанного с повышением уровня токсичных метаболитов ВК в крови и моче, и коррекции клинических проявлений НР позволит клиницистам адаптировать классические методы лечения с использованием препаратов ВК у конкретных пациентов

с позиций фармакогеномики и фармакометабономики в неврологии и психиатрии. Следует признать, что практикующим неврологам и психиатрам часто не хватает адекватных объективных данных для подлинной персонализации психофармакотерапии [44, 45].

Комбинация фармакогеномики и фармакометабономики может быть использована для выявления основных молекулярных путей и генетических вариаций в генах-кандидатах, кодирующих ключевые ферменты биотрансформации ВК, что позволит объяснить индивидуальные фенотипы пациентов с неврологическими заболеваниями и психическими расстройствами (распространенный метаболитатор, промежуточный метаболитатор, медленный метаболитатор, быстрый метаболитатор) [6, 16] и обеспечить достижение оптимального баланса между эффективностью и безопасностью вальпроатов.

Результаты проводимых в настоящее время клинических исследований влияния полиморфизма генов на безопасность ЛС в ближайшем будущем могут быть использованы для персонализации выбора фармакотерапии с использованием препаратов ВК, что будет способствовать предотвращению развития НР, в том числе лекарственно-индуцированных заболеваний [46].

Заключение

Широкое применение препаратов ВК в неврологической и психиатрической практике определяет пристальное внимание со стороны органов фармаконадзора к безопасности фармакотерапии. Предложенный в работе комплексный персонализированный подход к оценке совокупного риска развития НР, связанного с повышением уровня токсичных метаболитов ВК в крови и моче, основан на методологии фармакогенетически-информированной фармакометабономики. Использование этого подхода позволит персонализированно прогнозировать ВК-индуцированные НР и повысить безопасность фармакотерапии препаратами ВК. Активное вовлечение врачей-клиницистов в процесс выявления и регистрации НР, возникающих в процессе лечения, а также включение в учебные программы непрерывного медицинского образования разделов по фармаконадзору и персонализированному прогнозированию рисков НР призвано способствовать надлежащему осуществлению мониторинга эффективности и безопасности фармакотерапии, в том числе препаратами ВК, и повышению качества медицинской помощи.

Литература / References

1. Бочанова ЕН, Шнайдер НА, Зырянов СК, Дмитренко ДВ, Журавлев ДА, Ноздрачев КГ и др. Оценка потребления противоэпилептических препаратов в амбулаторной практике. *Клиническая фармакология и терапия*. 2016;25(3):90–2. Bochanova EN, Shnayder NA, Zyryanov SK, Dmitrenko DV, Zhuravlev DA, Nozdachev KG, et al. Consumption of antiepileptic drugs in the outpatient practice. *Clinical Pharmacology and Therapy*. 2016;25(3):90–2 (In Russ.). EDN: [VXESIF](#)
2. Шнайдер НА, Дмитренко ДВ. Хроническая интоксикация вальпроевой кислотой в эпилептологии: диагностика и лечение. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2016;8(2):94–9. Shnaider NA, Dmitrenko DV. Chronic valproic acid intoxication in epileptology: diagnosis and treatment. *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2016;8(2):94–9 (In Russ.). <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2016-2-94-99>
3. Наумова ГИ, Власов ПН, Прусакова ОИ, Усольцева АА, Шнайдер НА, Дмитренко ДВ. Отмена препаратов вальпроевой кислоты во время беременности при эпилепсии. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2023;15(2):27–33. Naumova GI, Vlasov PN, Prusakova OI, Usoltseva AA, Shnayder NA, Dmitrenko DV. Withdrawal of valproic acid during pregnancy in women with epilepsy. *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2023;15(2):27–33 (In Russ.). <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2023-2-27-33>
4. Авакян ГН, Блинов ДВ, Авакян ГГ, Акарачкова ЕС, Бурд СГ, Власов ПН и др. Ограничения использования вальпроевой кислоты у девочек и женщин: расширение противопоказаний в инструкции по медицинскому применению, основанное на данных реальной клинической практики. *Эпилепсия и пароксизмальные состояния*. 2019;11(2):110–23. Avakyan GN, Blinov DV, Avakyan GG, Akarachkova ES, Burd SG, Vlasov PN, et al. Restrictions on the use of valproate in female patients of reproductive age: the updated recommendations based on recent clinical data. *Epilepsy and Paroxysmal Conditions*. 2019;11(2):110–23 (In Russ.). <https://doi.org/10.17749/2077-8333.2019.11.2.110-123>
5. Бочанова ЕН, Гусев СД, Дмитренко ДВ, Шнайдер НА, Насырова Р.Ф. Алгоритм персонализированного назначения препаратов вальпроевой кислоты для терапии эпилепсии. *Доктор.Ру*. 2019;(6):6–11. Bochanova EN, Gusev SD, Dmitrenko DV, Shnayder NA, Nasyrova RF. A protocol for personalized valproic acid therapy for epilepsy. *Doctor.Ru*. 2019;(6):6–11 (In Russ.). <https://doi.org/10.31550/1727-2378-2019-161-6-6-11>
6. Насырова Р.Ф., Незнанов Н.Г. *Клиническая психофармакогенетика*. СПб: ДЕАН; 2020. Nasyrova RF, Neznakov NG. *Clinical psychopharmacogenetics*. St Petersburg: DEAN; 2020 (In Russ.). EDN: [QCOSIL](#)
7. Shnayder NA, Grechkina VV, Khasanova AK, Bochanova EN, Dontceva EA, Petrova MM, et al. Therapeutic and toxic effects of valproic acid metabolites. *Metabolites*. 2023;13(1):134. <https://doi.org/10.3390/metabo13010134>
8. Shnayder NA, Grechkina VV, Trefilova VV, Efremov IS, Dontceva EA, Narodova EA, et al. Valproate-induced metabolic syndrome. *Biomedicines*. 2023;11(5):1499. <https://doi.org/10.3390/biomedicines11051499>
9. Aluru N, Deak KL, Jenny MJ, Hahn ME. Developmental exposure to valproic acid alters the expression of microRNAs involved in neurodevelopment in zebrafish. *Neurotoxicol Teratol*. 2013;40:46–58. <https://doi.org/10.1016/j.ntt.2013.10.001>
10. Hara Y, Ago Y, Takano E, Hasebe S, Nakazawa T, Hashimoto H, et al. Prenatal exposure to valproic acid increases miR-132 levels in the mouse embryonic brain. *Mol Autism*. 2017;8:33. <https://doi.org/10.1186/s13229-017-0149-5>
11. Ji Y, Hebring S, Zhu, H, Jenkins GD, Biernacka J, Snyder K, et al. Glycine and a glycine dehydrogenase (GLDC) SNP as citalopram/escitalopram response biomarkers in depression: pharmacometabolomics-informed pharmacogenomics. *Clin Pharmacol Ther*. 2011;89(1):97–104. <https://doi.org/10.1038/clpt.2010.250>
12. Ghodke-Puranik Y, Thorn CF, Lamba JK, Leeder JS, Song W, Birnbaum AK, et al. Valproic acid pathway: pharmacokinetics and pharmacodynamics. *Pharmacogenet Genomics*. 2013;23(4):236–41. <https://doi.org/10.1097/FPC.0b013e32835ea0b2>
13. Дмитренко ДВ, Шнайдер НА, Егорова АТ, Бочанова ЕН, Веселова ОФ, Кантимирова ЕА и др. *Эпилепсия и беременность*. М.: Медика; 2014. Dmitrenko DV, Shnaider NA, Egorova AT, Bochanova EN, Veselova OF, Kantimirova EA, et al. *Epilepsy and pregnancy*. Moscow: Medika; 2014 (In Russ.). EDN: [UCPBJR](#)
14. Власов ПН, Карлов ВА, Петрухин ВА. Эпилепсия и беременность: современная терапевтическая тактика. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2013;(1):13–7. Vlasov PN, Karlov VA, Petrukhin VA. Epilepsy and pregnancy: current therapeutic tactics. *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2013;(1):13–7 (In Russ.). EDN: [RBTDHH](#)
15. Christensen J, Grønborg TK, Sørensen MJ, Schendel D, Parner ET, Pedersen LH, Vestergaard M. Prenatal valproate exposure and risk of autism spectrum disorders and childhood autism. *JAMA*. 2013;309(16):1696–703. <https://doi.org/10.1001/jama.2013.2270>
16. Сычев ДА, Шувев ГН, Торбенков ЕС, Адриянова МА. Персонализированная медицина: взгляд клинического фармаколога. *Consilium Medicum*. 2017;19(1):61–8. Sychev DA., Shuev GN, Torbenkov ES, Adriyanova MA. Personalized medicine: clinical pharmacol-

