

ISSN 2619-1164 (Online)

Safety and Risk of Pharmacotherapy

www.risksafety.ru

ГЛАВНАЯ ТЕМА

Теневые стороны фармакотерапии: нежелательные реакции

TOM VOL. 12

Nº 4
NO. 4

2024





*За мною следом ходит тень,
Куда бы я ни шел.*

С. Михалков

Дорогие читатели и авторы!

В этом выпуске нашего журнала мы погружаемся в одну из самых актуальных и одновременно сложных тем – нежелательные эффекты лекарственных препаратов. Современная медицина, безусловно, достигла огромных успехов в лечении заболеваний и улучшении качества жизни миллионов людей. Однако наряду с достижениями наше общество должно осознавать и обсуждать теневые стороны терапии, которые зачастую не получают достаточного внимания.

По данным Всемирной организации здравоохранения, нежелательные реакции при применении лекарственных средств являются одной из основных причин госпитализации и могут значительно усугублять течение заболеваний. В этом контексте особое внимание следует уделить не только самим препаратам, но и процессу их назначения, включая такие факторы, как взаимодействие с другими лекарственными средствами, индивидуальные особенности пациента и возможные аллергические реакции.

В новом номере журнала мы постарались охватить разнообразные аспекты данной проблемы. Здесь вы найдете статьи, посвященные механизмам развития нежелательных реакций, роли индивидуальных особенностей пациентов, возрастных аспектов и сопутствующих заболеваний. Представленные результаты современных научных исследований и клинические случаи помогут лучше понять, как оптимально балансировать между терапевтической пользой и потенциальными рисками применения лекарственных средств. Каждая статья предлагает собственный взгляд на этот вопрос и призывает к активной дискуссии.

Важно отметить, что в центре нашего внимания должны находиться как врачи, так и пациенты, а также вопросы коммуникации производителей, пациентов и регуляторных органов. Открытое обсуждение рисков и нежелательных реакций на фоне применения лекарственных препаратов должно стать важным шагом в формировании осознанного подхода к лечению.

С уважением,
Ренад Николаевич АЛЮТДИН,
главный редактор журнала

Безопасность и риск фармакотерапии

Bezопасnost' i risk farmakoterapii

Рецензируемый научно-практический журнал

Основан в 1994 г.

Выходит ежеквартально (четыре раза в год)

Главный редактор

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

Редакционная коллегия

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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)

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

Лепехин 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)

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Учредитель и издатель

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

Адрес учредителя и редакции

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

Редакция

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

e-mail: birf@expmed.ru

<https://www.risksafety.ru>

Шеф-редактор

Федотова Ольга Федоровна

Fedotovaof@expmed.ru

тел.: +7 (495) 121-06-00 (доб. 63-05)

Ответственный редактор

Гойкалова Ольга Юрьевна, канд. биол. наук, доцент

Научные редакторы

Смирнова Юлия Анатольевна, канд. фарм. наук

Березкина Елена Сергеевна, канд. биол. наук

Редактор

Калиничев Сергей Анатольевич, канд. фарм. наук

Редактор перевода

Балтина Любовь Александровна

Менеджер по развитию

Мжельский Александр Анатольевич

Исполнитель

ООО «НЭИКОН ИСП»: 115114, Москва,

ул. Летниковская, д. 4, стр. 5

Типография

ООО «Издательство «Триада»:

170034, Тверь, пр. Чайковского, д. 9, оф. 514

Тираж

150 экз. Цена свободная

Подписано в печать

12.12.2024

Дата выхода в свет

16.12.2024

Подписной индекс

в каталоге «Пресса России» — 57940,

в каталоге агентства «Урал-Пресс» — 57940

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

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

Журнал входит в Перечень рецензируемых научных изданий, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук, на соискание ученой степени доктора наук (категория K1).

Двухлетний импакт-фактор РИНЦ — 0,930.

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 ЛАНЬ, DOAJ, WorldCat, Академия Google (Google Scholar), Base, Lens.org и др.

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

Плата за публикацию статьи и рецензирование рукописи не взимается.

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

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

На обложке лицензированное изображение фото-банка ООО «Фотодженика» <https://photogenica.ru/zoom/PHX72918383/>

© Составление, оформление. ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России, 2024

Safety and Risk of Pharmacotherapy

Bezopasnost' i risk farmakoterapii

A peer-reviewed research and practice journal

Founded in 1994

Published quarterly (four issues per year)

Editor-in-Chief

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

Editorial Board

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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)

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)

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Founder and publisher

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

Postal address of the founder and editorial office

8/2 Petrovsky Blvd, Moscow 127051

Editorial office

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

e-mail: birf@expmed.ru
<https://www.risksafety.ru>

Managing Editor

Olga F. Fedotova

Fedotovaof@expmed.ru

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

Executive Editor

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

Science Editors

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

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

Editor

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

Translation Editor

Liubov A. Baltina

Development Manager

Alexander A. Mzhelsky

Contract publisher

NEICON ISP LLC:

4/5 Letnikovskaya St., Moscow 115114

Printing company

Triada Publishing House LLC:

9 Tchaikovsky Ave, office 514, Tver 170034

Print run

150 copies. Free price

Passed for printing

12.12.2024

Date of publication

16.12.2024

Subscription codes

Pressa Rossii catalogue: 57940

Ural-Press agency catalogue: 57940

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

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

The journal is included in the official List of peer-reviewed scientific journals which guarantee acknowledgement of the published research by the State Commission that grants Candidate of Science and Doctor of Science degrees (Category K1).

The journal's two-year RISC impact factor is 0.930.

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, Lens.org, etc.

The requirements for the layout and submission of articles are posted on the website www.risksafety.ru

There is no fee for publishing an article 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.

The cover image is a licensed image from the Photogenica image bank <https://photogenica.ru/zoom/PHX72918383/>

© Compilation, design. Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products, 2024

ГЛАВНАЯ ТЕМА: ТЕНЕВЫЕ СТОРОНЫ
ФАРМАКОТЕРАПИИ: НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫЕ РЕАКЦИИ

**Современные препараты месалазина: различия
кишечнорастворимых лекарственных форм
и фармацевтические риски снижения клинической
эффективности (обзор)**
С.Ю. Сереброва, В.А. Евтеев, Е.Ю. Демченкова,
М.В. Журавлева, А.Б. Прокофьев

**Антипсихотик-индуцированное удлинение интервала
QT и развитие Torsade de Pointes у пациентов
с психическими расстройствами: обзор**
Р.Ф. Насырова, А.В. Кидяева, М.М. Петрова, Н.А. Шнайдер

**Токсические реакции при вероятной и установленной
передозировке метотрексата у пациентов
ревматоидического профиля: серия клинических
случаев**
С.А. Докторова, И.В. Андреева, Д.Г. Кречикова,
Ю.Ю. Грабовецкая, О.С. Мажаева, В.В. Рафальский

**Применение препарата Неоваскулген off-label
при лечении отморожения стопы II–III степени:
клинический случай**
Р.В. Ищенко, Э.Я. Фисталь, Д.А. Филимонов,
М.В. Покровский, В.В. Архипов, С.В. Налётов,
В.В. Арефьев, В.В. Макиенко, Е.Н. Налётова

**Нежелательные реакции при терапии внутривенными
иммуноглобулинами: анализ данных российской
национальной базы фармаконадзора**
А.В. Нечаев, С.А. Лешина, А.Г. Клепикова, Л.А. Гайдерова,
О.Г. Корнилова, Н.Ю. Вельц, К.В. Горелов, В.А. Поливанов

**Социальные сети как источник информации
о нежелательных реакциях в пострегистрационном
фармаконадзоре: обзор**
Е.К. Нежурина, К.С. Мильчаков, А.А. Абрамова

ДОКЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

**Доклиническая оценка безопасности
противоопухолевых препаратов на основе живых
непатогенных энтеровирусов**
К.В. Сивак, К.И. Стосман, Е.Ю. Калинина, М.М. Любишин,
Я.Р. Оршанская, Т.Н. Саватеева-Любимова, С.Б. Казакова,
Д.М. Федосеева, А.С. Назаров, Е.И. Радион, С.М. Юдин,
А.А. Кескинов, В.В. Макаров, В.С. Юдин, А.О. Желтухин,
П.О. Воробьев, Д.В. Кочетков, Г.В. Ильинская,
А.В. Липатова, П.М. Чумаков

**WoE-анализ и ключевые факторы риска
при доклинической разработке лекарственных
препаратов: обзор**
Г.Н. Енгальчева, Р.Д. Сюбаев

ЭРАТУМ

**Исправление к статье Вельц Н.Ю. и соавт.
«Представление документов о системе фармаконадзора
в составе регистрационного досье в рамках процедур
ЕАЭС: анализ требований и типичных ошибок»**

НОВОСТИ КОКРЕЙН (COCHRANE)

**Улучшение отчетности медицинских работников
о неблагоприятных лекарственных реакциях и ошибках
использования лекарств**

MAIN TOPIC: THE DARK SIDE OF
PHARMACOTHERAPY: ADVERSE DRUG REACTIONS

**367 Current Mesalazine Products: Differences in Enteric-Coated
Dosage Forms and Pharmaceutical Risks of Clinical Efficacy
Reduction (Review)**
S.Yu. Serebrova, V.A. Evteev, E.Yu. Demchenkova,
M.V. Zhuravleva, A.B. Prokofiev

**380 Antipsychotic-Induced QT Prolongation and Torsade
de Pointes in Patients with Mental Disorders: A Review**
R.F. Nasyrova, A.V. Kidyaeva, M.M. Petrova, N.A. Shnayder

**396 Toxic Reactions in Probable and Confirmed Methotrexate
Overdose in Rheumatology Patients: A Case Series**
S.A. Doktorova, I.V. Andreeva, D.G. Krechikova,
Yu.Yu. Grabovetskaya, O.S. Mazhaeva, V.V. Rafalskiy

**409 Off-Label Use of Neovascugen for II–III Degree Foot
Frostbite: A Case Report**
R.V. Ishchenko, E.Ya. Fistal, D.A. Filimonov, M.V. Pokrovskii,
V.V. Arkhipov, S.V. Nalyotov, V.V. Arefiev, V.V. Makienko,
E.N. Nalyotova

**420 Adverse Reactions to Intravenous Immunoglobulin Therapy:
An Analysis of the Russian National Pharmacovigilance
Database**
A.V. Nechaev, S.A. Leshina, A.G. Klepikova, L.A. Gaiderova,
O.G. Kornilova, N.Yu. Velts, K.V. Gorelov, V.A. Polivanov

**432 Social Media as a Source of Information for the Detection
of Adverse Drug Reactions in Post-Marketing Surveillance:
A Review**
E.K. Nezhurina, K.S. Milchakov, A.A. Abramova

PRECLINICAL STUDIES

**444 Preclinical Safety Assessment of Antineoplastic Agents
Based on Live Non-Pathogenic Enteroviruses**
K.V. Sivak, K.I. Stosman, E.Yu. Kalinina, M.M. Lyubishin,
Ya.R. Orshanskaya, T.N. Savateeva-Lyubimova,
S.B. Kazakova, D.M. Fedoseeva, A.S. Nazarov, E.I. Radion,
S.M. Yudin, A.A. Keskinov, V.V. Makarov, V.S. Yudin,
A.O. Zheltukhin, P.O. Vorobyev, D.V. Kochetkov,
G.V. Ilyinskaya, A.V. Lipatova, P.M. Chumakov

**463 WoE Analysis and Key Risk Factors in Preclinical
Development of Medicinal Products: A Review**
G.N. Engalycheva, R.D. Syubaev

ERRATUM

**477 Erratum: Velts N.Yu. et al. Submission of Documents
on the Pharmacovigilance System as Part of the Registration
Dossier within the Framework of the EAEU Procedures:
Analysis of Requirements and Typical Errors**

COCHRANE PUBLICATIONS

**478 Improving Healthcare Professionals' Reporting of Adverse
Drug Reactions and Medication Errors**

УДК 615.246:615.015.11:615.014.64
<https://doi.org/10.30895/2312-7821-2024-12-4-367-379>



Обзор | Review

Современные препараты месалазина: различия кишечнорастворимых лекарственных форм и фармацевтические риски снижения клинической эффективности (обзор)

С.Ю. Сереброва^{1,2,✉}, В.А. Евтеев¹, Е.Ю. Демченкова^{1,2}, М.В. Журавлева^{1,2}, А.Б. Прокофьев^{1,2}

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

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

✉ Сереброва Светлана Юрьевна serebrova@expmed.ru

РЕЗЮМЕ

ВВЕДЕНИЕ. Препараты месалазина (5-аминосалициловая кислота) для перорального применения широко используются в лечении воспалительных заболеваний кишечника, в частности язвенного колита. Клиническая эффективность таких препаратов напрямую зависит от состава и свойств полимерных соединений, обеспечивающих таргетную доставку месалазина к пораженным участкам толстой кишки. Однако накопленная к настоящему моменту информация позволяет предположить, что высвобождение месалазина из кишечнорастворимых лекарственных форм в условиях человеческого организма отличается от его поведения в модельных условиях, что требует дополнительного изучения.

ЦЕЛЬ. Систематизация информации о кишечнорастворимых полимерах, применяемых в производстве препаратов месалазина, для оценки фармацевтических рисков снижения эффективности терапии язвенного колита.

ОБСУЖДЕНИЕ. Особенности абсорбции и метаболизма месалазина определяют необходимость применения препарата в кишечнорастворимых лекарственных формах для доставки действующего вещества непосредственно к зонам поражения толстой кишки. Установлено, что наиболее часто при изготовлении препаратов месалазина для приема внутрь используют сополимер метакриловой кислоты и метилметакрилата в соотношении мономеров 1:1, который высвобождает действующее вещество при pH 7,0. Также может применяться сополимер метакриловой кислоты и этилакрилата в соотношении мономеров 1:1, растворяющийся при pH 5,5. Показано, что у пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника могут быть широкие и перекрывающиеся диапазоны значений pH среды в органах желудочно-кишечного тракта (1,0–7,0 в желудке, 5,0–6,2 в двенадцатиперстной, 6,1–7,1 в тощей, 7,4–7,5 в подвздошной кишках, 5,7–7,5 в толстой кишке с возможностью ее закисления при язвенном колите), кроме того, значительно варьирует скорость транзита кишечного содержимого. Под влиянием этих факторов месалазин может высвобождаться из лекарственных форм в желудке и тонкой кишке, не достигая толстой кишки, что создает риск снижения клинической эффективности препаратов и развития системных нежелательных реакций.

ВЫВОДЫ. Соплимер метакриловой кислоты и метилметакрилата обеспечивает таргетную доставку 5-аминосалициловой кислоты из таблеток и гранул при лечении язвенного колита, способствуя реализации ее местного действия в толстой кишке у большинства пациентов. Разработчикам и производителям лекарственных форм месалазина для приема внутрь при выборе кишечнорастворимого полимера следует учитывать фармацевтические риски снижения эффективности препарата.