- ogist's opinion. *Consilium Medicum*. 2017;19(1):61–8 (In Russ.). EDN: [YSQFFL](#)
17. Siemes H, Nau H, Schultze K, Wittfoht W, Drews E, Penzien J, Seidel U. Valproate (VPA) metabolites in various clinical conditions of probable VPA-associated hepatotoxicity. *Epilepsia*. 1993;34(2):332–46. <https://doi.org/10.1111/j.1528-1157.1993.tb02419.x>
 18. Ghodke-Puranik Y, Thorn CF, Lamba JK, Leeder JS, Song W, Birnbaum AK, et al. Valproic acid pathway: pharmacokinetics and pharmacodynamics. *Pharmacogenet Genomics*. 2013;23(4):236–41. <https://doi.org/10.1097/fpc.0b013e32835ea0b2>
 19. Wishart DS, Guo A, Oler E, Wang F, Anjum A, Peters H, et al. HMDB 5.0: The Human Metabolome Database for 2022. *Nucleic Acids Res*. 2022;50(D1):D622–31. <https://doi.org/10.1093/nar/gkab1062>
 20. Chateauvieux S, Morceau F, Dicato M, Diederich M. Molecular and therapeutic potential and toxicity of valproic acid. *J Biomed Biotechnol*. 2010;2010:479364. <https://doi.org/10.1155/2010/479364>
 21. Tang W, Abbott FS. Bioactivation of a toxic metabolite of valproic acid, (E)-2-propyl-2,4-pentadienoic acid, via glucuronidation. LC/MS/MS characterization of the GSH-glucuronide diconjugates. *Chem Res Toxicol*. 1996;9(2):517–26. <https://doi.org/10.1021/tx950120y>
 22. Lheureux PE, Hantson P. Carnitine in the treatment of valproic acid-induced toxicity. *Clin Toxicol (Phila)*. 2009;47(2):101–11. <https://doi.org/10.1080/15563650902752376>
 23. Millington DS, Bohan TP, Roe CR, Yergey AL, Liberato DJ. Valproylcarnitine: a novel drug metabolite identified by fast atom bombardment and thermospray liquid chromatography-mass spectrometry. *Clin Chim Acta*. 1985;145(1):69–76. [https://doi.org/10.1016/0009-8981\(85\)90020-8](https://doi.org/10.1016/0009-8981(85)90020-8)
 24. Torres S, Baulies A, Insausti-Urkia N, Alarcón-Vila C, Fucho R, Solsona-Vilarrasa E, et al. Endoplasmic reticulum stress-induced upregulation of STARD1 promotes acetaminophen-induced acute liver failure. *Gastroenterology*. 2019;157(2):552–68. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2019.04.023>
 25. Kudin AP, Mawasi H, Eisenkraft A, Elger CE, Bialer M, Kunz WS. Mitochondrial liver toxicity of valproic acid and its acid derivatives is related to inhibition of α -lipoamide dehydrogenase. *Int J Mol Sci*. 2017;18(9):1912. <https://doi.org/10.3390/ijms18091912>
 26. Kim B, Kim CY, Lee MJ, Joo YH. Preliminary evidence on the association between *XBP1-116C/G* polymorphism and response to prophylactic treatment with valproate in bipolar disorders. *Psychiatry Res*. 2009;168(3):209–12. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2008.05.010>
 27. Дмитренко ДВ, Шнайдер НА, Строчкая ИГ, Кичкайло АС, Зобова СН. Механизмы вальпроат-индуцированного тератогенеза. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2017;9(15):89–96. Dmitrenko DV, Shnaider NA, Strotskaya IG, Kichkaylo AS, Zobova SN. Mechanisms of valproate-induced teratogenesis. *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2017;9(15):89–96 (In Russ.). <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2017-15-89-96>
 28. Doré M, San Juan AE, Frenette AJ, Williamson D. Clinical importance of monitoring unbound valproic acid concentration in patients with hypoalbuminemia. *Pharmacotherapy*. 2017;37(8):900–7. <https://doi.org/10.1002/phar.1965>
 29. Patel AR, Nagalli S. Valproate toxicity. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023. PMID: 32809733
 30. Li X, Zhu Y, He H, Lou L, Ye W, Chen Y, Wang J. Synergistically killing activity of aspirin and histone deacetylase inhibitor valproic acid (VPA) on hepatocellular cancer cells. *Biochem Biophys Res Commun*. 2013;436(2):259–64. <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2013.05.088>
 31. Вайман ЕЭ, Шнайдер НА, Незнанов НГ, Насырова РФ. Лекарственно-индуцированный паркинсонизм. *Социальная и клиническая психиатрия*. 2021;31(1):96–103. Vaiman EE, Shnaider NA, Neznanov NG, Nasyrova RF. Drug-induced parkinsonism. *Social and Clinical Psychiatry*. 2021;31(1):96–103 (In Russ.). EDN: [MWEAHI](#)
 32. Carriere CH, Kang NH, Niles LP. Neuroprotection by valproic acid in an intrastriatal rotenone model of Parkinson's disease. *Neuroscience*. 2014;267:114–21. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2014.02.028>
 33. Mahmoud F, Tampi RR. Valproic acid-induced parkinsonism in the elderly: a comprehensive review of the literature. *Am J Geriatr Pharmacother*. 2011;9(6):405–12. <https://doi.org/10.1016/j.amjopharm.2011.09.002>
 34. Neavin D, Kaddurah-Daouk R, Weinshilboum R. Pharmacometabolomics informs pharmacogenomics. *Metabolomics*. 2016;12(7):121. <https://doi.org/10.1007/s11306-016-1066-x>
 35. Wang L, McLeod HL, Weinshilboum RM. Genomics and drug response. *N Engl J Med*. 2011;364(12):1144–53. <https://doi.org/10.1056/nejmra1010600>
 36. Kaddurah-Daouk R, Weinshilboum RM. Pharmacometabolomics: implications for clinical pharmacology and systems pharmacology. *Clin Pharmacol Ther*. 2014;95(2):154–67. <https://doi.org/10.1038/clpt.2013.217>
 37. Насырова РФ, Сивакова НА, Липатова ЛВ, Сосина КА, Дроков АП, Шнайдер НА. Биологические маркеры эффективности и безопасности противосудорожных препаратов: фармакогенетика и фармакокинетика. *Сибирское медицинское обозрение*. 2017;(1):17–25. Nasyrova RF, Sivakova NA, Lipatova LV, Sosina KA, Drovok AP, Shnayder NA. Biological markers of the antiepileptic drug efficacy and safety: pharmacogenetics and pharmacokinetics. *Siberian Medical Review*. 2017;(1):17–25 (In Russ.). <https://doi.org/10.20333/2500136-2017-1-17-25>
 38. Okumura A, Takagi M, Numoto S, Iwayama H, Azuma Y, Kurahashi H. Effects of L-carnitine supplemen-

- tation in patients with childhood-onset epilepsy prescribed valproate. *Epilepsy Behav.* 2021;122:108220. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2021.108220>
39. Guo HL, Jing X, Sun JY, Hu YH, Xu ZJ, Ni MM, et al. Valproic acid and the liver injury in patients with epilepsy: an update. *Curr Pharm Des.* 2019;25(3):343–51. <https://doi.org/10.2174/1381612825666190329145428>
 40. Yoon S, Lee H, Ji SC, Yoon SH, Cho JY, Chung JY. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of ursodeoxycholic acid in an overweight population with abnormal liver function. *Clin Pharmacol Drug Dev.* 2021;10(1):68–77. <https://doi.org/10.1002/cpdd.790>
 41. Asgarshirazi M, Shariat M, Dalili H, Keihanidoost Z. Ursodeoxycholic acid can improve liver transaminase quantities in children with anticonvulsant drugs hepatotoxicity: a pilot study. *Acta Med Iran.* 2015;53(6):351–5. PMID: 26069172
 42. Plummer S, Beaumont B, Elcombe M, Wallace S, Wright J, McInnes EF, et al. Species differences in phenobarbital-mediated UGT gene induction in rat and human liver microtissues. *Toxicol Rep.* 2020;8:155–61. <https://doi.org/10.1016/j.toxrep.2020.12.019>
 43. Tutty MA, Movia D, Prina-Mello A. Three-dimensional (3D) liver cell models – a tool for bridging the gap between animal studies and clinical trials when screening liver accumulation and toxicity of nanobiomaterials. *Drug Deliv Transl Res.* 2022;12(9):2048–74. <https://doi.org/10.1007/s13346-022-01147-0>
 44. Bochanova EN, Shnayder NA, Dmitrenko DV, Artyukhov IP, Gusev SD, Yurjeva EA, Shilkina OS. Process of personalized prescription of valproic acid as the main element of the management of epilepsy. *Int J Biomed.* 2018;(8):26–32. [https://doi.org/10.21103/Article8\(1\)_OA3](https://doi.org/10.21103/Article8(1)_OA3)
 45. Neznanov NG. A paradigm shift to treat psychoneurological disorders. *Personalized Psychiatry and Neurology.* 2021;1(1):1–2. EDN: ZSRZDY
 46. Сычев ДА, Черняева МС, Остроумова ОД. Генетические факторы риска развития нежелательных лекарственных реакций. *Безопасность и риск фармакотерапии.* 2022;10(1):48–64. Sychev DA, Chernyaeva MS, Ostroumova OD. Genetic risk factors for adverse drug reactions. *Safety and Risk of Pharmacotherapy.* 2022;10(1):48–64 (In Russ.). <https://doi.org/10.30895/2312-7821-2022-10-1-48-64>

Вклад авторов. Все авторы подтверждают соответствие своего авторства критериям ICMJE. Наибольший вклад распределен следующим образом: *Н.А. Шнайдер* – концепция и дизайн исследования, написание текста рукописи; *В.В. Гречкина* – сбор данных литературы, *В.В. Архипов* – анализ нормативных документов, редактирование текста рукописи; *Р.Ф. Насырова* – дизайн алгоритма, редактирование текста рукописи.

Authors' contributions. All the authors confirm that they meet the ICMJE criteria for authorship. The most significant contributions were as follows. *Natalia A. Shnayder* conceptualised and designed the study and drafted the manuscript. *Violetta V. Grechkina* collected literature data. *Vladimir V. Arkhipov* analysed regulatory documents and edited the manuscript. *Regina F. Nasyrova* designed the algorithm and edited the manuscript.

ОБ АВТОРАХ / AUTHORS

Шнайдер Наталья Алексеевна, д-р мед. наук, профессор
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2840-837X>
naschnaider@yandex.ru

Гречкина Виолетта Владимировна
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8279-4198>
grechkina.vv@mail.ru

Архипов Владимир Владимирович, д-р мед. наук, доцент
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1441-3418>
arkhipov@expmed.ru

Насырова Регина Фаритовна, д-р мед. наук
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1874-9434>
regina_nmrcpn@mail.ru

Поступила 28.06.2023

После доработки 28.08.2023

Принята к публикации 30.08.2023

Online first 09.11.2023

Natalia A. Shnayder, Dr. Sci. (Med.), Professor
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2840-837X>
naschnaider@yandex.ru

Violetta V. Grechkina
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8279-4198>
grechkina.vv@mail.ru

Vladimir V. Arkhipov, Dr. Sci. (Med.), Associate Professor
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1441-3418>
arkhipov@expmed.ru

Regina F. Nasyrova, Dr. Sci. (Med.)
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1874-9434>
regina_nmrcpn@mail.ru

Received 28 June 2023

Revised 28 August 2023

Accepted 30 August 2023

Online first 09 November 2023

УДК 615.065

<https://doi.org/10.30895/2312-7821-2023-11-4-463-472>

Оригинальная статья / Original article



Анализ ошибок, выявленных при экспертной оценке планов управления рисками в составе регистрационных досье лекарственных препаратов

А.О. Ловкова, С.М. Гюлахмедова✉, А.А. Дружинина, А.А. Некипелова

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

✉ Контактное лицо: Гюлахмедова Сафия Мирзабековна giulakhmedovasm@expmed.ru

РЕЗЮМЕ

Актуальность. Новая редакция Правил надлежащей практики фармаконадзора Евразийского экономического союза (GVP ЕАЭС) вступила в силу 6 декабря 2022 г. Наибольшие изменения произошли в требованиях к документам по фармаконадзору, в частности к плану управления рисками (ПУР). Изменение нормативного акта привело к появлению множественных ошибок в правоприменительной практике, поэтому возникла необходимость проведения тщательного анализа их структуры и причин, а также разработки рекомендаций для их предотвращения.

Цель. Выявление, анализ и систематизация несоответствий информации, представляемой держателями регистрационных удостоверений в плане управления рисками, новым требованиям Правил GVP ЕАЭС.

Материалы и методы. Проведен экспертный анализ 50 ПУР, поступивших в ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России после 06.12.2022 в составе регистрационных досье лекарственных препаратов для экспертизы в рамках процедур их регистрации и/или приведения досье в соответствие с требованиями ЕАЭС.

Результаты. Ошибки, допускаемые заявителями при подготовке ПУР, классифицированы по степени их влияния на интерпретацию профиля безопасности лекарственного препарата: ошибки 1-го типа могут привести к его неверной интерпретации (63% случаев), ошибки 2-го типа (грамматические ошибки, пометки и комментарии исполнителя, некорректный перевод терминов и др.) ухудшают восприятие документа, но не влияют на интерпретацию профиля безопасности (37% случаев). Наибольшее количество несоответствий требованиям Правил GVP ЕАЭС выявлено в части II ПУР, которая содержит основной объем сведений о профиле безопасности лекарственного препарата.

Выводы. Повысить качество подготовки ПУР позволит сопоставление информации, представленной в нем, с информацией в разделах регистрационного досье ЛП, включение этого документа в общую фармацевтическую систему качества в соответствии с требованиями надлежащих практик, контроль финальной версии ПУР ответственным сотрудником системы обеспечения качества держателей регистрационных удостоверений, а также регулярное повышение квалификации сотрудников фармаконадзорных подразделений.

Ключевые слова: план управления рисками; регистрация лекарственных средств; правила надлежащей практики фармаконадзора; фармаконадзор; безопасность лекарственных средств; ЕАЭС, Евразийский экономический союз; держатель регистрационного удостоверения; профиль безопасности лекарственного препарата

Для цитирования: Ловкова А.О., Гюлахмедова С.М., Дружинина А.А., Некипелова А.А. Анализ ошибок, выявленных при экспертной оценке планов управления рисками в составе регистрационных досье лекарственных препаратов. *Безопасность и риск фармакотерапии*. 2023;11(4):463–472. <https://doi.org/10.30895/2312-7821-2023-11-4-463-472>

© А.О. Ловкова, С.М. Гюлахмедова, А.А. Дружинина, А.А. Некипелова, 2023

Финансирование. Работа выполнена в рамках государственного задания ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России № 056-00052-23-00 на проведение прикладных научных исследований (номер государственного учета НИР 121021800098-4).

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Analysis of Errors Identified during Regulatory Review of Risk Management Plans Submitted as Part of Registration Dossiers

Alina O. Lovkova, Safiya M. Giulakhmedova✉, Anna A. Druzhinina, Alyona A. Nekipelova

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

✉ Corresponding author: **Safiya M. Giulakhmedova** giulakhmedovasm@expmed.ru

ABSTRACT

Scientific relevance. On 6 December 2022, an updated version of the Rules for Good Pharmacovigilance Practice of the Eurasian Economic Union (EAEU GVP) came into force. The greatest changes were made to the requirements for pharmacovigilance documents, particularly the risk management plan (RMP). In practice, the changed EAEU GVP has resulted in multiple errors, creating the need to thoroughly analyse their structure and causes and to develop recommendations for their prevention.

Aim. This study aimed to identify, analyse, and collate inconsistencies between the information submitted by marketing authorisation holders in their RMPs and the updated EAEU GVP requirements.

Materials and methods. The Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products analysed 50 RMPs received after 6 December 2022 as part of registration dossiers aimed to support marketing authorisation applications and/or align the registration dossiers with the EAEU requirements.

Results. The errors made by applicants when preparing RMPs were categorised according to their influence on the interpretation of a medicinal product's safety profile. The errors leading to incorrect safety profile interpretations were considered type 1 errors (63% of the cases). The errors affecting the perception of the RMP but not the interpretation of the safety profile (e.g., grammatical errors, notes and comments by applicants, incorrect translation of terms) were deemed type 2 errors (37% of the cases). The majority of EAEU GVP noncompliance cases were detected in Part II of the RMP, the section providing the most information on the safety profile of a medicinal product.

Conclusions. There are several ways to improve the quality of RMP preparation. The information included in the RMP should be compared with the information provided in the registration dossier. The RMP should be incorporated into the integrated pharmaceutical quality system according to the requirements of good practices. A responsible employee of the marketing authorisation holder's quality assurance system should control the final RMP version. Employees of pharmacovigilance departments should receive regular training.