© С.Ю. Сереброва, В.А. Евтеев, Е.Ю. Демченкова, М.В. Журавлева, А.Б. Прокофьев, 2024

Ключевые слова: месалазин; месаламин; 5-аминосалициловая кислота; язвенный колит; болезнь Крона; толстая кишка; воспалительные заболевания кишечника; кишечнорастворимые оболочки; кишечнорастворимые лекарственные формы; сополимер метакриловой кислоты и метилметакрилата

Для цитирования: Сереброва С.Ю., Евтеев В.А., Демченкова Е.Ю., Журавлева М.В., Прокофьев А.Б. Современные препараты месалазина: различия кишечнорастворимых лекарственных форм и фармацевтические риски снижения клинической эффективности (обзор). *Безопасность и риск фармакотерапии*. 2024;12(4):367–379. <https://doi.org/10.30895/2312-7821-2024-12-4-367-379>

Финансирование. Работа выполнена в рамках государственного задания ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России № 056-00026-24-01 на проведение прикладных научных исследований (номер государственного учета НИР № 124022200076-2).

Потенциальный конфликт интересов. М.В. Журавлева и А.Б. Прокофьев — члены редколлегии журнала «Безопасность и риск фармакотерапии» с 2020 г. и с 2021 г. соответственно. Остальные авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Current Mesalazine Products: Differences in Enteric-Coated Dosage Forms and Pharmaceutical Risks of Clinical Efficacy Reduction (Review)

Svetlana Yu. Serebrova^{1,2,✉}, Vladimir A. Evteev¹, Elena Yu. Demchenkova^{1,2}, Marina V. Zhuravleva^{1,2}, Alexey B. Prokofiev^{1,2}

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

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

✉ Svetlana Yu. Serebrova serebrova@expmed.ru

ABSTRACT

INTRODUCTION. Oral mesalazine (5-aminosalicylic acid) products are commonly used to treat inflammatory bowel disease, in particular, ulcerative colitis. The clinical efficacy of these medicinal products depends directly on the composition and properties of the polymers used to deliver mesalazine to the affected areas of the colon. However, the information that has been accumulated to date suggests that the release of mesalazine from enteric-coated dosage forms in gastrointestinal tract simulations differs from that in the actual human gastrointestinal tract, which necessitates further research.

AIM. This study aimed to systematise information on the polymers used in the enteric coating of mesalazine products and to assess the pharmaceutical risks associated with the potential reduction in the efficacy of ulcerative colitis therapy.

DISCUSSION. The absorption and metabolism of mesalazine dictate the need for enteric-coated dosage forms to deliver the active substance directly to the affected areas of the colon. The most common polymer used in the manufacturing of oral mesalazine products is a methacrylic acid–methyl methacrylate copolymer with a monomer ratio of 1:1, which releases the active substance at pH 7.0. Some manufacturers use a methacrylic acid–ethyl acrylate copolymer with a monomer ratio of 1:1, which dissolves at pH 5.5. The gastrointestinal pH in patients with inflammatory bowel disease may vary in wide and often overlapping ranges depending on the organ (1.0–7.0 in the stomach, 5.0–6.2 in the duodenum, 6.1–7.1 in the jejunum, 7.4–7.5 in the ileum, and 5.7–7.5 in the colon with a possibility of acidification in ulcerative colitis patients). The rate of gastrointestinal transit varies widely as well. These factors may cause premature release of mesalazine in the stomach or the small intestine before the dosage form reaches the colon, which poses the risks of reduced clinical efficacy and systemic adverse effects.

CONCLUSIONS. In the vast majority of ulcerative colitis patients, the methacrylic acid–methyl methacrylate copolymer provides targeted delivery of 5-aminosalicylic acid from tablets and granules, facilitating its local action in the colon. However, developers and manufacturers selecting the polymer for enteric coating of oral mesalazine dosage forms should consider the pharmaceutical risks associated with reduced clinical efficacy.

Keywords: mesalazine; mesalamine; 5-aminosalicylic acid; ulcerative colitis; Crohn's disease; colon; inflammatory bowel disease; enteric coatings; enteric-coated dosage forms; methacrylic acid-methyl methacrylate copolymer

For citation: Serebrova S.Yu., Evteev V.A., Demchenkova E.Yu., Zhuravleva M.V., Prokofiev A.B. Current mesalazine products: differences in enteric-coated dosage forms and pharmaceutical risks of clinical efficacy reduction (review). *Safety and Risk of Pharmacotherapy*. 2024;12(4):367–379. <https://doi.org/10.30895/2312-7821-2024-12-4-367-379>

Funding. This study was conducted by the Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products as part of the applied research funded under State Assignment No. 056-00026-24-01 (R&D Registry No. 124022200076-2).

Disclosure. M.V. Zhuravleva and A.B. Prokofiev have been members of the Editorial Board of *Safety and Risk of Pharmacotherapy* since 2020 and 2021, respectively. The other authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Значительные и возрастающие показатели заболеваемости воспалительными заболеваниями кишечника (ВЗК) продемонстрированы результатами проведенной глобальной исследовательской программы бремени болезни (Global Burden of Disease Study) на основании данных из 195 стран: заболеваемость выросла с 79,5 случая на 100 000 населения в 1990 г. до 84,3 случая на 100 000 населения в 2017 г. [1]. ВЗК оказывают значительное влияние на качество жизни, трудоспособность пациентов и значительно увеличивают затраты на здравоохранение, поэтому исследования в областях этиологии, патогенеза, профилактики и лечения данной нозологической группы являются актуальными.

Препараты 5-аминосалициловой кислоты (5-АСК), или месалазина, продолжительное время применяются в лечении ВЗК, в последние годы по совокупности уточненных данных о клинической эффективности спектр показаний для 5-АСК смещен в сторону язвенного колита. Препараты месалазина производятся в кишечнорастворимых лекарственных формах в расчете на местный эффект и, соответственно, таргетную доставку к пораженным участкам толстой кишки с минимизацией высвобождения в тонкой, где данное действующее вещество способно всасываться [2, 3].

Производители полимеров, используемых в фармацевтической отрасли для изготовления кишечнорастворимых полимерных покрытий, гарантируют высвобождение действующих веществ лекарственных препаратов (ЛП) при определенных значениях pH сред раствора [4]. Данные гарантии прямо экстраполируются на клиническую практику в виде утверждений о сохранной доставке защищенных ЛП в определенные отделы пищеварительного тракта. Такие утверждения редко оппонируются

с приведением фактов о существовании межиндивидуальных различий значений pH сред желудка, толстой и тонкой кишки как в границах физиологических норм, так и в зависимости от наличия некоторых заболеваний или особенностей моторно-эвакуаторных процессов [5]. Отсутствие однозначной корреляции между высвобождением месалазина из кишечнорастворимых лекарственных форм в модельных условиях и в условиях человеческого организма не отражено в научной литературе и требует дополнительного изучения.

Цель работы – систематизация информации о кишечнорастворимых полимерах, применяемых в производстве препаратов месалазина, для оценки фармацевтических рисков снижения эффективности терапии язвенного колита.

Информация о типах и составе используемых в производстве кишечнорастворимых лекарственных форм полимеров, их физико-химических характеристиках и прочие релевантные сведения получены из инструкций по медицинскому применению препаратов месалазина, нормативной документации на портале Государственного реестра лекарственных средств¹ и на сайтах производителей кишечнорастворимых оболочек. Поиск информации осуществляли также в библиографических базах данных eLIBRARY.RU, PubMed, Scopus, в поисковой системе Google Scholar. Критерии включения статей в исследование: публикация в период 2001–2024 гг., наличие полнотекстовой версии статьи на русском или английском языке, тип публикации – оригинальная статья. Изучены международные и российские (утвержденные Минздравом России) клинические рекомендации по диагностике и лечению ВЗК. Публикации результатов клинических исследований в данном обзоре не рассматривали, поскольку достаточная для подтверждения высокой клинической эффективности доказательная база

¹ <https://grls.minzdrav.gov.ru/>

имеется для лекарственных препаратов известных международных фармацевтических компаний, но в связи со значительными различиями лекарственных форм она не может быть экстраполирована на препараты иных производителей.

ОСНОВНАЯ ЧАСТЬ

Факторы риска развития воспалительных заболеваний кишечника

ВЗК включают иммуноопосредованные патологические состояния с ежегодным ростом заболеваемости во всем мире (что ассоциируется с индустриализацией и вестернизацией общества): язвенный колит (ЯК), болезнь Крона (БК), а также микроскопический колит. Многолетние попытки описать их этиологию и патогенез имеют результатом лишь формирование внушительного и несепарированного для двух состояний перечня факторов риска, которые можно группировать по следующим категориям [6].

1. Диетические предпочтения: повышенное потребление белков животного происхождения, трансизомеров жирных кислот, омега-6 жирных кислот, сахаросодержащих напитков; при этом клетчатка, молочные продукты, докозагексаеновая кислота и некоторые полифенолы оказывают защитное действие.

2. Экзогенные токсичные соединения (курение, аэрополлютанты, антибиотики) или, наоборот, «чрезмерная гигиена», которые способны в том числе влиять на структуру и метаболизм кишечного микробного сообщества.

3. Нарушение состава и свойств кишечной микрофлоры: снижение бактериального, вирусного и грибкового разнообразия, которое приводит к уменьшению синтеза водорастворимых витаминов группы В, витамина К, короткоцепочечных жирных кислот и к повышенной продукции сероводорода, протеолитических ферментов и т.д.

4. Нарушения многофакторной барьерной функции слизистых оболочек тонкой и толстой кишки, включая ее иммунный компонент.

5. Генетические факторы: около 240 полиморфизмов в генах, кодирующих регуляторные рецепторы кишечного эпителиального барьера (например, нуклеотидсвязывающий домен олигомеризации 2 (NOD2)), провоспалительные цитокины или их рецепторы (например, TNF- α , рецепторы IL-23), регуляторные рецепторы противовоспалительных цитокинов (например, α -субъединица рецептора IL-10) и белки апоптоза.

В большинстве случаев не удается выявить единственный фактор, инициирующий патогенетические механизмы развития ВЗК у конкретного пациента. По данным Научного координационного комитета Европейской организации по изучению БК и ЯК (European Crohn's and Colitis Organisation), в настоящее время не выявлены молекулярные корреляты, определяющие подходы к диагностике и лечению моногенных ВЗК [7]. Поэтому ВЗК являются перспективным объектом исследования прецизионной медицины с более точным молекулярным профилированием основных экологических, геномных, эпигеномных, микробных, метаболомных и иммунологических факторов, вызывающих БК или ЯК. Подразумеваемая здесь мультифакторность должна опираться на машинный биостатистический анализ для интерпретации большого объема данных и их разнообразия [6].

Даже если допустить, что каждый из предполагаемых факторов или их комбинация могут приводить к развитию ВЗК, остается неочевидной итоговая направленность патофизиологических механизмов либо в сторону ЯК, либо БК.

Общая характеристика препарата месалазин

Месалазин (5-аминосалициловая кислота, 5-АСК) является одним из представителей аминопроизводных салициловой кислоты. Первым препаратом данной группы был сульфасалазин [8]. Сульфасалазин является колекарством, так как состоит из 5-АСК и сульфапиридина, связанных между собой через диазосвязь. Эта связь легко расщепляется бактериальными азоредуктазами в толстой кишке с получением двух активных компонентов [7]. Однако позднее было установлено, что именно месалазин является терапевтически активным соединением, тогда как сульфапиридин, который быстро всасывается в системный кровоток, считается функционирующим исключительно как молекула-носитель, препятствующая всасыванию месалазина в тонкой кишке, но при этом определяющая токсичность сульфасалазина (лейкопения с агранулоцитозом, токсико-аллергические кожные поражения, нарушение функции почек, панкреатит, бесплодие у мужчин и др.) [9].

Попыткой снизить риски применения сульфасалазина было создание диазосоединений на основе 5-АСК, включающих 2 молекулы 5-АСК или одну молекулу 5-АСК с носителем 4-амино-бензоил-аланином (балсалазид). Препараты на основе этих соединений не были зарегистри-

рованы в Российской Федерации; они обладают большим количеством побочных эффектов. 5-АСК стала использоваться в качестве единственного активного действующего вещества в лекарственных средствах с международным непатентованным названием (МНН) месалазин (месаламин в литературе ряда зарубежных стран)².

Точный механизм действия 5-АСК и ее производных не установлен, но описывают их местную противовоспалительную, иммуносупрессивную, антиоксидантную активность, которая обусловлена, в частности, способностью ингибировать циклооксигеназу и липоксигеназу (тем самым блокируя синтез простагландинов и лейкотриенов), пролиферацию, активацию и дифференцировку Т-клеток, снижать двигательную активность и адгезивные свойства лейкоцитов, ускорять нейтрализацию активных форм кислорода и др. Также считается, что производные 5-АСК обладают противоопухолевыми свойствами [10].

В составе препарата месалазин отсутствует сульфапиридин как ингибитор абсорбции 5-АСК. Поэтому клинический эффект последней в незащищенных формах оценивается как более низкий (большая часть незащищенного месалазина всасывается в системный кровоток уже в желудке и двенадцатиперстной кишке), а риск системных нежелательных реакций — как более высокий. Повышение эффективности и безопасности препарата было достигнуто путем использования в лекарственных формах для перорального применения кишечнорастворимой оболочки либо (при соответствующей локализации воспалительного процесса у пациента) лекарственных форм для ректального применения.

Кишечнорастворимые оболочки лекарственных форм для перорального применения

Для производства кишечнорастворимых оболочек в основном используют полимеры, способные обратимо изменять свои физико-химические свойства в зависимости от pH среды (могут повышаться или снижаться кинетика набухания, происходить конформационные перестройки в полимерной цепи, изменения растворимости и др.). На протяжении сегмента желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) от желудка до прямой кишки наблюдаются поступательные и предсказуемые по направленности изменения pH от сильноокислых до слабощелочных значе-

ний, и, зная, при каких значениях pH может растворяться кишечнорастворимая оболочка, можно предполагать, в каких отделах кишечника лекарственный препарат будет высвобождаться из соответствующей лекарственной формы [11].

В структуре кишечнорастворимых сополимеров помимо неионогенных мономеров присутствуют кислотные мономеры, которые подвергаются ионизации в определенном, более характерном либо для тонкой, либо для толстой кишки диапазоне значений pH среды. Из-за ионизации мономеров с одноименными зарядами внутри полимерных цепей происходит отталкивание ионизированных групп, что приводит к увеличению расстояния между цепями и образованию промежутков между ними, достаточных для проникновения молекул воды и набухания слоя полимера; иногда полимер при этом полностью растворяется. Уже на стадии набухания полимерный слой становится проницаемым для действующего вещества, которое в этих условиях также контактирует с водой, растворяется в ней и легче высвобождается из полимерной сети (рис. 1) [11].