Keywords: risk management plan; authorisation of medicines; rules of good pharmacovigilance practice; GVP; pharmacovigilance; drug safety; EAEU; Eurasian Economic Union; marketing authorisation holder; drug safety profile

For citation: Lovkova A.O., Giulakhmedova S.M., Druzhinina A.A., Nekipelova A.A. Analysis of errors identified during regulatory review of risk management plans submitted as part of registration dossiers. *Safety and Risk of Pharmacotherapy*. 2023;11(4):463–472. <https://doi.org/10.30895/2312-7821-2023-11-4-463-472>

Funding. The study reported in this publication was carried out as part of publicly funded research project No. 056-00052-23-00 and was supported by the Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products (R&D reporting No. 121021800098-4).

Disclosure. The authors declare having no conflict of interest requiring disclosure in this article.

Введение

Решением Совета Евразийской экономической комиссии (ЕЭК) от 19.05.2022 № 81

«О внесении изменений в Правила надлежащей практики фармаконадзора Евразийского экономического союза» была утверждена новая

редакция Правил надлежащей практики фармаконадзора ЕАЭС¹ (Good Pharmacovigilance Practices; далее – Правила GVP ЕАЭС), которая вступила в силу 06.12.2022. Детальный анализ Правил GVP ЕАЭС показал, что около 25% требований, которые содержались в предыдущей версии документа, подверглись изменениям. Наибольшее количество изменений коснулось требований к документам по фармаконадзору, в частности к плану управления рисками (ПУР) [1].

Согласно Правилам GVP ЕАЭС, ПУР представляет собой подробное описание системы управления рисками, то есть комплекс действий и мероприятий по фармаконадзору, направленных на выявление, характеристику, предотвращение или минимизацию рисков, связанных с лекарственными препаратами, включая оценку эффективности этих действий и мероприятий [2]. Держателям регистрационных удостоверений (ДРУ) необходимо представлять ПУР в составе регистрационного досье лекарственного препарата (ЛП) в случаях, указанных в п. 349 Правил GVP ЕАЭС: при подаче заявления на регистрацию ЛП и при приведении регистрационного досье ЛП в соответствие с требованиями ЕАЭС. Пунктом 350 Правил GVP ЕАЭС установлены исключения только для процедуры приведения регистрационного досье ЛП в соответствие с требованиями ЕАЭС, согласно которым ПУР не предоставляется для:

- ЛП, действующее вещество которого хорошо изучено в ходе медицинского применения, при этом признаны его эффективность и приемлемая степень безопасности и прошло не менее 10 лет с даты первого систематического и документированного применения действующего вещества (действующих веществ) данного ЛП в государстве-члене, которое осуществляет оценку заявления на приведение в соответствие с требованиями ЕАЭС и у которого отсутствует ПУР на момент приведения регистрационного досье в соответствие с требованиями ЕАЭС;
- лекарственного растительного препарата, который соответствует критериям представления упрощенного досье;
- гомеопатического ЛП, который соответствует критериям представления упрощенного досье.

Требования к структуре и содержанию ПУР отражены в пунктах 237–344 главы VI «Система управления рисками» Правил GVP

ЕАЭС. Однако, несмотря на подробное изложение в документе требований к оформлению каждой части и модуля ПУР, ДРУ допускают ошибки при его подготовке, которые приводят к направлению экспертного запроса, увеличению времени регистрации ЛП и, таким образом, отдалению момента поступления ЛП в гражданский оборот.

Цель работы – выявление, анализ и систематизация несоответствий информации, предоставляемой держателями регистрационных удостоверений в плане управления рисками, новым требованиям Правил надлежащей практики фармаконадзора Евразийского экономического союза.

Задачи исследования:

- 1) экспертный анализ ПУР, представленных в составе регистрационного досье после 06.12.2022, для оценки соответствия этого документа новым требованиям Правил GVP ЕАЭС;
- 2) выявление ошибок, допускаемых ДРУ при организации системы управления рисками и составлении ПУР с целью систематизации и определения частоты их встречаемости;
- 3) составление рекомендаций по устранению наиболее частых ошибок, допускаемых ДРУ при организации системы управления рисками и составлении ПУР.

Материалы и методы

Проведен анализ 50 ПУР, поступивших в ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России в составе регистрационных досье ЛП для экспертизы в рамках процедур регистрации ЛП и приведения досье в соответствие с требованиями ЕАЭС после вступления в силу 06.12.2022 новой редакции Правил GVP ЕАЭС. Несоответствия требованиям Правил GVP ЕАЭС были обнаружены в 31 ПУР, в результате чего был составлен 31 запрос. Общее количество выявленных ошибок в документах составило 110.

Обнаруженные ошибки классифицировали по степени их влияния на интерпретацию профиля безопасности ЛП в соответствии с разработанными нами критериями (табл. 1).

Частоту встречаемости ошибок при составлении ПУР оценивали в соответствии с разработанной нами классификацией: очень часто ($\geq 40\%$ случаев), часто (18–39%), нередко (10–17%), редко (2–9%), очень редко ($\leq 1\%$). Данные приведены в процентном соотношении и представлены графически.

¹ Решение Совета Евразийской экономической комиссии от 03.11.2016 № 87 «Об утверждении Правил надлежащей практики фармаконадзора Евразийского экономического союза» (редакция № 2 от 19.05.2022).

Таблица 1. Классификация ошибок, выявленных при проведении экспертного анализа планов управления рисками**Table 1.** Classification of errors identified during regulatory review of risk management plans

Тип ошибки <i>Error type</i>	Критерии <i>Criteria</i>
1	Ошибки, которые могут привести к неверной интерпретации профиля безопасности лекарственного препарата: неполное и/или неверное представление информации в разделах плана управления рисками или отсутствие важной и/или необходимой информации <i>Errors affecting the interpretation of the safety profile of a medicinal product (incomplete and/or incorrect presentation of information in RMP sections or lack of important and/or necessary information)</i>
2	Ошибки, ухудшающие восприятие документа, но не влияющие на интерпретацию профиля безопасности лекарственного препарата: грамматические и смысловые ошибки, пометки и замечания исполнителя, некорректный перевод терминов, внесение в документ информации, не относящейся к регистрируемому лекарственному препарату <i>Errors affecting the perception of an RMP but not the interpretation of the safety profile, including grammatical and semantic errors, personal notes and comments, incorrect translation of terms, inclusion of information not related to the medicinal product undergoing authorisation</i>

Таблица составлена авторами / The table is prepared by the authors

Результаты и обсуждение

В результате проведенного анализа установлено, что наибольшее количество ошибок (44 ошибки, 40%) ДРУ допускают при подготовке части II ПУР (рис. 1). Такое большое количество ошибок может быть вызвано тем, что эта часть ПУР включает в себя 8 модулей, которые содержат основной объем сведений о профиле безопасности ЛП [3]. Помимо этого, часто (20 ошибок, 18%) ошибки были допущены в части V ПУР. Это связано с тем, что в данном разделе ДРУ преимущественно представляли ненадлежащее описание рутинных и дополнительных мер минимизации

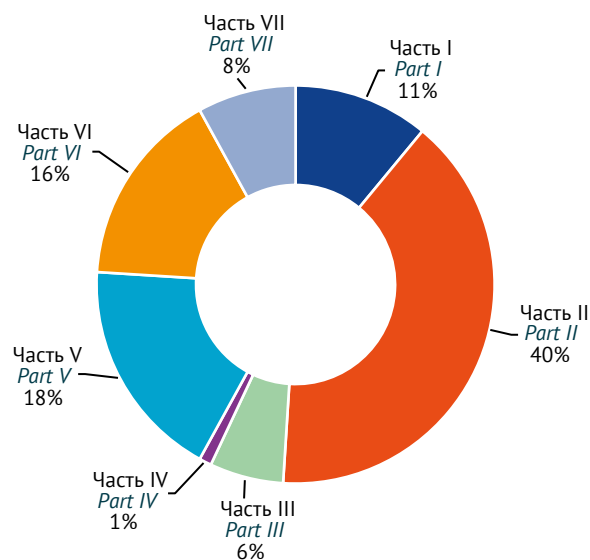


Рисунок подготовлен авторами по собственным данным / The figure is prepared by the authors using their own data

Рис. 1. Распределение ошибок, выявленных при экспертном анализе планов управления рисками, по различным частям документа

Fig. 1. Distribution of errors identified in various parts of risk management plans during regulatory review

рисков для каждой проблемы по безопасности либо такое описание отсутствовало.

Нередко ошибки встречались в частях I и VI ПУР – 12 ошибок (11%) и 17 ошибок (16%) соответственно. В остальных частях ПУР – редко: часть VII – 9 ошибок (8%), часть III – 7 ошибок (6%); и очень редко: часть IV – 1 ошибка (1%).