Наиболее часто кишечнорастворимые оболочки производят на основе сополимеров гипромеллозы фталата (реже сукцината), сополимеров метакриловой кислоты и этилакрилата в соотношении мономеров 1:1 (обеспечивают высвобождение действующих веществ в тонкой кишке), метакриловой кислоты и метилметакрилата в соотношении мономеров 1:1 или 1:2 (обеспечивают высвобождение действующих веществ в толстой кишке) [12, 13]. На базе сополимеров производных метакриловой кислоты была создана линейка композиций с коммерческим названием Eudragit®, из которых изготавливают системы доставки с возможным включением, например, гидроксипропилметилцеллюлозы (ГПМЦ) низкой вязкости как компонента, усиливающего высвобождение лекарственного препарата в нейтральной среде, или триггеры высвобождения, реагирующие на наличие кишечной микрофлоры (применяется резистентный крахмал — смесь амилозы и амилопектина в системе Phloral®) [14, 15]. Ряд производителей, в частности, месалазина, могут использовать и иные технологические разработки при создании систем доставки, например буферизацию базового слоя в OPTICORE®, ускоряющую растворение 5-АСК и проникновение через слой Phloral® [16, 17]. Коммерческие названия по-

² Ших ЕВ, Дроздов ВН, ред. Клиническая фармакология для педиатров: учебник. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2021.

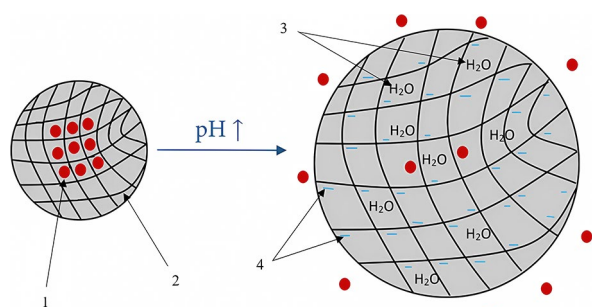


Рисунок подготовлен авторами, представлен ранее в источнике [11] / The figure was prepared by the authors for a previous publication [11]

Рис. 1. Набухание анионного полимера при повышении pH [11]: 1 — молекулы действующего вещества; 2 — полимерная сетка; 3 — молекулы воды; 4 — отрицательно заряженные участки полимерной цепи

Fig. 1. Swelling of an anionic polymer with increasing pH [11]: 1, active substance molecules; 2, polymer mesh; 3, water molecules; 4, negatively charged polymer chain sections

лимерных композиций, используемых при производстве того или иного лекарственного препарата, могут быть не указаны в инструкциях по медицинскому применению лекарственных препаратов. Принципы выбора соотношения мономеров для ряда коммерческих препаратов месалазина производителями не раскрываются.

Препараты месалазина в кишечнорастворимых лекарственных формах

По состоянию на сентябрь 2024 г. в Российской Федерации 6 производителей имели действующие регистрационные удостоверения на препарат месалазин в лекарственных формах с кишечнорастворимой оболочкой³. Лекарственные препараты месалазина для приема внутрь производятся в виде таблеток кишечнорастворимых, покрытых (пленочной) оболочкой; таблеток, покрытых кишечнорастворимой оболочкой; таблеток кишечнорастворимых с пролонгированным высвобождением, покрытых пленочной оболочкой; таблеток пролонгированного действия, покрытых кишечнорастворимой оболочкой; гранул кишечнорастворимых с пролонгированным высвобождением, покрытых оболочкой; гранул с пролонгированным высвобождением для приема внутрь. Такое разнообразие лекарственных форм, вероятно, стало следствием их реальных

различий (таблетки/гранулы; немедленное/пролонгированное высвобождение; пленочное покрытие / кишечнорастворимая оболочка) или желания производителей подчеркнуть значимые с их точки зрения особенности при регистрации лекарственного препарата, и это было обычной практикой до вступления в действие Приказа Минздрава России от 27.07.2016 № 538н, содержащего утвержденный перечень наименований лекарственных форм лекарственных препаратов⁴.

Большинство кишечнорастворимых оболочек месалазина для перорального применения содержит сополимер метакриловой кислоты и метилметакрилата в соотношении мономеров 1:1 с возможным добавлением этого же сополимера с другим соотношением мономеров — 1:2. Но могут быть иные варианты. Так, один из наиболее востребованных препаратов в составе гранул с пролонгированным высвобождением для приема внутрь и таблеток с пролонгированным высвобождением не имеет кишечнорастворимых полимеров, но содержит повидон, который медленно и независимо от pH высвобождает месалазин на протяжении всего кишечника.

Другой не менее востребованный препарат месалазина в гранулах кишечнорастворимых с пролонгированным высвобождением, покрытых оболочкой, в составе собственно оболочки содержит сополимер метакриловой кислоты и метилметакрилата в соотношении мономеров 1:1, но ядро формирует нерастворимый, но набухающий независимо от pH и более дорогой, чем повидон, сополимер метилметакрилата и этилметакрилата в соотношении мономеров 2:1 и 2% нонокситола, что также обеспечивает медленное высвобождение действующего вещества из ядра гранул.

Еще один часто назначаемый препарат в таблетках кишечнорастворимых с пролонгированным высвобождением имеет кишечнорастворимое покрытие из композиции метакриловой кислоты и метилметакрилата сополимера в соотношениях мономеров 1:1 и 1:2. Оболочка защищает содержимое лекарственной формы, состоящее из гидрофильного компонента (на основе карбоксиметилцеллюлозы натриевой соли), обеспечивающего образование вязкой гелевой массы при набухании в толстом кишечнике, и липофильного компонента (на основе стеариновой кислоты), обеспечивающего медленное

³ <https://grls.minzdrav.gov.ru/>

⁴ Приказ Минздрава России от 27.06.2016 № 538н «Об утверждении перечня наименований лекарственных форм лекарственных препаратов для медицинского применения».

растворение месалазина у поверхности слизистой оболочки толстой кишки. Таким образом, кишечнорастворимые лекарственные формы месалазина, как и других лекарственных препаратов, могут быть достаточно сложными⁵.

По нашему мнению, лекарственные формы с кишечнорастворимым полимерным покрытием на основе различных сополимеров метакриловой кислоты и метилметакрилата в наибольшей степени соответствуют современным требованиям к лечению ЯК, так как обеспечивают высвобождение месалазина преимущественно в толстой кишке. Этот процесс крайне затруднен в тонкой кишке из-за внешней оболочки препарата, утрачивающей герметичность только при pH 7,0, то есть в дистальном отделе тонкой или в толстой кишке. С другой стороны, частичное высвобождение месалазина из препарата, содержащего повидон, в тонкой кишке было бы полезным при лечении БК, поражающей и этот отдел ЖКТ. Однако в обновленных клинических рекомендациях по лечению данного заболевания месалазин в терапевтических схемах не представлен⁶, препараты 5-АСК назначают только при ЯК⁷ [18]. Следует отметить, что, в отличие от актуализированных клинических рекомендаций, в раздел «Показания к применению» инструкций по медицинскому применению большинства лекарственных препаратов месалазина включают БК.

В составе кишечнорастворимых оболочек двух препаратов месалазина с действующими регистрационными удостоверениями присутствует сополимер метакриловой кислоты и этилакрилата в соотношении мономеров 1:1. Это обеспечивает достаточно быстрое высвобождение действующего вещества при pH 5,5 среды растворения, то есть в проксимальных отделах тонкой кишки (и даже в желудке, например, при дуоденогастральном рефлюксе) с возможностью абсорбции в ней значительной части действующего вещества, что нарушает концепцию таргетной доставки месалазина к пораженным участкам кишечника при ЯК. Этот момент важно подчеркнуть, потому что для высвобождения действующих веществ в толстой кишке при pH 7,0 применяется сополимер метакриловой кис-

лоты с метилметакрилатом, а не с этилакрилатом, как, например, в кишечнорастворимых оболочках лекарственных форм ингибиторов протонной помпы⁸. Применение месалазина основано на ожидании развития его местного фармакодинамического эффекта в толстой кишке. Эффективность препарата должна быть выше при таргетной доставке, то есть при высвобождении максимального количества действующего вещества из кишечнорастворимых оболочек в зоне воспаления при ЯК; в случае же высвобождения в тонкой кишке часть действующего вещества всасывается в системный кровоток или инактивируется.

Риски снижения эффективности препаратов месалазина

Необоснованное применение в производстве препаратов месалазина полимеров, растворяющихся при pH 5,5, рассмотрено в предыдущем разделе. Высвобождение действующего вещества из лекарственных форм на основе сополимеров метакриловой кислоты метилметакрилата в соотношении мономеров 1:1 (или 1:2) не гарантирует доставку всей принятой пациентом дозы 5-АСК к участку воспаления. Это может происходить вследствие нескольких причин.

Во-первых, большое значение имеет форма ЯК: проктит, левосторонний колит, тотальный колит [19]. Если для лечения проктита в первую очередь используются лекарственные формы месалазина для местного (ректального) введения, то при терапии двух других вариантов ЯК месалазином в таблетках или гранулах в кишечнорастворимой оболочке нельзя исключить высвобождение 5-АСК в более проксимальных по отношению к пораженным участкам сегментах ЖКТ со средой с pH 7,0. В литературе указаны очень широкие диапазоны значений pH среды в органах ЖКТ в норме и при патологии: 1,0–7,0 для желудка, 5,0–6,2 для двенадцатиперстной кишки, 6,1–7,1 для тощей кишки, 7,4–7,5 для подвздошной кишки, 5,7–7,5 для толстой кишки [20–22]. Таким образом, диапазоны pH разных отделов ЖКТ в значительной степени перекрываются, и значимое для высвобождения месалазина в толстой кишке значение

⁵ Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата [Месалазин](#)

⁶ Болезнь Крона. Клинические рекомендации. Минздрав России; 2024.

⁷ Язвенный колит. Клинические рекомендации. Минздрав России; 2024.

⁸ Technical information EUDRAGIT® L 100-55. EIP / Product regulatory datasheet. <https://pharmacentral.com/wp-content/uploads/2022/03/Product-Regulatory-Datasheet-Eudragit-L-100-55.pdf>

Functional polymers to take control of your release profile. Versatility and reliability for oral solid dosage forms. <https://healthcare.evonik.com/en/drugdelivery/oral-drug-delivery/oral-excipients/eudragit-portfolio/attachment/149083?rev=fd91102acf8d769a56d0716b20544216>

pH 7,0 у отдельных пациентов зарегистрировано даже в желудке. Кроме того, значения pH в просвете толстой кишки у некоторых пациентов с ВЗК могут находиться в заметно более кислом диапазоне pH 2,3–5,5 [23–25]. Значимость данного фактора нуждается в дополнительной всесторонней оценке.

Во-вторых, неизвестно реальное время транзита лекарственных форм и содержащегося в них месалазина до пораженного участка толстой кишки, и, следовательно, время их экспозиции в средах растворения (внутрипросветном содержимом) с различными значениями pH. Например, время толстокишечного транзита может составлять от 6 до 70 ч, а при ВЗК значительно ускоряться вследствие диареи [22, 26]. Сама лекарственная форма может быстро покидать желудок или находиться в нем продолжительное время в зависимости от количества и массы включенных в нее кишечнорастворимых единиц (множество гранул или единственная таблетка); эти различия обеспечиваются особенностями функционирования мигрирующего моторного комплекса [27]. Важным для прогнозирования места высвобождения месалазина из лекарственных форм, кроме того, было бы сравнение времени его высвобождения, измеряемого в фармацевтических исследованиях, со временем транзита лекарственной формы к пораженному участку кишечника, но подобные исследования довольно сложны и не являются рутинными.

В-третьих, в исследовательской и клинической практике никак не учитывается возможное развитие в любом отделе ЖКТ рефлюксов с поступлением содержимого из более дистальных участков ЖКТ в более проксимальные, что влияет на pH и время транзита в последних.

Таким образом основными причинами преждевременного высвобождения месалазина из кишечнорастворимых лекарственных форм и таргетной доставки препарата к месту поражения являются варьирование значений pH в широком диапазоне в различных сегментах ЖКТ, что может усугубляться возможным рефлюксом, а также вариабельность времени транзита кишечного содержимого (рис. 2).

Можно предположить, что заявляемые производителями кишечнорастворимых полимеров значения pH, при которых эти полимеры растворяются, являются их физико-химическими характеристиками. Они обеспечивают высво-

бождение препаратов, заключенных в соответствующие лекарственные формы, преимущественно в проксимальном или дистальном отделах кишечника у большинства пациентов. Однако для получения реальной картины высвобождения месалазина необходимо проведение углубленных исследований.

Особенности абсорбции месалазина

После высвобождения месалазина из кишечнорастворимой лекарственной формы поступление 5-АСК в энтероциты тонкой и толстой кишки регулируется расположенными на их просветной мембране ферментами системы транспорта органических анионов OATP1B1, OATP1B3, OATP2B1. Они же представлены на базолатеральной мембране гепатоцитов, где функционируют как важный элемент системы элиминации соответствующих субстратов в желчь. Активность этих энзимов модулируется рядом факторов, таких как генетический полиморфизм, pH, провоспалительные медиаторы, вирусные инфекции, действие некоторых лекарственных препаратов и растений, метаболические заболевания (например, неалкогольный стеатогепатит); члены семейства OATP могут подвергаться гликозилированию, убиквитинированию, киназозависимому фосфорилированию [28–35]. Была обнаружена высокая активность OATP2B1 при БК и ЯК соответственно в терминальном отделе подвздошной кишки и в толстой кишке [36]. Значимыми с точки зрения лечения ЯК являются сведения о влиянии на активность OATP1B1, OATP1B3, OATP2B1 лекарственных препаратов, которые могут назначаться совместно с месалазином: циклоsporин более значимо ингибирует OATP1B1, OATP1B3, будесонид ингибирует в равной степени все три изофермента [37]. Следовательно, при комбинированной терапии ЯК внутриклеточные концентрации месалазина и его местный противовоспалительный эффект могут снижаться.

После попадания в энтероцит часть месалазина оказывает местное действие, часть поступает в системный кровоток, часть метаболизируется до неактивного метаболита N-ацетил-5-АСК с помощью фермента N-ацетиламинотрансферазы 1 типа (NAT1), субстратом которого является 5-АСК⁹. Высокая активность NAT1 определяется в печени и по всей длине кишечника, но ее интенсивность имеет значительную органныю

⁹ Mesalazine. <https://go.drugbank.com/drugs/DB00244>

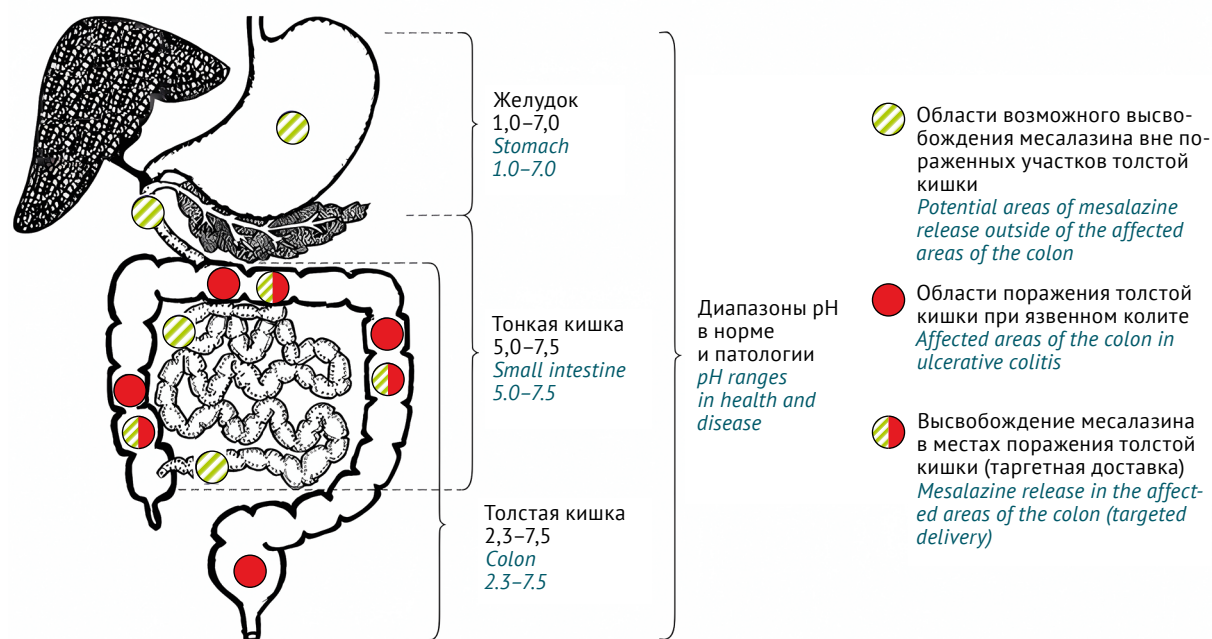


Рисунок подготовлен авторами / The figure is prepared by the authors

Рис. 2. Топография высвобождения месалазина из кишечнорастворимой оболочки в желудочно-кишечном тракте при язвенном колите в зависимости от значений pH

Fig. 2. Topography of pH-dependent mesalazine release from enteric coating in the gastrointestinal tract of ulcerative colitis patients

и межиндивидуальную (зависящую от генетического полиморфизма) вариабельность [38, 39]. Способностью к N-ацетилированию 5-АСК также обладает аэробная и анаэробная кишечная микрофлора [40].

Таким образом, при лечении ЯК вероятен частичный дефицит местного эффекта месалазина из-за абсорбции в интактной тонкой кишке, ацетилирования в клетках слизистой оболочки тонкой и толстой кишки или представителями кишечной микрофлоры. Коррекция влияния приведенных факторов в реальной клинической практике затруднена, но применение препаратов месалазина с кишечнорастворимыми оболочками на основе сополимера метакриловой кислоты и метилметакрилата в значительной степени модифицирует это влияние еще на этапе производства препарата.

Препараты месалазина в клинической практике

Действующими до 01.01.2025 клиническими рекомендациями Минздрава России «Болезнь Крона» (K50) при поражении тонкой кишки

(кроме терминального илеита) предусмотрено назначение препаратов месалазина при легком течении заболевания с ограниченным поражением¹⁰. Однако в связи с тем, что месалазин не показал эффективности по сравнению с плацебо для индукции ремиссии БК [18, 41–44], обновленные клинические рекомендации, вступающие в действие с 01.01.2025, не поддерживают назначение месалазина при данной патологии¹¹.

Согласно действующим клиническим рекомендациям Минздрава России «Язвенный колит» (K51), при проктите (легкая и среднетяжелая атака) месалазин назначают в лекарственных формах для местного применения; пероральные формы используются при неэффективности местного лечения, в том числе в комбинации с будесонидом. В случае рецидива с необходимостью повторного введения глюкокортикостероида месалазин не рекомендуется, в том числе для последующего поддержания ремиссии. В таком случае следует назначать азатиоприн или меркаптопурин. Месалазин в лекарственных формах для местного или перорального применения рекомендуется также при тяжелом

¹⁰ Болезнь Крона. Клинические рекомендации. Минздрав России; 2021.

¹¹ Болезнь Крона. Клинические рекомендации. Минздрав России; 2024.

течении проктита в составе комбинированной терапии.

При легкой атаке левостороннего и тотального ЯК рекомендуется одновременное применение препаратов месалазина внутрь (в максимальных терапевтических дозах согласно инструкциям по медицинскому применению) и в виде клизмы (4 г/сут). В случае неэффективности дополнительно и последовательно назначают ректальные, а далее пероральные формы будесонида. После достижения ремиссии для ее поддержания пациентам назначают пероральные формы месалазина. Дополнительное введение месалазина в клизмах по 2 г × 2 раза/нед. («терапия выходного дня») увеличивает вероятность долгосрочной ремиссии.

При среднетяжелой первой атаке или ее рецидиве при левостороннем и тотальном ЯК рекомендуется аналогичное вышеописанному одновременное применение месалазина в пероральных лекарственных формах и в клизмах продолжительностью до 6–8 нед. после улучшения клинической картины и достижения положительной лабораторной динамики. После достижения ремиссии назначают месалазин перорально и 2 раза/нед. в клизмах (4 г/сут) для сохранения ремиссии. В случае отсутствия ремиссии могут назначаться топические (будесонид), системные (преднизолон) глюкокортикостероиды, с возможным последующим назначением азатиоприна, меркаптопурина или какой-либо из препаратов для генно-инженерной иммунобиологической терапии (инфликсимаб, адалимумаб, голимумаб, ведолизумаб, тофацитиниб, упадацитиниб, озанимод, устекинумаб). При достижении ремиссии проводят поддерживающую терапию генно-инженерными биологическими препаратами (если назначались), одновременно при наличии показаний могут назначаться препараты месалазина.

При тяжелой первой атаке левостороннего и тотального ЯК терапию начинают с внутривенного введения глюкокортикостероидов с возможным дополнительным введением месалазина в клизмах. Одновременно проводят коррекцию электролитных, метаболических и иных нарушений в зависимости от клинической картины заболевания. Поддержание ремиссии проводится также по индивидуально избираемым схемам. При сверхтяжелом ЯК препараты месалазина не указаны в числе рекомендованных.

Таким образом, препараты месалазина для перорального приема входят в первую линию терапии при большинстве форм ЯК как с це-

лью достижения ремиссии, так и для ее поддержания. Месалазин обычно хорошо переносится пациентами. Редкими или очень редкими нежелательными реакциями при его применении являются головная боль, головокружение, апластическая анемия, агранулоцитоз, панцитопения, нейтропения, лейкопения, тромбоцитопения, миокардит, перикардит, периферическая нейропатия, аллергические и фиброзные реакции со стороны бронхо-легочной системы (одышка, кашель, бронхоспазм, альвеолит, легочная эозинофилия, легочные инфильтраты, пневмонит и т.д.), боль в животе, диарея, вздутие живота, тошнота, рвота, острый панкреатит, нарушения функции почек (острый и хронический интерстициальный нефрит, почечная недостаточность и др.), нарушения функции печени (повышение активности печеночных ферментов, холестаз, гепатит), алоpecia, миалгия, артралгия, реакции гиперчувствительности, фоточувствительность, обратимая олигоспермия.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Особенности абсорбции и метаболизма месалазина определяют необходимость защищенной кишечнорастворимыми полимерами доставки действующего вещества непосредственно к зонам поражения толстой кишки. Наиболее часто при изготовлении препаратов месалазина для приема внутрь используют сополимер метакриловой кислоты и метилметакрилата в соотношении мономеров 1:1, который высвобождает действующее вещество при pH 7,0, обеспечивая таргетную доставку 5-аминосалициловой кислоты при язвенном колите для реализации ее местного действия в толстой кишке у большинства пациентов.

Зарегистрированные в Российской Федерации лекарственные препараты месалазина для перорального применения имеют значительные различия по составу кишечнорастворимых полимеров, используемых для производства лекарственных форм. Ряд производителей используют сополимер метакриловой кислоты и этилакрилата в соотношении мономеров 1:1, растворяющийся при pH 5,5; данная композиция подходит для лечения препаратами месалазина болезни Крона с локализацией воспалительного процесса в дистальном отделе подвздошной кишки. Однако возможность назначения препарата по данному показанию ограничена с 01.01.2025 согласно обновленным клиническим рекомендациям «Болезнь Крона» (K50), утвержденным Минздравом России в 2024 г.

В случае назначения при язвенном колите препаратов месалазина с таким составом кишечнорастворимых полимеров существует риск высвобождения действующего вещества в тонкой кишке или даже в желудке с последующей абсорбцией, развитием системных нежелательных реакций и снижением интенсивности местного терапевтического эффекта в толстой кишке.

У пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника могут быть широкие и перекрывающиеся диапазоны значений pH в различных органах желудочно-кишечного тракта, а скорость транзита кишечного содержимого значительно варьирует. Под влиянием этих факторов месалазин может высвобождаться из лекарственных форм в желудке и тонкой кишке, не достигая толстой кишки, что создает индивидуальные риски снижения клинической эф-

фективности месалазина и развития системных нежелательных лекарственных реакций даже при использовании препаратов с лекарственными формами, содержащими сополимеры метакриловой кислоты и метилметакрилата в соотношениях мономеров 1:1 или 1:2.

Перечень выявленных фармацевтических и патофизиологических рисков снижения клинической эффективности препаратов месалазина при язвенном колите не является исчерпывающим, он может дополняться, анализироваться и перерабатываться. Учет этих рисков разработчиками и производителями кишечнорастворимых лекарственных форм, а также специалистами в области экспертизы лекарственных средств, позволит повысить эффективность и безопасность применения препаратов месалазина для приема внутрь.

Литература / References

1. GBD 2017 Inflammatory Bowel Disease Collaborators. The global, regional, and national burden of inflammatory bowel disease in 195 countries and territories, 1990–2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2020;5(1):17–30. [https://doi.org/10.1016/S2468-1253\(19\)30333-4](https://doi.org/10.1016/S2468-1253(19)30333-4)
2. Iacucci M, de Silva S, Ghosh S. Mesalazine in inflammatory bowel disease: a trendy topic once again? *Can J Gastroenterol*. 2010;24(2):127–33. <https://doi.org/10.1155/2010/586092>
3. Ciorba MA. Inflammatory bowel diseases 2024. *Curr Opin Gastroenterol*. 2024;40(4):233–4. <https://doi.org/10.1097/MOG.0000000000001038>
4. Mukherji G, Wilson CG. Biopolymers and colonic delivery. In: Rathbone MJ, Hadgraft J, Roberts MS, eds. *Modified-release drug delivery technology*. New York: Marcel Dekker; 2003. P. 223–32.
5. Mohylyuk V, Yerkhova A, Katynska M, Sirko V, Patel K. Effect of elevated pH on the commercial enteric-coated omeprazole pellets resistance: patent review and multisource generics comparison. *AAPS PharmSciTech* 2021;22(5):188. <https://doi.org/10.1208/s12249-021-02038-2>
6. Little RD, Jayawardana T, Koentgen S, Zhang F, Connor SJ, Boussioutas A, et al. Pathogenesis and precision medicine for predicting response in inflammatory bowel disease: advances and future directions. *Gastroenterology*. 2024;2:e100006. <https://doi.org/10.3390/diagnostics13172797>
7. Fiocchi C, Dragoni G, Iliopoulos D, Katsanos K, Ramirez VH, Suzuki K. Results of the Seventh Scientific Workshop of ECCO: precision medicine in IBD—what, why, and how. *J Crohns Colitis*. 2021;15(9):1410–30. <https://doi.org/10.1093/ecco-jcc/jjab051>
8. Svartz N. Salazopyrin, a new sulfanilamide preparation. A. Therapeutic results in rheumatic polyarthritidis. B. Therapeutic results in ulcerative colitis. C. Toxic manifestations in treatment with sulfanilamide preparations. *Acta Med Scand*. 1942;110:577–98. <https://doi.org/10.1111/j.0954-6820.1942.tb06841.x>
9. Шапина МВ, Халиф ИЛ. Применение препаратов 5-аминосалициловой кислоты для лечения язвенного колита в различных режимах дозирования. *Медицинский совет*. 2017;(15):44–50. Shapina MV, Khalif IL. Use of 5-aminosalicylic acid for treatment of ulcerative colitis in different dosage modes. *Medical Council*. 2017;(15):44–50 (In Russ.). <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2017-15-44-50>
10. Perrotta C, Pellegrino P, Moroni E, De Palma C, Cervia D, Danelli P, Clementi E. Five-aminosalicylic acid: an update for the reappraisal of an old drug. *Gastroenterol Res Pract*. 2015;2015:456895. <https://doi.org/10.1155/2015/456895>
11. Сереброва СЮ, Евтеев ВА, Демченкова ЕЮ, Прокофьев АБ. Компендиум pH-чувствительных полимеров в лекарственных препаратах, применяемых в гастроэнтерологии: фокус на кишечнорастворимые оболочки. *Медицинский совет*. 2024;(5):134–42. Serebrova SYu, Evteev VA, Demchenkova EYu, Prokofiev AB. Compendium of pH-sensitive polymers in gastroenterology drugs: focus on enteric coatings. *Medical Council*. 2024;(5):134–42 (In Russ.). <https://doi.org/10.21518/ms2024-039>
12. Sester C, Ofridam F, Lebaz N, Gagnière E, Mangin D, Elaissari A. pH-sensitive methacrylic acid-methyl methacrylate copolymer Eudragit L100 and dimethylaminoethyl methacrylate, butyl methacrylate, and methyl methacrylate tri-copolymer Eudragit E100. *Polym Adv Technol*. 2019;31:440–50. <https://doi.org/10.1002/pat.4780>
13. Cole ET, Scott RA, Connor AL, Wilding IR, Peterreit HU, Schminke C, et. al. Enteric coated HPMC capsules designed to achieve intestinal targeting. *Int J Pharm*. 2002;231(1):83–95. [https://doi.org/10.1016/S0378-5173\(01\)00871-7](https://doi.org/10.1016/S0378-5173(01)00871-7)