В части II ПУР из 44 обнаруженных в ней ошибок 50% пришлось на модуль CVII, по 14% (по 6 ошибок) – на модули CI и CIII, в остальных модулях ПУР ошибки встречались редко (2–9%) (рис. 2). Модуль CVII, в отличие от остальных модулей части II ПУР, должен быть представлен

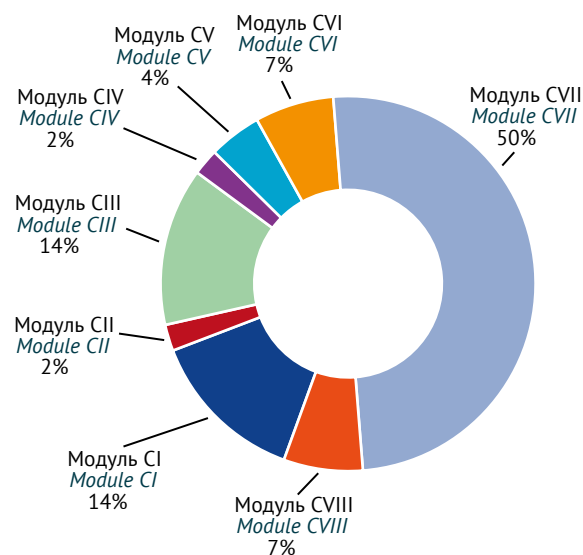


Рисунок подготовлен авторами по собственным данным / The figure is prepared by the authors using their own data

Рис. 2. Распределение ошибок, выявленных при экспертном анализе планов управления рисками, по модулям части II документа

Fig. 2. Distribution of errors identified in modules of Part II of risk management plans during regulatory review

практически для всех видов ЛП — за исключением случаев, описанных в п. 354 (б) Правил GVP ЕАЭС, — и включает в себя большой объем информации о профиле безопасности ЛП. Это может быть одной из возможных причин большого количества ошибок в данном модуле.

В 63% случаев экспертами были выявлены ошибки, которые могли привести к неверной интерпретации профиля безопасности ЛП, в 37% случаев — ошибки, ухудшающие восприятие документа, но не влияющие на интерпретацию профиля безопасности ЛП.

Ошибки 1-го типа

Общие замечания к содержанию документа.

Согласно п. 241 и 242 Правил GVP ЕАЭС, ПУР, характеризующий профиль безопасности определенного ЛП, должен содержать отсылки к соответствующим разделам регистрационного досье этого ЛП (табл. 2).

Согласно п. 353, 354(б), 355–359 Правил GVP ЕАЭС представление подробной информации в модулях СII и СIII части II ПУР не является обязательным для отдельных видов ЛП. Однако в тех случаях, когда ДРУ включает эти модули в документ, информация часто бывает неполной или противоречит данным, представленным в соответствующих разделах регистрационного досье. В качестве примера можно привести случай, когда ДРУ в модуле СIII части II ПУР представил обзор литературы по профилю безопасности ЛП из общедоступных источников информации — результаты клинических исследований (КИ), которые были проведены и завершены другими ДРУ, — и указал на отсутствие собственных КИ, тогда как в подразделах 2.7 «Резюме клинических данных» и 5 «Отчеты о клинических исследованиях» регистрационного досье ЛП была представлена информация о проведенных собственных КИ.

Другим примером является несоответствие информации в части III ПУР и в подразделах 2.5 «Обзор клинических данных» и 2.7 «Резюме клинических данных» регистрационного досье. Так, в части III ПУР ДРУ может представить данные об отсутствии необходимости проведения дополнительных мероприятий по фармаконадзору (например, пострегистрационные доклинические исследования, КИ, неинтервенционные или когортные исследования по оценке безопасности ЛП), в то время как в соответствующем разделе регистрационного досье приведена информация о продолжающемся длительном последующем наблюдении за пациентами, которые принимали участие в КИ ЛП. Такого же типа

противоречия встречаются в информации части IV ПУР и в подразделах 2.5 «Обзор клинических данных» и 2.7 «Резюме клинических данных» регистрационного досье.

Приведенные примеры демонстрируют основные варианты предоставления противоречивой информации о ЛП в рамках регистрационного досье на этот ЛП, что является причиной запросов экспертов. Чтобы избежать таких ошибок, эксперты рекомендуют ДРУ перед подачей заявления на регистрацию ЛП или приведение досье в соответствие с требованиями ЕАЭС сопоставлять информацию, представленную в ПУР, с информацией в разделах регистрационного досье ЛП.

Замечания к содержанию отдельных частей/модулей ПУР. Согласно п. 223 Правил GVP ЕАЭС требования к формату представления данных в ПУР определяются с учетом обеспечения их единообразия и соответствия представляемой информации требованиям этих Правил.

Согласно п. 237 Правил GVP ЕАЭС ПУР включает в себя 7 частей:

- часть I «Обзорная информация по лекарственному препарату»;
- часть II «Спецификация по безопасности»;
 - модуль CI «Эпидемиология показаний по целевым популяциям»;
 - модуль CII «Доклиническая часть»;
 - модуль CIII «Воздействие лекарственного препарата в клинических исследованиях»;
 - модуль CIV «Популяции, не изученные в ходе клинических исследований»;
 - модуль CV «Пострегистрационный опыт применения»;
 - модуль CVI «Дополнительные требования к спецификации по безопасности»;
 - модуль CVII «Идентифицированные и потенциальные риски»;
 - модуль CVIII «Обобщенная информация по проблемам безопасности»;
- часть III «План по фармаконадзору»;
- часть IV «План пострегистрационных исследований эффективности лекарственного препарата»;
- часть V «Меры минимизации рисков (включая оценку эффективности мер минимизации рисков)»;
- часть VI «Резюме плана управления рисками»;
- часть VII «Приложения».

В новой редакции Правил GVP ЕАЭС требования к структуре ПУР не изменились, однако изменения коснулись требований к наполнению информацией отдельных его разделов. Это повлекло за собой появление ошибок при

Таблица 2. Соответствие частей/модулей плана управления рисками и разделов/подразделов регистрационного досье лекарственного препарата²**Table 2.** Compliance of parts/modules of the risk management plan and sections/subsections of the registration dossier of a medicinal product²

Часть, модуль плана управления рисками <i>Part and module of the risk management plan</i>	Раздел/подраздел регистрационного досье <i>Section/subsection of the registration dossier</i>
Часть I «Обзорная информация по лекарственному препарату» <i>Part I "Product(s) overview"</i>	Подраздел 2.3 «Общее резюме по качеству» <i>Subsection 2.3 "Quality overall summary"</i>
	Раздел 3 «Качество» <i>Section 3 "Quality"</i>
Часть II, модуль CI «Эпидемиология показаний по целевым популяциям» <i>Part II, module SI "Epidemiology of the indication(s) and target population(s)"</i>	Подраздел 2.5 «Обзор клинических данных» <i>Subsection 2.5 "Clinical overview"</i>
Часть II, модуль CII «Доклиническая часть» <i>Part II, module SII "Non-clinical part of the safety specification"</i>	Подраздел 2.4 «Обзор доклинических данных» <i>Subsection 2.4 "Non-clinical overview"</i>
	Подраздел 2.6 «Резюме фармакологических данных в текстовом формате и в виде таблиц» <i>Subsection 2.6 "Non-clinical written and tabulated summaries"</i>
	Раздел 4 «Отчеты о доклинических (неклинических) исследованиях» <i>Section 4 "Non-clinical study reports"</i>
Часть II, модуль CIII «Экспозиция лекарственного препарата в клинических исследованиях» <i>Part II, Module SIII "Clinical trial exposure"</i>	Подраздел 2.7 «Резюме клинических данных» <i>Subsection 2.7 "Clinical summary"</i>
	Раздел 5 «Отчеты о клинических исследованиях» <i>Section 5 "Clinical study reports"</i>
Часть II, модуль CIV «Популяции, не изученные в ходе клинических исследований» <i>Part II, Module SIV "Populations not studied in clinical trials"</i>	Подраздел 2.5 «Обзор клинических данных» <i>Subsection 2.5 "Clinical overview"</i>
Часть II, модуль CV «Пострегистрационный опыт применения» <i>Part II, module SV "Post-authorisation experience"</i>	Подраздел 2.5 «Обзор клинических данных» <i>Subsection 2.5 "Clinical overview"</i>
Часть II, модуль CVII «Идентифицированные и потенциальные риски» <i>Part II, Module SVII "Identified and potential risks"</i>	Подраздел 2.5 «Обзор клинических данных (включая заключение об оценке соотношения "польза-риск")» <i>Subsection 2.5 "Clinical overview (including the conclusion on the benefit-risk assessment)"</i>
	Подраздел 2.7 «Резюме клинических данных (общая характеристика лекарственного препарата)» <i>Subsection 2.7 "Clinical summary (general characteristics of the medicinal product)"</i>
Часть II, модуль CVIII «Обобщенная информация по проблемам безопасности» <i>Part II, Module SVIII "Summary of the safety concerns"</i>	Подраздел 2.5 «Обзор клинических данных» <i>Subsection 2.5 "Clinical overview"</i>
	Подраздел 2.7 «Резюме клинических данных» <i>Subsection 2.7 "Clinical summary"</i>
Часть III «План по фармаконадзору» <i>Part III "Pharmacovigilance plan"</i>	Подраздел 2.5 «Обзор клинических данных» <i>Subsection 2.5 "Clinical overview"</i>
	Подраздел 2.7 «Резюме клинических данных» <i>Subsection 2.7 "Clinical summary"</i>
Часть IV «План пострегистрационных исследований эффективности» <i>Part IV "Plans for post-authorisation efficacy studies"</i>	Подраздел 2.5 «Обзор клинических данных» <i>Subsection 2.5 "Clinical overview"</i>
	Подраздел 2.7 «Резюме клинических данных» <i>Subsection 2.7 "Clinical summary"</i>
Часть V «Меры минимизации рисков применения лекарственного препарата (включая оценку эффективности мер минимизации рисков)» <i>Part V "Risk minimisation measures (including evaluation of the effectiveness of risk minimisation activities)"</i>	Подраздел 2.5 «Обзор клинических данных» <i>Subsection 2.5 "Clinical overview"</i>
	Подраздел 2.7 «Резюме клинических данных» <i>Subsection 2.7 "Clinical summary"</i>

Таблица заимствована из нормативного документа / The table is reproduced from the regulatory document

² Решение Совета Евразийской экономической комиссии от 03.11.2016 № 87 «Об утверждении Правил надлежащей практики фармаконадзора Евразийского экономического союза» (редакция № 2 от 19.05.2022).

описании системы управления рисками в связи с отходом от имевшегося стереотипа составления (разработки) ПУР.

Примером ошибок ДРУ, выявленных экспертами в части I ПУР, является неверное представление административной информации: даты начала и окончания сбора данных в рамках текущего ПУР, даты подписания и номера версии документа, перечня частей и модулей ПУР. Согласно п. 245 Правил GVP ЕАЭС эта информация, а также таблица с данными об обновлениях и версиях документа, должны быть приведены в разделе, предвещающем часть I ПУР [1].

Другой пример неверного представления информации — ПУР, в части I которого указано, что информация относится к ЛП в лекарственных формах (ЛФ) «капсулы» и «гель для наружного применения». Однако при анализе ПУР выявлено, что данный документ характеризует профиль безопасности ЛП только в ЛФ «капсулы», тогда как на регистрацию заявлена ЛФ «гель для наружного применения». Это является критической ошибкой, которая стала причиной запроса эксперта по уточнению и дополнению информации.

Еще одна типичная ошибка — представление в части I ПУР информации о дате и государстве первой регистрации активной фармацевтической субстанции в мире и о дате и государстве, в котором было начато ее медицинское применение. Такое требование предъявлялось в предыдущей редакции Правил GVP ЕАЭС, а в новую версию оно не включено. При этом заявитель часто оставляет без внимания новое требование: необходимость указать все торговые наименования ЛП на территории стран — членов ЕАЭС (с уточнением вида процедуры регистрации) в случаях, если этот ЛП уже был зарегистрирован в какой-либо из них.

Экспертный анализ показал, что основной причиной запросов от экспертов относительно информации части II ПУР являются ошибки, допущенные ДРУ в модулях CVI и CVII. Согласно п. 273 Правил GVP ЕАЭС в модуле CVI ПУР необходимо оценить потенциальный риск неправильного применения ЛП в незаконных целях и представить меры минимизации этого риска. Иные аспекты профиля безопасности, перечисленные в п. 275 Правил GVP ЕАЭС, должны быть подробно описаны в модуле CVII ПУР вместе с результатами оценки возможного отнесения этих рисков к важным идентифицированным или потенциальным рискам или с обоснованием их не включения в перечень важных рисков. Помимо этого, в модуле CVII должны

быть подробно рассмотрены сведения о выявленных важных идентифицированных и потенциальных рисках, а также об отсутствующей информации.

В новой редакции Правил GVP ЕАЭС в модуль CVII включен раздел «Проблемы по безопасности, которые были установлены для лекарственного препарата, при первичной подаче плана управления рисками», который отсутствовал в предыдущей версии документа. Согласно п. 278 Правил GVP ЕАЭС данный раздел формируется при первоначальной подаче ПУР и не подлежит последующим изменениям в ходе жизненного цикла ЛП. Это значит, что при написании первой версии ПУР в данном разделе указываются риски, обобщенные в модуле CVIII части II ПУР, и при дальнейшем обновлении изменения в данный раздел ПУР не вносятся. Однако довольно часто ДРУ либо не включают данный раздел в модуль CVII, либо же его описание ограничивается фразой «Неприменимо».

В разделе «Подробная информация о важных идентифицированных, важных потенциальных рисках и отсутствующей информации» модуля CVII части II ПУР, который применим на всех этапах жизненного цикла ЛП, встречается наибольшее количество ошибок, приводящих к направлению ДРУ экспертного запроса. Так, например, важные идентифицированные и важные потенциальные риски могут быть описаны в ПУР недостаточно подробно. Чаще всего заявители не представляют описание потенциального механизма развития риска, его характеристики и предотвратимости, факторов и групп риска, влияния риска на соотношение «польза–риск» и воздействия риска на общественное здоровье.

Часто описание отсутствующей информации не соответствует требованиям новой редакции Правил GVP ЕАЭС. Например, в модуле CVII ПУР отсутствует научно обоснованное предположение о причинах отличия профиля безопасности, характерного для общей целевой популяции.

В результате обобщения информации об ошибках при подготовке модулей части II ПУР выделены следующие причины направления запросов от экспертов:

- не представлена информация обо всех требуемых аспектах профиля безопасности ЛП;
- установленные проблемы по безопасности оценены не в полной мере;
- отсутствует информация о ранее выявленных рисках, которые на текущий момент исключены из перечня проблем по безопасности, и комментарии о причинах их исключения.

Информацию в части III ПУР в большинстве случаев ДРУ представляют формально, в документе отсутствует перечень запланированных мероприятий по фармаконадзору для каждой проблемы безопасности, указанной в модуле CVIII части II ПУР.

Представление информации в неполном объеме встречается и в части V ПУР. Согласно Правилам GVP ЕАЭС в данной части ПУР необходимо размещать подробное описание мер минимизации рисков, необходимых для снижения нежелательных последствий, связанных с уже установленными проблемами по безопасности. Меры минимизации рисков делятся на два типа: рутинные и дополнительные [4]. Самые распространенные ошибки касаются представления информации о рутинных мерах минимизации рисков. Согласно требованиям пунктов 323 и 324 Правил GVP ЕАЭС для важных идентифицированных рисков, важных потенциальных рисков и отсутствующей информации необходимо указывать номера разделов общей характеристики лекарственного препарата (ОХЛП) и инструкции по медицинскому применению (ИМП) ЛП или листка-вкладыша, в которых предусмотрены меры минимизации выявленных проблем безопасности. Однако отмечены случаи, когда эта информация представляется только в обобщенном виде, без указания разделов ОХЛП, ИМП ЛП или листка-вкладыша. Вместе с тем в описании рутинных мер минимизации рисков может отсутствовать указание регуляторного статуса ЛП, являющегося не менее важной рутинной мерой минимизации рисков.

В ряде случаев заявители описывают меры минимизации рисков не для каждой проблемы по безопасности, указанной в модуле CVIII части II ПУР, а, например, только для важных идентифицированных рисков и важных потенциальных рисков, при этом не перечисляют меры минимизации рисков в отношении отсутствующей информации.

Помимо непредставления полной информации о рутинных мерах минимизации в ПУР могут присутствовать ошибки при описании дополнительных мер минимизации рисков. К примеру, не представлена информация о специальных брошюрах либо отсутствует уточнение, для какого именно риска или отсутствующей информации были разработаны эти меры.

Ошибки 2-го типа

Второй тип ошибок, выявленных при анализе ПУР, не связан с несоблюдением требований

Правил GVP ЕАЭС, но их наличие значительно ухудшает общее восприятие всего документа и также может явиться причиной запросов экспертов. К примеру, были зафиксированы случаи небрежного описания и оформления финальной версии ПУР, утвержденной и поданной на экспертизу: грамматические и смысловые ошибки, личные пометки и замечания ответственного за написание ПУР сотрудника. Также отмечены случаи переноса информации из одного ПУР в другой, в связи с чем эксперт предположил, что основой для написания документа был ПУР другого препарата. В качестве примера можно привести случай из практики, когда в составе регистрационного досье представлен ПУР на ЛП «N», а в тексте встречалась информация о профиле безопасности ЛП «L».