14. Foppoli A, Maroni A, Moutaharrik S, Melocchi A, Zema L, Palugan L, et al. In vitro and human pharmacoscintigraphic evaluation of an oral 5-ASA delivery system for colonic release. *Int J Pharm.* 2019;572:118723. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2019.118723>
15. Ibekwe VC, Khela MK, Evans DF, Basit AW. A new concept in colonic drug targeting: a combined pH-responsive and bacterially-triggered drug delivery technology. *Aliment Pharmacol Ther.* 2008;28(7):911–6. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2036.2008.03810.x>
16. Varum F, Freire AC, Bravo R, Basit AW. OPTICORE™, an innovative and accurate colonic targeting technology. *Int J Pharm.* 2020;583:119372. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2020.119372>
17. Preisig D, Varum F, Bravo R, Hartig C, Spleiss J, Abbes S, et al. Colonic delivery of metronidazole-loaded capsules for local treatment of bacterial infections: a clinical pharmacoscintigraphy study. *Eur J Pharm Biopharm.* 2021;165:22–30. <https://doi.org/10.1016/j.ejpb.2021.05.002>
18. Gordon H, Minozzi S, Kopylov U, Verstockt B, Chaparro M, Buskens C, et al. ECCO guidelines on therapeutics in Crohn's disease: medical treatment. *J Crohns Colitis.* 2024;18(10):1531–55. <https://doi.org/10.1093/ecco-jcc/jjae091>
19. Silverberg M, Satsangi J, Ahmad T, Arnott IDR, Bernstein CN, Brant SR et al. Toward an integrated clinical, molecular and serological classification of inflammatory bowel disease: report of a working party of the 2005 Montreal World Congress of Gastroenterology. *Can J Gastroenterol.* 2005;19:5–36. <https://doi.org/10.1155/2005/269076>
20. Wahlgren M, Axenstrand M, Hakansson A, Marefati A, Pedersen LB. In vitro methods to study colon release: state of the art and an outlook on new strategies for better in-vitro biorelevant release media. *Pharmaceutics.* 2019;11(2):95. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics11020095>
21. Yamamura R, Inoue KY, Nishino K, Yamasaki S. Intestinal and fecal pH in human health. *Front Microbiomes.* 2023;2:1192316. <https://doi.org/10.3389/frmbi.2023.1192316>
22. Hua S. Advances in oral drug delivery for regional targeting in the gastrointestinal tract—influence of physiological, pathophysiological and pharmaceutical factors. *Front Pharmacol.* 2020;11:524. <https://doi.org/10.3389/fphar.2020.00524>
23. Fallingborg J, Pedersen P, Jacobsen BA. Small intestinal transit time and intraluminal pH in ileocecal resected patients with Crohn's disease. *Dig Dis Sci.* 1998;43(4):702–5. <https://doi.org/10.1023/A:1018893409596>
24. Nugent SG, Kumar D, Rampton DS, Evans DF. Intestinal luminal pH in inflammatory bowel disease: possible determinants and implications for therapy with aminosalicylates and other drugs. *Gut.* 2001;48(4):571–7. <https://doi.org/10.1136/gut.48.4.571>
25. Sasaki Y, Hada R, Nakajima H, Fukuda S, Munakata A. Improved localizing method of radiopill in measurement of entire gastrointestinal pH profiles: colonic luminal pH in normal subjects and patients with Crohn's disease. *Am J Gastroenterol.* 1997;92(1):114–8. PMID: 8995949
26. Rane K, Kukreja G, Deshmukh S, Kakad U, Jadhav P, Patole V. Robotic pills as innovative personalized medicine tools: a mini review. *Recent Adv Drug Deliv Formul.* 2024;18(1):2–11. <https://doi.org/10.2174/0126673878265457231205114925>
27. Locatelli I, Kovacic NN, Mrhar A, Bogataj M. Gastric emptying of non-disintegrating solid drug delivery systems in fasted state: relevance to drug dissolution. *Expert Opin Drug Deliv.* 2010;7(8):967–76. <https://doi.org/10.1517/17425247.2010.495982>
28. Le Vee M, Lecureur V, Stieger B, Fardel O. Regulation of drug transporter expression in human hepatocytes exposed to the proinflammatory cytokines tumor necrosis factor- α or interleukin-6. *Drug Metab Dispos.* 2009;37(3):685–93. <https://doi.org/10.1124/dmd.108.023630>
29. Gong IY, Kim RB. Impact of genetic variation in OATP transporters to drug disposition and response. *Drug Metab Pharmacokinet.* 2013;28(1):4–18. <https://doi.org/10.2133/dmpk.dmpk-12-rv-099>
30. Clarke JD, Hardwick RN, Lake AD, Lickteig AJ, Goedken MJ, Klaassen CD, et al. Synergistic interaction between genetics and disease on pravastatin disposition. *J Hepatol.* 2014;61(1):139–47. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2014.02.021>
31. Billington S, Ray AS, Salphati L, Xiao G, Chu X, Humphreys WG, et al. Transporter expression in noncancerous and cancerous liver tissue from donors with hepatocellular carcinoma and chronic hepatitis C infection quantified by LC-MS/MS proteomics. *Drug Metab Dispos.* 2018;46(2):189–96. <https://doi.org/10.1124/dmd.117.077289>
32. Vildhede A, Kimoto E, Pelis RM, Rodrigues AD, Varmas MVS. Quantitative proteomics and mechanistic modeling of transporter-mediated disposition in nonalcoholic fatty liver disease. *Clin Pharmacol Ther.* 2020;107(5):1128–37. <https://doi.org/10.1002/cpt.1699>
33. Murray M, Zhou F. Trafficking and other regulatory mechanisms for organic anion transporting polypeptides and organic anion transporters that modulate cellular drug and xenobiotic influx and that are dysregulated in disease. *Br J Pharmacol* 2017;174(13):1908–24. <https://doi.org/10.1111/bph.13785>
34. Xu D, You G. Loops and layers of post-translational modifications of drug transporters. *Adv Drug Deliv Rev.* 2017;116:37–44. <https://doi.org/10.1016/j.addr.2016.05.003>
35. Alam K, Crowe A, Wang X, Zhang P, Ding K, Li L, et al. Regulation of organic anion transporting polypeptides (OATP) 1B1- and OATP1B3-mediated transport: an updated review in the context of OATP-mediated drug-drug interactions. *Int J Mol Sci.* 2018;19(3):855. <https://doi.org/10.3390/ijms19030855>
36. Wojtal KA, Eloranta JJ, Hruz P, Gutmann H, Drewe J, Staumann A, et al. Changes in mRNA expression levels of solute carrier transporters in inflammatory bowel disease patients. *Drug Metab Dispos.* 2009;37(9):1871–7. <https://doi.org/10.1124/dmd.109.027367>
37. König J, Glaeser H, Keiser M, Mandery K, Klotz U, Fromm MF. Role of organic anion-transporting polypeptides for cellular mesalazine (5-aminosalicylic acid) uptake. *Drug Metab Dispos.* 2011;39(6):1097–102. <https://doi.org/10.1124/dmd.110.034991>
38. Hickman D, Pope J, Patil SD, Fakis G, Smelt V, Stanley LA, et al. Expression of arylamine N-acetyltrans-

- ferase in human intestine. *Gut*. 1998;42(3):402–9. <https://doi.org/10.1136/gut.42.3.402>
39. Windmill KF, Gaedigk A, Hall PM, Samarasinghe H, Grant DM, McManus ME. Localization of N-acetyltransferases NAT1 and NAT2 in human tissues. *Toxicol Sci*. 2000;54(1):19–29. <https://doi.org/10.1093/toxsci/54.1.19>
 40. Deloménie C, Fouix S, Longueaux S, Brahimi N, Bizet C, Picard B, et al. Identification and functional characterization of arylamine N-acetyltransferases in eubacteria: evidence for highly selective acetylation of 5-aminosalicylic acid. *J Bacteriol*. 2001;183(11):3417–27. <https://doi.org/10.1128/jb.183.11.3417-3427.2001>
 41. Lichtenstein GR, Loftus EV, Isaacs KL, Regueiro MD, Gerson LB, Sands BE. ACG clinical guideline: management of Crohn's disease in adults. *Am J Gastroenterol*. 2018;113(4):481–517. <https://doi.org/10.1038/ajg.2018.27>
 42. Lamb CA, Kennedy NA, Raine T, Hendy PA, Smith PJ, Limdi JK, et al. British Society of Gastroenterology consensus guidelines on the management of inflammatory bowel disease in adults. *Gut*. 2019;68(Suppl 3):1–106. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2019-318484>
 43. Ford AC, Kane SV, Khan KJ, Achkar J-P, Talley NJ, Marshall JK, et al. Efficacy of 5-aminosalicylates in Crohn's disease: systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol*. 2011;106(4):617–29. <https://doi.org/10.1038/ajg.2011.71>
 44. Torres J, Bonovas S, Doherty G, Kucharzik T, Gisbert JP, Raine T, et al. ECCO guidelines on therapeutics in Crohn's disease: medical treatment. *J Crohns Colitis*. 2020;14(1):4–22. <https://doi.org/10.1093/ecco-jcc/ijz180>

Вклад авторов. Все авторы подтверждают соответствие своего авторства критериям ICMJE. Наибольший вклад распределен следующим образом: С.Ю. Сerebrova — концепция исследования, сбор и анализ данных литературы, написание текста рукописи, формулировка выводов, критический пересмотр содержания рукописи; В.А. Евтеев — сбор и анализ данных литературы, написание текста рукописи; Е.Ю. Демченкова — сбор и анализ данных литературы, оформление и редактирование итогового варианта рукописи; М.В. Журавлева — концепция исследования, анализ данных литературы; А.Б. Прокофьев — концепция исследования, 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. *Svetlana Yu. Serebrova* conceptualised the study, collected and analysed literature data, drafted the manuscript, formulated the conclusions, and critically revised the manuscript. *Vladimir A. Evteev* collected and analysed literature data, drafted the manuscript. *Elena Yu. Demchenkova* collected and analysed literature data, formatted and edited the final version of the manuscript. *Marina V. Zhuravleva* conceptualised the study and analysed literature data. *Alexey B. Prokofiev* conceptualised the study and approved the final version of the manuscript for publication.

ОБ АВТОРАХ / AUTHORS

Сереброва Светлана Юрьевна, д-р мед. наук, профессор

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7163-7119>

Евтеев Владимир Александрович

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6150-5796>

Демченкова Елена Юрьевна, канд. фарм. наук

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1972-4386>

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

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9198-8661>

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

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7024-5546>

Svetlana Yu. Serebrova, Dr. Sci. (Med.), Professor

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7163-7119>

Vladimir A. Evteev

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6150-5796>

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

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1972-4386>

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

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9198-8661>

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

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7024-5546>

Поступила 27.08.2024

После доработки 09.10.2024

Принята к публикации 06.12.2024

Received 27 August 2024

Revised 9 October 2024

Accepted 6 December 2024

УДК 615.065:615.21:615.065:616-08-06
<https://doi.org/10.30895/2312-7821-2024-410>



Обзор | Review

Антипсихотик-индуцированное удлинение интервала QT и развитие Torsade de Pointes у пациентов с психическими расстройствами: обзор

Р.Ф. Насырова^{1,2,✉}, А.В. Кидяева^{1,3}, М.М. Петрова⁴, Н.А. Шнайдер^{1,4}

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 Международный центр образования и исследований в нейropsychиатрии, Самарский государственный медицинский университет, ул. Чапаевская, д. 89, г. Самара, 443099, Российская Федерация

³ Психиатрическая больница Святого Николая Чудотворца, наб. реки Мойки, д. 126, Санкт-Петербург, 190121, Российская Федерация

⁴ Центр коллективного пользования «Молекулярные и клеточные технологии», Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого, ул. Партизана Железняка, д. 1, г. Красноярск, 660022, Российская Федерация

✉ Насырова Регина Фаритовна regina_nmrpn@mail.ru

РЕЗЮМЕ

ВВЕДЕНИЕ. Удлинение интервала QT является одной из наиболее значимых кардиотоксических нежелательных реакций, ассоциированных с применением антипсихотиков (АП), в связи с высоким риском развития жизнеугрожающих желудочковых аритмий, в частности пируэтной тахикардии (Torsade de Pointes, TdP). **ЦЕЛЬ.** Систематизировать сведения о влиянии антипсихотиков на длительность интервала QT и риск развития пируэтной тахикардии у пациентов с психическими расстройствами и представить рекомендации по предотвращению их развития для практикующих психиатров и клинических фармакологов.

ОБСУЖДЕНИЕ. Поиск информации проводили в PubMed, eLIBRARY.RU, Google Scholar. В анализ включали полнотекстовые статьи, содержащие результаты плацебо-контролируемых исследований, перекрестных исследований, исследований типа «случай-контроль», систематических обзоров, метаанализов, Кокрейновских обзоров, опубликованных с 01.09.2013 по 30.09.2023. Основной механизм кардиотоксического действия АП заключается в ингибировании ими потенциал-зависимых ионных каналов мембраны кардиомиоцитов (прежде всего калиевых). Большинство АП 1-го поколения дозозависимо увеличивают длительность интервала QTc, наибольший риск наблюдался при применении тиоридазина, хлорпромазина и левомепромазина. Результаты проведенного анализа данных не позволили подтвердить гипотезу о том, что АП новых поколений имеют меньший риск удлинения интервала QTc по сравнению с АП 1-го поколения. Для АП 2-го и 3-го поколений в меньшей степени характерна связь между их сывороточной концентрацией и выраженностью удлинения интервала QTc. Все АП второго поколения удлиняют интервал QTc и повышают риск TdP, наибольший риск выявлен для клозапина и оланзапина. Представлено распределение АП по группам в зависимости от степени риска удлинения интервала QTc: группа низкого риска (арипипразол, луразидон, карипразин, палиперидон, зуклопентиксол), умеренного риска (кветиапин, перфеназин, флуфеназин, оланзапин, клотиапин, галоперидол) и высокого риска (хлорпромазин, промазин, клозапин, левомепромазин, зипрасидон). Обнаружено, что связь между АП-индуцированным удлинением интервала QTc и развитием

© Р.Ф. Насырова, А.В. Кидяева, М.М. Петрова, Н.А. Шнайдер, 2024

TdP неоднозначна. В случае гомогенного действия АП на кардиомиоциты риск развития TdP низкий, несмотря на значительное удлинение интервала QTc.

ВЫВОДЫ. Обобщенные данные о влиянии АП на длительность интервала QT и риск развития TdP у пациентов с психическими расстройствами, предложенные рекомендации по снижению риска развития TdP могут быть востребованы психиатрами и клиническими фармакологами при подборе АП и способствовать минимизации вероятности возникновения потенциально фатальных АП-индуцированных аритмогенных кардиологических нежелательных реакций.