ПУР представляет собой динамичный документ, который обновляется при изменении профиля безопасности ЛП [4]. Эта особенность ПУР влечет за собой ошибки, допускаемые при написании и оформлении данного документа. Например, при подаче обновленной версии ПУР ДРУ не изменил номер версии документа на титульном листе либо не внес изменения в таблицу частей и модулей ПУР, то есть не указал, какие части и/или модули ПУР подверглись изменениям. Также при наличии изменений в перечне рисков и/или в отсутствующей информации заявитель довольно часто не отображает это в модуле CVII части II ПУР.

В новой редакции Правил GVP ЕАЭС значительные изменения коснулись трактовки некоторых терминов (часть I «Общие положения» Правил GVP ЕАЭС). Однако эксперты выявили отдельные случаи, когда в тексте ПУР были использованы неактуальные и/или несуществующие понятия. Например, согласно новой редакции Правил GVP ЕАЭС термин «Важная отсутствующая информация» заменен термином «Отсутствующая информация», а в представленном ДРУ документе остался термин из предыдущей версии Правил GVP ЕАЭС.

Особо следует выделить отсутствие единообразия в терминологии в ПУР. Результаты экспертного анализа ПУР показали, что при подготовке документа некоторые заявители некорректно трактуют термины «мероприятия по фармаконадзору» и «меры минимизации рисков», что приводит к ошибкам в представлении информации в соответствующих частях ПУР. Согласно правилам GVP ЕАЭС мероприятия по фармаконадзору разрабатываются в целях:

- 1) изучения рисков, их подтверждения или исключения из перечня проблем по безопасности;
- 2) дальнейшей характеристики проблем по безопасности;
- 3) определения методов получения отсутствующей информации;
- 4) оценки эффективности мер минимизации риска.

Зачастую в части III ПУР упоминаются меры минимизации рисков, которые разрабатываются для снижения, предотвращения или управления рисками. Эти меры должны быть представлены в части V ПУР, однако бывают случаи, когда в этой части ПУР для проблем по безопасности описаны мероприятия по фармаконадзору.

Все подобные ошибки должны быть исправлены ответственным за подготовку ПУР сотрудником до момента подписания действующей версии ПУР и до подачи на экспертизу окончательной версии ПУР в составе регистрационного досье ЛП при его регистрации или приведении досье в соответствие с требованиями ЕАЭС.

Систематическое выявление подобных ошибок может быть связано с отсутствием должного функционирования на предприятии службы обеспечения качества (СОК) и, если служба фармаконадзора функционирует при производственной площадке, может рассматриваться как основание усомниться в соответствии документации производителя требованиям GVP и надлежащей производственной практики (Good Manufacturing Practice, GMP).

Заключение

Экспертный анализ ПУР, представленных в составе регистрационных досье ЛП при подаче заявления на регистрацию или приведении регистрационного досье в соответствие с требованиями ЕАЭС, проведенный после вступления в силу 06.12.2022 Правил GVP ЕАЭС, позволил выявить ошибки, возникающие в процессе подготовки данного документа. В 63% случаев ДРУ неполно/неверно представляли информацию в разделах ПУР либо в документе отсутствовала важная и/или необходимая информация, то есть не были соблюдены требования Правил GVP ЕАЭС. В 37% случаев обнаруженные ошибки не влияли на интерпретацию профиля безопасности ЛП, но существенно снижали качество документа и являлись причиной направления экспертного запроса. Наиболее вероятной причиной возникновения ошибок явилась недостаточная информированность ДРУ о содержании действующих нормативно-правовых документов надлежащей практики фармаконадзора.

Повысить качество подготовки ПУР позволит сопоставление информации, представленной в нем, с информацией в разделах регистрационного досье ЛП, включение этого документа в общую фармацевтическую систему качества в соответствии с требованиями GVP и GMP, контроль финальной версии ПУР ответственным сотрудником системы обеспечения качества ДРУ, а также участие сотрудников в обучающих мероприятиях по фармаконадзору для повышения их квалификации в этой сфере.

Литература / References

1. Букатина ТМ, Шубникова ЕВ. План управления рисками: экспертный анализ изменений требований Правил надлежащей практики фармаконадзора ЕАЭС к содержанию и порядку представления документа. *Безопасность и риск фармакотерапии*. 2023;11(1):30–7. Bukatina TM, Shubnikova EV. Risk management plan: an expert analysis of changes to the EAEU Good Pharmacovigilance Practice requirements for the content and submission of the document. *Safety and Risk of Pharmacotherapy*. 2023;11(1):30–7 (In Russ.). <https://doi.org/10.30895/2312-7821-2023-11-1-30-37>
2. Асецкая ИЛ, Зырянов СК, Колбин АС, Белоусов ДЮ. Система фармаконадзора в Евразийском экономическом союзе. *Качественная клиническая практика*. 2018;(4):53–72. Asetskaia IL, Zyryanov SK, Kolbin AS, Belousov DYU. Pharmacovigilance system in Eurasian Economic Union. *Good Clinical Practice*. 2018;(4):53–72 (In Russ.). <https://doi.org/10.24411/2588-0519-2018-10059>
3. Махмутова НМ, Жетерова СК. Управление рисками как элемент системы фармаконадзора: сборник трудов конференции. *Образование и наука в современных реалиях: материалы IV Международной научно-практ. конф.* Чебоксары; 2018. С. 25–7. Makhmutova NM, Zheterova SK. Risk management as an element of the pharmacovigilance system: collection of conference proceedings. *Education and science in modern realities: materials of the IV international scientific-practical conference*. Cheboksary; 2018. P. 25–7. EDN: [YUXWZC](https://doi.org/10.1186/s40780-022-00244-z)
4. Esslinger S, Quinn L, Sampat S, Otero-Lobato M, Noël W, Geldhof A, et al. Risk management plans: reassessment of safety concerns based on Good Pharmacovigilance Practices module V (revision 2) – a company experience. *J Pharm Health Care Sci*. 2022;8(1):14. <https://doi.org/10.1186/s40780-022-00244-z>

Вклад авторов. Все авторы подтверждают соответствие своего авторства критериям ICMJE. Наибольший вклад распределен следующим образом: А.О. Ловкова и С.М. Гюлахмедова – сбор, анализ и систематизация данных литературы, экспертный анализ документов ЕАЭС, написание и редактирование текста рукописи, формулировка выводов; А.А. Дружинина – сбор, анализ и систематизация данных литературы, экспертный анализ документов ЕАЭС, анализ и интерпретация результатов экспертизы документов о системе фармаконадзора, написание и редактирование текста рукописи, формулировка выводов; А.А. Некипелова – критический пересмотр содержания рукописи, подготовка графических материалов, редактирование текста рукописи.

Authors' contributions. All the authors confirm that they meet the ICMJE criteria for authorship. The most significant contributions were as follows. *Alina O. Lovkova* and *Safiya M. Giulakhmedova* collected, analysed, and collated literature data; reviewed EAEU documents; drafted and edited the manuscript; and formulated the conclusions. *Anna A. Druzhinina* collected, analysed, and collated literature data; reviewed EAEU documents; analysed and interpreted the results of reviewing pharmacovigilance materials; drafted and edited the manuscript; and formulated the conclusions. *Alyona A. Nekipelova* critically revised the content of the manuscript, prepared the graphical material, and edited the manuscript.

ОБ АВТОРАХ / AUTHORS

Ловкова Алина Олеговна

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2104-5289>
lovkovaa@expmed.ru

Гюлахмедова Сафия Мирзабековна

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9416-8135>
giulakhmedovapm@expmed.ru

Дружинина Анна Александровна

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6091-6449>
druzhininaaa@expmed.ru

Алена Александровна Некипелова

ORCID: <https://orcid.org/0009-0008-0620-238X>
nekipelovaaa@expmed.ru

Поступила 06.07.2023

После доработки 09.10.2023

Принята к публикации 17.11.2023

Alina O. Lovkova

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2104-5289>
lovkovaa@expmed.ru

Safiya M. Giulakhmedova

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9416-8135>
giulakhmedovapm@expmed.ru

Anna A. Druzhinina

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6091-6449>
druzhininaaa@expmed.ru

Alyona A. Nekipelova

ORCID: <https://orcid.org/0009-0008-0620-238X>
nekipelovaaa@expmed.ru

Received 6 July 2023

Revised 9 October 2023

Accepted 17 November 2023

<https://doi.org/10.30895/2312-7821-2023-11-4-473-474>

 Check for updates

 BY 4.0

Ингибиторы PCSK9 для профилактики сердечно-сосудистых заболеваний

РЕЗЮМЕ

Эта статья представляет собой переведенное резюме на простом языке Кокрейновского обзора, ранее опубликованного в Кокрейновской базе данных систематических обзоров. Оригинальная публикация: Schmidt AF, Carter J-PL, Pearce LS, Wilkins JT, Overington JP, Hingorani AD, Casas J. PCSK9 monoclonal antibodies for the primary and secondary prevention of cardiovascular disease. Cochrane Database of Systematic Reviews. 2020, Issue 10. Art. No.: CD011748. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD011748.pub3>

Ключевые слова: ингибиторы PCSK9; сердечно-сосудистые заболевания; профилактика; алирокумаб; эволокумаб; Кокрейновский обзор

PCSK9 Monoclonal Antibodies for the Primary and Secondary Prevention of Cardiovascular Disease

ABSTRACT

This article is the Russian translation of the Plain Language Summary (PLS) of the Cochrane Review previously published in the Cochrane Database of Systematic Reviews. Original publication: Schmidt AF, Carter J-PL, Pearce LS, Wilkins JT, Overington JP, Hingorani AD, Casas J. PCSK9 monoclonal antibodies for the primary and secondary prevention of cardiovascular disease. Cochrane Database of Systematic Reviews. 2020, Issue 10. Art. No.: CD011748. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD011748.pub3>

Keywords: PCSK9 monoclonal antibodies; cardiovascular disease; prevention; alirocumab; evolocumab; Cochrane Review

Вопрос обзора

Какова эффективность и безопасность ингибиторов PCSK9 для профилактики сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ)?

Актуальность

Несмотря на наличие эффективных лекарств (таких, как статины (которые блокируют вещество, необходимое вашему организму для выработки холестерина) или эзетимиб (который останавливает всасывание организмом холестерина из пищи), или и то и другое), которые снижают уровень холестерина липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) (иногда называемого «вредным» холестерином), ССЗ остаются важной причиной смерти и болезней. Может потребоваться

дополнительное снижение холестерина ЛПНП, особенно для людей, которые не отвечают на существующие методы лечения, снижающие уровень холестерина ЛПНП, или не имеют возможности их использовать. Лекарства, называемые ингибиторами PCSK9, являются еще одним способом снижения уровня холестерина ЛПНП и риска развития ССЗ.

Характеристика исследований

Авторы обзора нашли 23 исследования, в которых оценивалось влияние ингибиторов PCSK9 — алирокумаба и эволокумаба — на людей с высоким риском развития ССЗ. Исследования были проведены в амбулаторных условиях. Авторы обзора нашли исследования,

включенные в этот обзор, посредством электронного поиска литературы, проведенного до декабря 2019 г. Это обновление обзора, впервые опубликованного в 2017 г.

Основные результаты

Как алирокумаб, так и эволокумаб снижали риск развития ССЗ при добавлении к другим лекарствам, снижающим уровень холестерина ЛПНП (например, статинам или эзетимибу). Кроме того, алирокумаб показал снижение смертности от любых причин, соответствующие доказательства для эволокумаба были недостаточными. Для сравнения этих ингибиторов PCSK9 с другими лекарствами, снижающими холестерин ЛПНП, были доступны ограниченные

данные, часто — более низкого качества. Различия в риске между людьми, которые получали и не получали ингибиторы PCSK9, предполагают, что абсолютная польза от лечения, вероятно, будет скромной (например, изменение риска менее чем на 1%).

Качество доказательств

Мы нашли доказательства высокого качества при добавлении ингибиторов PCSK9 к существующим видам лечения препаратами, снижающими уровень холестерина ЛПНП, а также доказательства низкого и очень низкого качества при замене существующих лекарств, снижающих уровень холестерина ЛПНП, ингибиторами PCSK9.

Перевод: Виниченко Юлия Викторовна

Редактирование: Нурхаметова Диляра Фархадовна

Координация проекта по переводу на русский язык: Cochrane Russia — Кокрейн Россия на базе Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования (РМАНПО).

По вопросам, связанным с этим переводом, пожалуйста, обращайтесь по адресу: cochranerussia@gmail.com

Опубликовано с разрешения правообладателя John Wiley & Sons, Ltd

Благодарности рецензентам

Thank You to All Our Reviewers

Выражаем искреннюю признательность рецензентам, которые оказали неоценимую помощь при подготовке выпусков журнала «Безопасность и риск фармакотерапии». В 2023 г. объективную оценку и рекомендации авторам поступивших в редакцию рукописей дали:

Авакян Георгий Гагикович (Москва)
Агацарская Яна Владимировна (Ленинградская обл.)
Аксенова Валентина Александровна (Москва)
Аляутдин Ренад Николаевич (Москва)
Асадуллин Азат Раилевич (Уфа)
Асеецкая Ирина Львовна (Москва)
Батищева Галина Александровна (Воронеж)
Батуашвили Тамара Ариеловна (Москва)
Божкова Светлана Анатольевна (Санкт-Петербург)
Бочанова Елена Николаевна (Красноярск)
Букатина Татьяна Михайловна (Москва)
Васильев Павел Михайлович (Волгоград)
Вельц Наталья Юрьевна (Москва)
Верлан Надежда Вадимовна (Иркутск)
Власова Анна Викторовна (Москва)
Волкова Светлана Юрьевна (Тюмень)
Грацианская Анна Николаевна (Москва)
Гущин Ярослав Александрович (Ленинградская обл.)
Демко Ирина Владимировна (Красноярск)
Демяшкин Григорий Александрович (Москва)
Денисова Татьяна Дмитриевна (Волгоград)
Егорова Елена Александровна (Симферополь)
Енгальцева Галина Нинелевна (Москва)
Еремина Наталья Вахитовна (Москва)
Жукова Ольга Вячеславовна (Нижний Новгород)
Журавлева Евгения Олеговна (Москва)
Журавлева Марина Владимировна (Москва)
Жучкова Светлана Михайловна (Чебоксары)
Зайцева Мария Анатольевна (Санкт-Петербург)
Зыков Михаил Валерьевич (Кемерово)
Зырянов Сергей Кенсаринович (Москва)
Ивкин Дмитрий Юрьевич (Санкт-Петербург)
Изможерова Надежда Владимировна (Екатеринбург)
Казаков Руслан Евгеньевич (Москва)
Казаков Алексей Владимирович (Москва)
Калюта Татьяна Юрьевна (Саратов)
Каменева Татьяна Рудольфовна (Москва)
Ковалева Мария Александровна (Ленинградская обл.)

Кондратьева Елена Ивановна (Москва)
Кошечкин Константин Александрович (Москва)
Крышень Кирилл Леонидович (Ленинградская обл.)
Куглер Татьяна Евгеньевна (Донецк)
Лазарева Наталья Борисовна (Москва)
Ларина Вера Николаевна (Москва)
Лепик Кирилл Викторович (Санкт-Петербург)
Мазеркина Ирина Анатольевна (Москва)
Майбородин Игорь Валентинович (Новосибирск)
Матвеев Александр Васильевич (Москва)
Милячаков Кирилл Сергеевич (Москва)
Мубаракшина Ольга Алексеевна (Воронеж)
Некрасова Татьяна Анатольевна (Нижний Новгород)
Никонорова Маргарита Леонидовна (Санкт-Петербург)
Остроумова Ольга Дмитриевна (Москва)
Пономарева Наталья Юрьевна (Москва)
Порозов Юрий Борисович (Москва)
Прудникова Екатерина Валерьевна (Санкт-Петербург)
Райхельсон Карина Леонидовна (Санкт-Петербург)
Решетько Ольга Вилоровна (Саратов)
Рождественский Дмитрий Анатольевич (Москва)
Романов Борис Константинович (Москва)
Рудик Анастасия Владимировна (Москва)
Саверская Елена Николаевна (Москва)
Сивак Константин Владимирович (Санкт-Петербург)
Сорокина Александра Валериановна (Москва)
Сюбаев Рашид Даутович (Москва)
Терешкина Наталия Васильевна (Москва)
Фаустова Наталья Михайловна (Ленинградская обл.)
Фоминых Стелла Геннадьевна (Омск)
Хорошинина Лидия Павловна (Санкт-Петербург)
Чечетова Екатерина Олеговна (Москва)
Чурин Алексей Александрович (Томск)
Шаталова Ольга Викторовна (Москва)
Шнайдер Наталья Алексеевна (Санкт-Петербург)
Шредер Ольга Васильевна (Москва)
Шубникова Елена Владимировна (Москва)



БЕЗОПАСНОСТЬ И РИСК
ФАРМАКОТЕРАПИИ

ISSN 2312-7821



9 772312 782004