Ключевые слова: антипсихотики; безопасность лекарственных средств; нежелательные реакции; синдром удлинения QT; антипсихотик-индуцированное удлинение QT; Torsade de Pointes; синдром внезапной смерти; психическое расстройство; лечение

Для цитирования: Насырова Р.Ф., Кидяева А.В., Петрова М.М., Шнайдер Н.А. Антипсихотик-индуцированное удлинение интервала QT и развитие Torsade de Pointes у пациентов с психическими расстройствами: обзор. *Безопасность и риск фармакотерапии*. 2024;12(4):380–395. <https://doi.org/10.30895/2312-7821-2024-410>

Финансирование. Работа выполнена без спонсорской поддержки.

Потенциальный конфликт интересов. Все авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Antipsychotic-Induced QT Prolongation and Torsade de Pointes in Patients with Mental Disorders: A Review

Regina F. Nasyrova^{1,2,✉}, Alla V. Kidyaeva^{1,3}, Marina M. Petrova⁴, Natalia A. Shnayder^{1,4}

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

² International Centre for Education and Research in Neuropsychiatry, Samara State Medical University, 89 Chapaevskaya St., Samara 443016, Russian Federation

³ St Nicholas Wonderworker Psychiatric Hospital, 126 Moika River Emb., St Petersburg 190121, Russian Federation

⁴ Shared Core Facilities “Molecular and Cell Technologies”, Prof. V.F. Voyno-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University, 1 Partisan Zheleznyak St., Krasnoyarsk 660022, Russian Federation

✉ Regina F. Nasyrova regina_nmrcpn@mail.ru

ABSTRACT

INTRODUCTION. The high risk of life-threatening ventricular arrhythmias, particularly Torsade de Pointes (TdP), makes QT prolongation one of the most significant adverse drug reactions (ADRs) due to cardiotoxicity associated with antipsychotics (APs).

AIM. This study aimed to systematise information about AP effects on the QT interval duration and TdP risk in patients with mental disorders and to provide recommendations on preventive measures for practising psychiatrists and clinical pharmacologists.

DISCUSSION. The authors searched information in PubMed, eLIBRARY.RU, and Google Scholar. The analysis included full-text articles on the results of placebo-controlled studies, crossover studies, case-control studies, systematic reviews, meta-analyses, and Cochrane reviews published from 1 September 2013 to 30 September 2023. The main mechanism of AP cardiotoxicity is the inhibition of voltage-gated ion channels (primarily potassium channels) in the cardiomyocyte membrane. Most first-generation APs are associated with dose-dependent QTc prolongation; thioridazine, chlorpromazine, and levomepromazine pose the highest risk of QTc prolongation and TdP.

The results of this review do not support the hypothesis of a lower risk of QTc prolongation with next-generation APs than with first-generation APs. The correlation between serum AP levels and QTc prolongation severity is less characteristic of second- and third-generation APs. However, all second-generation APs lengthen the QTc interval and increase the risk of TdP, with clozapine and olanzapine posing the highest risk. Depending on the risk of QTc prolongation, APs can be divided into 3 groups: low-risk products (aripiprazole, lurasidone, cariprazine, paliperidone, and zuclopentixol), moderate-risk products (quetiapine, perphenazine, fluphenazine, olanzapine, clothiapine, and haloperidol), and high-risk products (chlorpromazine, promazine, clozapine, levomepromazine, and ziprasidone). The relationship between AP-induced QTc prolongation and TdP is ambiguous. If an AP exerts a homogeneous effect on cardiomyocytes, the risk of TdP remains low despite significant QTc prolongation.

CONCLUSIONS. The summarised data on AP effects on QT interval duration and TdP risk in patients with mental disorders as well as the proposed recommendations for reducing TdP risk may be in demand by psychiatrists and clinical pharmacologists selecting AP and may help minimise the likelihood of potentially fatal AP-induced arrhythmogenic cardiac ADRs.

Keywords: antipsychotics; drug safety; adverse drug reactions; long QT syndrome; antipsychotic-induced QT prolongation; Torsade de Pointes; sudden death syndrome; mental disorder; treatment

For citation: Nasyrova R.F., Kidyaeva A.V., Petrova M.M., Shnayder N.A. Antipsychotic-induced QT prolongation and Torsade de Pointes in patients with mental disorders: a review. *Safety and Risk of Pharmacotherapy*. 2024;12(4):380–395. <https://doi.org/10.30895/2312-7821-2024-410>

Funding. The study was performed without external funding.

Disclosure. The authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Продолжительность жизни пациентов с хроническими психическими расстройствами, по некоторым данным, более чем на 20 лет ниже, чем в общей популяции [1]. У таких пациентов чаще встречаются сердечно-сосудистые, респираторные и метаболические нарушения [2], при этом наиболее частой причиной смерти являются сердечно-сосудистые заболевания [3]. До 40% случаев приходится на синдром внезапной смерти (СВС) [4]. Частота СВС у пациентов, принимающих антипсихотики (АП), в 2–3 раза выше, чем в общей популяции, – 15 на 10 000 лет воздействия АП [5].

АП – лекарственные средства (ЛС) психолептического (успокаивающего) действия, которые способны прежде всего редуцировать психотическую (галлюцинаторно-бредовую) симптоматику и психомоторное возбуждение [6]. Они имеют широкий спектр применения в психиатрической практике, показаны для лечения шизофрении [7], бредовых, аффективных расстройств [8, 9], синдрома Туретта [10], поведенческих нарушений у пациентов с расстройствами личности [11, 12], умственной отсталостью [13], для купирования психомоторного возбуждения различной этиологии [14], в том числе при делирии и деменции [15]. АП первого поколения чаще используют для купирования острого психоза с психомоторным возбуждением. АП второго и третьего поколений используют для лечения как продуктивной, так и негативной

симптоматики [16], а также для коррекции когнитивных расстройств у пациентов с расстройствами шизофренического спектра [17]. АП доказанно снижают частоту рецидивов психических расстройств и применяются в качестве поддерживающей терапии длительно, на протяжении многих лет [18], что обуславливает необходимость тщательного подбора АП с учетом как их эффективности, так и безопасности для пациента.

Одной из важных кардиотоксических нежелательных реакций (НР) при применении некоторых ЛС является удлинение интервала QT в связи с повышением риска развития жизнеугрожающих желудочковых аритмий, в том числе пируэтной тахикардии (Torsade de Pointes, TdP), и СВС [19–21]. Частота этих НР среди пациентов, получающих АП, достигает 8%, что вдвое превышает среднепопуляционную [22].

Интервал QT – это время от начала деполяризации до окончания реполяризации желудочков. Длительность интервала QT обратно пропорционально зависит от частоты сердечных сокращений (ЧСС) [19]. В связи с этим для более точного анализа были предложены формулы для расчета скорректированного интервала QT (QTc), нормированного по ЧСС [23] (рис. 1).

Наиболее часто в клинической практике используется формула Базетта, хотя она неточна в случае высокой или низкой ЧСС [24]. Ее использование оправдано при ЧСС от 60 до 100 уд/мин, а при бради- и тахикардии целесообразно использование формулы Фредерика. Формулы

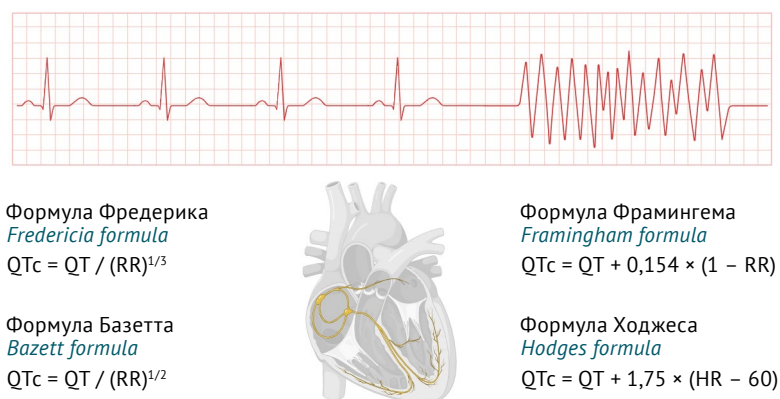


Рисунок подготовлен авторами / The figure is prepared by the authors

Рис. 1. Формулы для расчета скорректированного интервала QT (адаптировано авторами из [23]). QTc — скорректированная (относительно частоты сердечных сокращений) величина интервала QT; HR — частота сердечных сокращений; RR — интервал, рассчитывается по формуле $RR = 60/HR$, выражается в секундах

Fig. 1. Formulae for calculating the corrected QT interval (adapted by the authors from [23]). QTc, QT interval corrected for the heart rate; HR, heart rate; RR, interval between successive R-waves calculated as $RR = 60/HR$ (in seconds)

Фрамингема и Ходжеса применяют у пациентов с фибрилляцией предсердий [19]. Согласно рекомендациям Минздрава России для объективной оценки интервала QT следует использовать формулы Базетта и Фредерика¹. Управление по контролю за качеством продуктов питания и лекарственных средств США (Food and Drug Administration, FDA) рекомендует для анализа интервала QT применять преимущественно формулу Фредерика, а также другие указанные формулы, кроме формулы Базетта, являющейся по мнению экспертов FDA наихудшей².

В норме QTc составляет 340–450 мс для женщин и 340–430 мс для мужчин³. Определение АП-индуцированного удлинения интервала QTc (УИ QTc) продолжает обсуждаться. В некоторых руководствах указано, что АП-индуцированным УИ QTc считается >500 мс⁴ или увеличение интервала QTc на >60 мс по сравнению с исходным интервалом до лечения [25]. По другим руководствам, настороженность должны вызывать АП, применение которых связано с УИ QTc от исходного уровня на >20 мс [26] и >10 мс [27].

Среди пациентов с психическими расстройствами распространенность УИ QTc >500 мс со-

ставляет от 0,9 до 2,6% [28]. АП-индуцированное УИ QTc может приводить к развитию TdP, потенциально опасной для жизни форме полиморфной желудочковой тахикардии [29], которая характеризуется постепенным изменением амплитуды и закручиванием комплексов QRS вокруг изоэлектрической линии на электрокардиограмме (ЭКГ) [25].

Вероятно, данные о частоте АП-индуцированной TdP занижены. Одна из причин заключается в том, что для точного диагноза требуется запись ЭКГ во время нарушения сердечного ритма. Другая причина в том, что значительная часть пациентов не выживает после пароксизма желудочковой аритмии [30]. Женщины подвергаются более высокому риску развития АП-индуцированного TdP, чем мужчины [31]. Однако не уточнен порог УИ QTc, при котором обязательно возникает TdP, хотя QTc >500 мс был связан с двукратным или трехкратным увеличением риска развития TdP, и каждые 10 мс УИ QTc увеличивают риск развития TdP примерно на 5–7% [32]. Показано, что до 90% пациентов, у которых развивается TdP при одновременном приеме неантиаритмических ЛС, включая АП, имеют

¹ Желудочковые нарушения ритма. Желудочковые тахикардии и внезапная сердечная смерть. Клинические рекомендации. Минздрав России; 2020. https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/569_1#doc_a2

² E14 Clinical evaluation of QT/QTc interval prolongation and proarrhythmic potential for non-antiarrhythmic drugs. FDA-2004-D-0241. FDA; 2018. <https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/e14-clinical-evaluation-qtqt-c-interval-prolongation-and-proarrhythmic-potential-non-antiarrhythmic-0>

³ Желудочковые нарушения ритма. Желудочковые тахикардии и внезапная сердечная смерть. Клинические рекомендации. Минздрав России; 2020. https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/569_1#doc_a2

⁴ Там же.

длительность QTc >500 мс⁵. АП-индуцированное УИ QTc <5 мс, как правило, не считается проаритмическим, а удлинение на ≥20 мс рассматривается как определенный фактор риска TdP [33].

Таким образом, АП-индуцированное УИ QTc является серьезной междисциплинарной проблемой, поскольку может в конечном итоге привести к СВС [5] у пациента с психическим расстройством на фоне проводимой психофармакотерапии.

Цель работы — систематизировать сведения о влиянии антипсихотиков на длительность интервала QT и риск развития пируэтной тахикардии (Torsade de Pointes) у пациентов с психическими расстройствами и представить рекомендации по предотвращению их развития для практикующих психиатров и клинических фармакологов.

Поиск информации проводили в библиографических базах данных PubMed, eLIBRARY.RU и поисковой системе Google Scholar по ключевым словам: «антипсихотик», «интервал QT», «антипсихотик-индуцированное удлинение интервала QT», «внезапная сердечная смерть», «Torsade de Pointes», «лечение», «психическое расстройство». В анализ включали полнотекстовые статьи на английском и русском языках, содержащие результаты плацебо-контролируемых исследований, перекрестных исследований, исследований типа «случай–контроль», систематических обзоров, метаанализов, Кокрейновских обзоров, описания клинических случаев. Были проанализированы статьи, опубликованные с 01.09.2013 по 30.09.2023. Повторяющиеся статьи были исключены из данного нарративного обзора.

В обзоре представлены результаты анализа 34 публикаций (включая клинические случаи), посвященных влиянию АП на интервал QTc и риск развития TdP, в том числе 11 клинических исследований, проведенных в США [33, 34], Японии [35, 36], Китае, Индии, Сингапуре, Южной Корее, Таиланде, Малайзии [37], Австралии [38], Франции, Италии [28, 39], Латинской Америке [40], Великобритании [41], Австрии, Германии, Швейцарии [22]. Объемы выборок варьировали от 1 (описание клинического случая) [35, 36] до 3505 человек [39]. Возраст пациентов варьировал от младенческого [33] до 90 лет [40]. Во всех исследованиях принимали участие пациенты мужского и женского пола. Длительность приема АП варьировала от 1 сут [36] до нескольких

лет [33]. Коррекция интервала QT относительно ЧСС производилась по формулам Базетта [42] и Фредерика [33], а также с помощью номограммы [38].

ОСНОВНАЯ ЧАСТЬ

Риск антипсихотик-индуцированного удлинения интервала QTc

АП разных фармакологических групп могут иметь переменный риск УИ QTc у пациентов с психическими расстройствами, что обусловлено, прежде всего, механизмом действия АП на потенциал-зависимые ионные каналы сердца (таблица 1 «Механизмы антипсихотик-индуцированного удлинения интервала QTc», опубликована на сайте журнала⁶).

Механизмы, опосредующие АП-индуцированное УИ QTc, изучены недостаточно, хотя есть данные, указывающие на прямое влияние АП на определенные подтипы ионных каналов миокарда, преимущественно калиевые [43]. Предполагаемым ведущим механизмом является ингибирование быстрого калиевого тока замедленного выпрямления (I_{Kr}), обусловленное блокадой каналов hERG (по новой номенклатуре $K_{v11.1}$) [25, 44]. Обнаружена положительная корреляция между риском УИ QTc и сродством АП к каналу $K_{v11.1}$ [45]. Блокирование I_{Kr} приводит к увеличению продолжительности потенциала действия желудочков, что вызывает избыточный приток натрия или снижение оттока калия. Этот избыток положительно заряженных ионов приводит к расширенной фазе реполяризации, что удлиняет интервал QTc и является причиной TdP. В отличие от фибрилляции желудочков, TdP является уникальной желудочковой аритмией, поскольку она может закончиться спонтанно. Тем не менее TdP может трансформироваться в фибрилляцию желудочков и вызвать СВС [46]. Известно, что некоторые АП (сертиндол, галоперидол и тиоридазин) действуют как высокоаффинные или умеренно высокоаффинные ингибиторы калиевых каналов $K_{v11.1}$ [47]. Эти каналы, по-видимому, имеют большую пористую полость, чем другие шесть трансмембранных доменов калиевых каналов, и содержат остатки ароматических аминокислот в области S6 канала, что придает им высокую восприимчивость к взаимодействию с АП [48].

⁵ E14 and S7B Clinical and nonclinical evaluation of QT/QTc interval prolongation and proarrhythmic potential — Questions and answers. Guidance for Industry. ICH; 2022. <https://www.fda.gov/media/161198/download>

⁶ <https://doi.org/10.30895/2312-7821-2024-410-tab11>

Антипсихотики первого поколения

К АП первого поколения относят большую группу ЛС, которые можно условно разделить на две подгруппы: с мощным антипсихотическим (инцизивным) действием и преимущественно седативным действием.

Антипсихотики с мощным антипсихотическим (инцизивным) действием. К этой подгруппе относят зарегистрированные в России галоперидол, дроперидол, зуклопентиксол, перфеназин, трифлуоперазин, флупентиксол, флуфеназин⁷ и использующиеся в других странах бенперидол⁸, пенфлуридол^{*}, прохлорперазин^{*}, пимозид^{*}, пипотиазин^{*} и тиотиксен^{*}.

Наибольшее количество проанализированных нами исследований (8 из 11) было посвящено галоперидолу, но их результаты противоречивы. Согласно данным, приведенным С. Iribarren и соавт., галоперидол вызывает УИ QTc [33], а по результатам исследования Y.T. Xiang и соавт. галоперидол обладает низким риском УИ QTc (уровень значимости $p=0,03$; отношение шансов (ОШ) 0,4; 95% доверительный интервал (ДИ): 0,1–0,9) [37]. S.L. Campleman и соавт. зафиксировали УИ QTc в среднем на 8,8 мс при использовании галоперидола в токсических дозах в 24,4% случаев (ОШ 2,6; 95% ДИ 1,3–5,4) [42]. E. Raschi и соавт. заявляют о повышении риска развития TdP при применении галоперидола [39]. Однако в ряде исследований не выявлено значимого УИ QTc при использовании галоперидола как в терапевтических [22], так и в токсических дозах [38]. N. Naksuk и соавт. не обнаружили повышения риска СВС у пациентов отделения интенсивной терапии, получавших низкие дозы галоперидола для купирования делирия [49]. B. Salvati и соавт. не обнаружили УИ QTc у пациентов, принимающих галоперидол в пероральной форме [28].

Зуклопентиксол, согласно данным M.E. Friedrich и соавт., не вызывает УИ QTc [22], однако повышает риск развития TdP по результатам исследования E. Raschi и соавт. [39]. По результатам трех исследований флупентиксол при приеме в терапевтических дозах не вызывает УИ QTc [22], в токсических дозах — вызывает УИ QTc <10 мс [5] и повышает риск развития TdP [39]. Флуфеназин по результатам исследования M.E. Friedrich и соавт. не вызывает УИ QTc [22]. Однако согласно данным P.D. Lambiase и соавт. этот АП вызывает УИ QTc <10 мс при использовании в терапевтических дозах [5] и >20 мс при использовании в токсических дозах [5].

Перфеназин и прохлорперазин^{*} при применении в токсических дозах вызывают УИ QTc <10 мс [5], а трифлуоперазин не вызывает УИ QTc [38]. Результаты исследования S.R. Beach и соавт. показывают, что дроперидол вызывает УИ QTc у 1–9% пациентов, но не повышает риск развития TdP [50]. Бенперидол^{*} вызывает УИ QTc, но реже, чем галоперидол ($p=0,049$) [51]. Пимозид^{*} вызывает УИ QTc [33] и повышает риск развития TdP [39] у пациентов с психическими расстройствами.

Исследований влияния пенфлуридола^{*}, пипотиазина^{*} и тиотиксена^{*} на интервал QTc за анализируемый период нами не найдено.

Антипсихотики с преимущественно седативным действием. Ко второй подгруппе АП первого поколения относят зарегистрированные в Российской Федерации хлорпромазин, тиоридазин, левомепромазин, перициазин, промазин, тиаприд, хлорпротиксен и незарегистрированные мезоридазин^{*}, мелперон^{*}, пипамперон^{*}, цимемазин^{*}.

Хлорпромазин вызывает УИ QTc (ОШ 1,9; 95% ДИ: 1,07–3,5) [33, 37], >10 мс при использовании в терапевтических [5] и в токсических дозах (17%; 95% ДИ: 7–36%) [38]. По результатам трех исследований тиоридазин вызывает УИ QTc [33] при использовании как в терапевтических (ОШ 4,4; 95% ДИ: 1,2–15,2) [37], так и в токсических дозах [38], а также повышает риск развития TdP [38]. Левомепромазин по результатам исследования M.E. Friedrich и соавт. не вызывает УИ QTc [22]. Однако согласно данным исследования P.D. Lambiase и соавт. он вызывает УИ QTc >10 мс при использовании в терапевтических дозах [5] и повышает риск развития TdP [39]. Согласно результатам исследования I. Berling и соавт. перициазин не вызывает УИ QTc при использовании в токсических дозах [38]. Хлорпротиксен не вызывает УИ QTc [22], но повышает риск развития TdP [39]. Промазин, тиаприд и пипамперон^{*} также повышают риск развития TdP [39]. Мелперон^{*} вызывает УИ QTc >10 мс при использовании в терапевтических дозах [5] и повышает риск развития TdP [39].

Исследований влияния мезоридазина^{*} на интервал QTc за анализируемый период нами не найдено.

Антипсихотики второго поколения

К АП второго поколения относят подгруппы препаратов с преимущественно стимулирующим (дезингибирующим) действием,

⁷ <https://grls.rosminzdrav.ru/>

⁸ Здесь и далее в статье знаком «*» отмечены антипсихотики, не зарегистрированные в Российской Федерации.

мультирецепторные блокаторы и селективные антагонисты дофаминовых и серотониновых рецепторов.

Антипсихотики с преимущественно стимулирующим (дезингибирующим) действием. К этой подгруппе можно отнести амисульприд и сульпирид⁹.

В исследованиях М.Е. Friedrich и соавт. [22] и М.Н. Zhu и соавт. [52] не выявлено УИ QTc при применении амисульприда. Однако в большинстве исследований обнаружено УИ QTc при его приеме: >10 мс при использовании в терапевтических дозах [5], частота случаев УИ QTc повышается при использовании препарата в токсических дозах (28%; 95% ДИ: 17–42%) [38, 52], что ассоциировано с повышением риска развития TdP [39].

Сульпирид, согласно данным двух исследований, вызывает УИ QTc при использовании в терапевтических дозах (ОШ 2,4; 95% ДИ: 1,3–4,5) [37], риск кардиотоксичности препарата повышается при его использовании в токсических дозах [5].

Мультирецепторные блокаторы (серотонин-дофаминовые 5-HT_{2A}/D₂ антагонисты, антагонисты M₁-рецепторов, антагонисты H₁-рецепторов). В Российской Федерации разрешено применение препаратов кветиапин, клозапин, оланзапин¹⁰. В других странах используют также азенапин*, зотепин*, клотиапин*, локсапин*.

По результатам исследования Y.T. Xiang и соавт. кветиапин обладает низким риском УИ QT ($p=0,053$; ОШ 0,2; 95% ДИ: 0,05–1,02) [37]. Согласно данным 7 исследований кветиапин вызывает УИ QTc [33, 34, 53] >10 мс при использовании в терапевтических дозах [5] и в среднем на 14,1 мс при приеме в токсических дозах в 20,4% случаев (ОШ 1,87; 95% ДИ: 1,5–2,4) [42], (12%; 95% ДИ: 5–27%) [38] и повышает риск развития TdP [39, 53]. При этом использование низких доз кветиапина для купирования делирия у пациентов отделения интенсивной терапии оказалось безопасным и не повышало риск СВС [49].

Клозапин вызывает УИ QTc [28, 33, 50] (ОШ 2,4; 95% ДИ: 1,4–4,2) [5, 22, 37] и повышает риск развития TdP [39]. Клотиапин* также вызывает УИ QTc [28]. По результатам исследования S.R. Beach и соавт. азенапин* вызывает значительное УИ QTc [50]. Однако P.D. Lambiase и соавт. обнаружили, что при использовании

этого АП в токсических дозах УИ QTc составляет <10 мс [5].

Противоречивые выводы сделаны по результатам исследований оланзапина. По данным одних публикаций оланзапин вызывает значительное УИ QTc [50] и повышает риск развития TdP [39]. По данным других – оланзапин при приеме в средних и максимальных точных дозах обладает низким риском УИ QT ($p=0,03$; ОШ 0,3; 95% ДИ: 0,1–0,9) [34, 37]. Прием оланзапина в токсических дозах, по данным S.L. Campleman и соавт., не вызывает УИ QTc [42], но результаты двух других исследований продемонстрировали негрубые УИ QTc: <10 мс [5] в 3% случаев (95% ДИ: 0,5–10%) [38]. Согласно результатам исследования W.S. Aronow и соавт. оланзапин не вызывает УИ QTc при монотерапии, но при политерапии с другими ЛС группы риска вызывает УИ QTc и повышает риск развития TdP [53], например в сочетании с антидепрессантами [23] и антиконвульсантами [54].

По результатам трех исследований локсапин* вызывает незначительное УИ QTc (на 4–5 мс) при приеме в терапевтических дозах [50] и <10 мс при использовании в токсических дозах [5], но при этом повышает риск развития TdP [39].

Исследований влияния зотепина* на интервал QTc за анализируемый период нами не найдено.

Селективные антагонисты дофаминовых D₂-рецепторов и серотониновых 5-HT_{2A}-рецепторов. В этой подгруппе разрешены к применению в Российской Федерации зипрасидон, луразидон, палиперидон, рисперидон и сертиндол¹¹. В других странах используют также блансерин*, илоперидон*, пероспирон*.

По результатам 5 исследований зипрасидон вызывает значительное УИ QTc [33, 50] – более 10 мс [5] и даже более 30 мс [53], повышает риск развития TdP [39, 50], особенно при политерапии [23, 53, 54]. Сертиндол вызывает УИ QTc при использовании в терапевтических дозах: по одним данным, в среднем до 19 мс [41], по другим – более 20 мс [5]. Илоперидон* вызывает значительное УИ QTc – более 10 мс [50].

Рisperидон также вызывает УИ QTc [5, 33, 35, 37, 53]. При использовании в токсических дозах этот АП вызывает УИ QTc <10 мс [5], реже – от 12,0 (95% ДИ: 5–27%) [38] до 17,2% случаев (ОШ 1,4; 95% ДИ: 0,7–2,8) [42] – более 10 мс.

⁹ <https://grls.rosminzdrav.ru/>

¹⁰ Там же.

¹¹ Там же.

Препарат повышает риск развития TdP [39, 53]. По данным S.R. Beach и соавт., рисперидон вызывает УИ QTc и повышает риск развития TdP при наличии других факторов риска [23, 50].

Палиперидон вызывает УИ QTc >10 мс только при использовании в токсических дозах [5]. Луразидон не вызывает УИ QTc [5, 28].

Блонансерин* не вызывает УИ QTc [55]. Однако R. Kambayashi и соавт. зарегистрировали случай развития TdP у японца с наследственным синдромом УИ QTc (LQT3) при смене терапии с пероспирона* на блонансерин* [36]. Авторы объяснили это тем, что блонансерин* может вызывать рефлекторно-индуцированное повышение симпатического тонуса, приводящее к увеличению тока кальция, входящего в кардиомиоциты. Таким образом, блонансерин* может вызывать внутриклеточную перегрузку кальцием, вызывающую раннюю постдеполяризацию мембраны кардиомиоцитов, что может объяснить появление TdP у пациента [36].

Исследований влияния пероспирона* на интервал QTc за анализируемый период нами не найдено.

Антипсихотики третьего поколения

АП третьего поколения представляют собой подгруппу парциальных агонистов дофаминовых рецепторов и подгруппу селективных агонистов обратного захвата серотонина и антагонистов серотониновых рецепторов.

Парциальные агонисты дофаминовых D2- и серотониновых 5-HT_{1A}-рецепторов и антагонисты серотониновых 5-HT_{2A}-рецепторов. К этой подгруппе относят арипипразол, брекспипразол, карипразин, разрешенные к медицинскому применению в Российской Федерации¹², и применяемый за рубежом луматеперон*.

По результатам 5 исследований арипипразол не вызывает УИ QTc [22, 28, 56–59], в том числе при использовании в токсических дозах [38]. Согласно другим исследованиям, арипипразол вызывает УИ QTc в среднем на 7,6 мс в терапевтических дозах [33], <10 мс — при использовании в токсических дозах [5] или при политерапии [53], но может повышать риск развития TdP при наличии других факторов риска [39, 50] или политерапии [53]. Брекспипразол [5, 53] и карипразин не вызывают УИ QTc [5].

Исследований влияния луматеперона* на интервал QTc за анализируемый период нами не найдено.

Селективные агонисты обратного захвата серотонина и антагонист 5-HT_{2A} рецепторов. Эта подгруппа в настоящее время представлена единственным АП — пимавансерином*, не зарегистрированным в Российской Федерации.

Пимавансерин* редко (в 1,1% случаев) вызывает УИ QTc >60 мс [60, 61]. В рандомизированном клиническом исследовании эффективности пимавансерины (фаза III) для терапии психических симптомов у пациентов с болезнью Паркинсона или болезнью Альцгеймера среднее УИ QTc составило 5,4 ± 0,9 мс. У одного пациента (3%) наблюдалось бессимптомное увеличение QTc более чем на 60 мс. Всего при применении пимавансерины* было зарегистрировано 5 случаев клинически значимого, но бессимптомного УИ QTc (1,3%) [40].

Обновление данных о кардиотоксичности антипсихотиков

Проведенные нами анализ публикаций последних лет и систематизация данных продемонстрировали, что большинство АП первого поколения дозозависимо увеличивают длительность интервала QTc, в низких дозах не оказывая кардиотоксического действия, но проявляя его в высоких терапевтических и токсических дозах. Важное значение имеет форма приема АП. Например, применение парентеральной формы галоперидола требует от психиатра большей осторожности в плане этой кардиотоксической НР. Принято считать, что внутривенное введение галоперидола несет более высокий риск УИ QTc и развития TdP, чем пероральный прием. Y. Ozeki и соавт. обнаружили, что из 11 случаев летального исхода в результате TdP 8 случаев произошли при внутривенном применении галоперидола [62]. В связи с этим FDA рекомендовало проводить ЭКГ всем пациентам, получающим галоперидол [44]. Однако в более позднем исследовании S.R. Beach и соавт. не обнаружено однозначного доказательства того, что внутривенное введение некоторых АП (в частности, галоперидола) сопряжено с большим риском УИ QTc или TdP, чем применение других АП. По данным большинства проспективных исследований внутривенное использование галоперидола

¹² <https://grls.rosminzdrav.ru/>

не вызывало большего УИ QTc, чем плацебо, а частота развития TdP оказалась низкой [63].

Среди АП первого поколения риски УИ QTc и развития TdP выше у ЛС подгруппы с преимущественно седативным эффектом по сравнению с препаратами подгруппы инцизивных АП. Наибольший риск УИ QTc имеют тиоридазин, хлорпромазин и левомепромазин. По требованию FDA в 2000 г. фармацевтическая компания Novartis внесла поправки в маркировку тиоридазина с указанием на риск развития TdP и СВС при его приеме [64].

Широко распространено мнение, что АП второго поколения реже вызывают УИ QTc по сравнению с АП первого поколения [1]. Результаты проведенного нами обзора не позволяют подтвердить эту точку зрения. Для АП второго и третьего поколений в меньшей степени характерна связь между концентрацией АП в сыворотке крови и выраженностью УИ QTc [65], в то время как дозозависимая кардиотоксичность характерна для АП первого поколения. Все АП второго поколения (подгруппы с преимущественно дезингибирующим действием и подгруппы мультирецепторных блокаторов) удлиняют интервал QTc и повышают риск TdP (наиболее высокий риск имеет клозапин). Неоднозначны результаты исследований оланзапина. W.S. Aronow и соавт., проанализировав базу данных Medicaid, пришли к выводу, что кветиапин связан с меньшим риском TdP и СВС по сравнению с оланзапином [53]. Однако, согласно данным исследований M.P. Hanna и соавт., УИ QTc чаще наблюдалось у пациентов, принимавших кветиапин, чем оланзапин, хотя количество случаев этой НР при приеме обоих АП в когорте было относительно низким [34]. В 2011 г. FDA выпустило предупреждение о способности кветиапина вызывать УИ QTc при передозировке или при наличии значимых факторов риска [50] и поручило компании AstraZeneca добавить предупреждение к маркировке кветиапина о возможности развития УИ QTc и TdP при его приеме [47].

Большинство АП подгруппы селективных антагонистов дофаминовых и серотониновых рецепторов удлиняют интервал QTc и повышают риск развития TdP. В наибольшей степени это характерно для сертиндола и зипрасидона. Низкий риск развития этой НР выявлен для палиперидона. Не обнаружено УИ QTc при приеме луразидона.

Наиболее безопасными с точки зрения возникновения УИ QTc представляются АП подгруппы парциальных агонистов дофаминовых и серотониновых 5-HT_{1A}-рецепторов. Редкие сообщения об УИ QTc и развитии TdP относились только к арипипразолу. Сведений о развитии кардиотоксических НР при приеме брекспипразола и карипразина нами не обнаружено.

В исследовании C. Bordet и соавт. сертиндол продемонстрировал самый высокий риск УИ QTc, за ним следовали зипразидон и амисульприд. Наименьший риск УИ QTc выявлен для луразидона. АП первого поколения были связаны с более высоким риском УИ QTc (ОШ 1,21; 95% ДИ: 1,10–1,33), чем АП второго поколения [45].

Согласно результатам исследования A. Preda и соавт. риск УИ QTc был значительно ниже у пациентов, получавших арипипразол, по сравнению с теми, кто получал клозапин (ОШ 0,29; 95% ДИ: 0,22–0,38 и ОШ 0,05; 95% ДИ: 0,0–0,79) [66]. S.R. Beach и соавт. показали, что тиоридазин, зипразидон и препараты галоперидола для внутривенного применения имели наибольший риск УИ QTc и ассоциировались с развитием TdP. Арипипразол оказался наиболее безопасным АП [67]. В исследовании C.S. Wu и соавт. наибольший риск АП-индуцированного УИ QTc был обнаружен для клотиапина*, галоперидола, прохлорперазина*, тиоридазина, оланзапина, кветиапина, рисперидона и сульпирида [68].

На основе результатов ранее проведенных исследований [28, 50, 69–71], в зависимости от риска УИ QTc применяющиеся в реальной клинической практике АП были разделены нами на 3 группы: низкого (арипипразол, луразидон, карипразин, палиперидон, зуклопентиксол), умеренного (кветиапин, перфеназин, флуфеназин, оланзапин, клотиапин*, галоперидол) и высокого риска (хлорпромазин, промазин, клозапин, левомепромазин, зипрасидон).

Однако связь между АП-индуцированным УИ QTc и развитием TdP неоднозначна. В случае гомогенного действия АП на кардиомиоциты риск развития TdP может быть низкий, несмотря на значительное УИ QTc [26]. Для проверки риска развития АП-индуцированной TdP все рассмотренные АП (табл. 1¹³) были занесены нами в поисковую систему базы данных CredibleMeds — постоянно обновляемого ресурса, разработанного специалистами Аризонского университета (Arizona Center for Education and Research on Therapeutics, AzCERT)¹⁴.

¹³ <https://doi.org/10.30895/2312-7821-2024-410-tab11>

¹⁴ www.CredibleMeds.org

Известный риск <i>Known Risk</i>	Возможный риск <i>Possible Risk</i>	Условный риск <i>Conditional Risk</i>	Нет достаточных сведений о влиянии на интервал QT <i>Insufficient Evidence of QT Prolongation</i>
Галоперидол <i>Haloperidol</i> Дроперидол <i>Droperidol</i> Левомепромазин <i>Levomepromazine</i> Мезоридазин* <i>Mesoridazine*</i> Пимозид* <i>Pimozide*</i> Сертиндол <i>Sertindole</i> Сульпирид <i>Sulpiride</i> Тиоридазин <i>Thioridazine</i> Хлорпромазин <i>Chlorpromazine</i> Хлорпрохлорксен <i>Chlorprothixene</i>	Азенапин* <i>Asenapine*</i> Арипипразол <i>Aripiprazole</i> Зотепин* <i>Zotepine*</i> Зуклопентиксол <i>Zuclopenthixol</i> Илоперидон* <i>Iloperidone*</i> Клозапин <i>Clozapine</i> Луматеперон* <i>Lumateperone*</i> Луразидон <i>Lurasidone</i> Мелперон* <i>Melperone*</i> Палиперидон <i>Paliperidone</i> Перфеназин <i>Perphenazine</i> Пимавансерин* <i>Pimavanserin*</i> Пипамперон* <i>Pipamperone*</i> Тиаприд <i>Tiapride</i> Флупентиксол <i>Flupentixol</i>	Амисульприд <i>Amisulpride</i> Зипрасидон <i>Ziprasidone</i> Кветиапин <i>Quetiapine</i> Оланзапин <i>Olanzapine</i> Рисперидон <i>Risperidone</i>	Бенперидол* <i>Benperidol*</i> Брекспипразол <i>Brexipiprazole</i> Карипразин <i>Cariprazine</i> Локсапин* <i>Loxapine</i> Пенфлуридол* <i>Penfluridol*</i> Перициазин <i>Pericyazine</i> Прохлорперазин* <i>Prochlorperazine*</i> Флуфеназин <i>Fluphenazine</i>

Рисунок подготовлен авторами / The figure is prepared by the authors

Рис. 2. Распределение антипсихотиков по группам в соответствии с риском развития Torsade de Pointes (по данным www.CredibleMeds.org). Знаком «*» отмечены лекарственные препараты, не зарегистрированные в Российской Федерации

Примечание. В списке QTdrugs базы Crediblemeds.org отсутствуют данные о препаратах блонансерин*, кло-тиапин*, пероспирон*, пипотиазин*, промазин, тиотиксен*, трифлуоперазин (дата последнего обновления 12.12.2023)

Fig. 2. Antipsychotics grouped by the drug-associated risk of Torsade de Pointes (according to www.CredibleMeds.org). Asterisks (*) show antipsychotics that are not approved in Russia

Note. The QTdrugs list at CredibleMeds.org does not include data on blonanserin*, clotiapine*, perospirone*, pipothi-azine*, promazine, thiothixene*, and trifluoperazine (last update: 12.12.2023)

Это некоммерческий проект, основной задачей которого является содействие безопасному использованию ЛС. В соответствии с полученными результатами, в CredibleMeds® АП разделены на 4 группы согласно риску развития TdP (рис. 2).

К группе имеющих известный риск развития TdP отнесены АП, для которых представлены веские доказательства, подтверждающие, что эти АП удлиняют интервал QT и явно связаны с риском TdP, даже если их принимать в соответствии с официальной инструкцией по медицинскому применению. К группе ЛС

возможного риска отнесены АП, для которых имеются веские доказательства ассоциации применения этих препаратов с возможным удлинением интервала QT, но в настоящее время недостаточно доказательств того, что эти АП при использовании в соответствии с указаниями в официальной инструкции по медицинскому применению связаны с риском развития TdP. К группе ЛС условного риска отнесены АП, для которых имеются существенные данные, подтверждающие связь между их применением и риском TdP, но только при определенных

условиях (например, избыточная доза, гипокалиемия, врожденный УИ QT или взаимодействие между АП, которое приводит к УИ QT).

В отдельную группу включены АП, для которых нет достаточных сведений о влиянии на интервал QT. Эти АП рассмотрены в базе данных CredibleMeds, но имеющиеся в настоящее время доказательства недостаточны для отнесения АП ни к одной из категорий риска желудочковой тахикардии. Это не является свидетельством отсутствия рисков УИ QT или TdP при применении данных АП, так как не исключена вероятность, что ЛС не были должным образом протестированы.

Рекомендации по снижению риска развития антипсихотик-индуцированной TdP

Учитывая приведенные в настоящем обзоре данные, для уменьшения риска АП-индуцированной TdP нами сформулированы следующие рекомендации:

- 1) с осторожностью назначать АП, удлиняющий интервал QTc, пациентам, имеющим модифицируемые и немодифицируемые факторы риска (рис. 3);
- 2) избегать назначения АП, удлиняющего интервал QTc, пациентам с интервалом QTc >450 мс до лечения;
- 3) прекратить прием АП, удлиняющего интервал QTc, если интервал QTc удлиняется до 500 мс и более после начала терапии;
- 4) уменьшить дозу или прекратить прием АП, удлиняющего интервал QTc, если интервал QTc увеличивается на 60 мс и более по сравнению с его значением до лечения;
- 5) поддерживать концентрацию калия, магния и кальция в сыворотке крови в пределах нормы;
- 6) избегать клинически значимых межлекарственных взаимодействий, повышающих риск УИ QTc;
- 7) избегать быстрого внутривенного введения АП, удлиняющего интервал QTc;
- 8) избегать одновременного применения более одного АП, удлиняющего интервал QTc;
- 9) избегать использования АП, удлиняющего интервал QTc, у пациентов с TdP в анамнезе или у тех, у кого ранее была проведена реанимация после эпизода внезапной сердечной смерти.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Результаты анализа проведенных ранее исследований демонстрируют, что основной механизм кардиотоксического действия АП

заключается в ингибировании ими потенциал-зависимых ионных каналов мембраны кардиомиоцитов (прежде всего калиевых). Большинство АП первого поколения оказывают дозозависимый эффект на длительность интервала QTc, при этом наибольшим риском удлинения интервала QTc и развития TdP обладают тиоридазин, хлорпромазин и левомепромазин. Считается, что применение АП новых поколений ассоциировано с меньшим риском удлинения интервала QTc по сравнению с АП первого поколения, но результаты проведенного нами обзора опровергают эту точку зрения. Для АП второго и третьего поколений в меньшей степени характерна связь между их сывороточной концентрацией и выраженностью удлинения интервала QTc. Все АП второго поколения удлиняют интервал QTc и повышают риск TdP, наибольший риск связывают с применением клозапина и оланзапина. В зависимости от степени риска удлинения интервала QTc АП могут быть разделены на 3 группы: низкого (арипипразол, луразидон, карипразин, палиперидон, зуклопентиксол), умеренного (кветиапин, перфеназин, флуфеназин, оланзапин, клотиапин, галоперидол) и высокого риска (хлорпромазин, промазин, клозапин, левомепромазин, зипрасидон). Обнаружено, что связь между АП-индуцированным удлинением интервала QTc и развитием TdP неоднозначна. В случае гомогенного действия АП на кардиомиоциты риск развития TdP низкий, несмотря на значительное удлинение интервала QTc.

Целесообразно до начала и на фоне приема АП проводить динамическую оценку продолжительности интервала QTc для достижения оптимального баланса между эффективностью и безопасностью психофармакотерапии и минимизации вероятности возникновения потенциально фатальных АП-индуцированных аритмогенных кардиологических НР.

Обобщенные данные о механизмах АП-индуцированного УИ QTc, о влиянии АП разных фармакологических групп и поколений на длительность интервала QTc и риск развития TdP у пациентов с психическими расстройствами могут быть востребованы психиатрами и клиническими фармакологами. Подбор АП, их доз и длительности приема на основе предложенных рекомендаций будет способствовать минимизации вероятности возникновения потенциально фатальных АП-индуцированных аритмогенных кардиологических НР.

Факторы риска антипсихотик-индуцированного удлинения интервала QTc и развития Torsade de Pointes <i>Risk factors for antipsychotic-induced QTc prolongation and Torsade de Pointes</i>	
Модифицируемые <i>Modifiable</i>	Немодифицируемые <i>Non-modifiable</i>
• Электролитные нарушения (гипокалиемия, гипомagnesемия, гипокальциемия) / <i>Electrolyte disturbances (hypokalaemia, hypomagnesaemia, hypocalcaemia)</i> • Лечение диуретиками / <i>Treatment with diuretics</i> • Использование антипсихотиков, удлиняющих интервал QTc / <i>Use of QTc-prolonging antipsychotics</i> • Неадекватное дозирование антипсихотиков, удлиняющих интервал QTc, при почечной недостаточности / <i>Inadequate dosing of QTc-prolonging antipsychotics in renal failure</i> • Быстрое внутривенное введение антипсихотиков, удлиняющих интервал QTc / <i>Rapid intravenous administration of QTc-prolonging antipsychotics</i> • Межлекарственные взаимодействия / <i>Drug-drug interactions</i>	• Возраст старше 65 лет / <i>Age over 65</i> • Женский пол / <i>Female</i> • Брадикардия / <i>Bradycardia</i> • Врожденный синдром удлиненного интервала QTc / <i>Congenital long QTc syndrome</i> • Генетическая предрасположенность к замедлению метаболизма антипсихотиков и/или замедлению их эффлюкса (фенотип «медленный метаболизатор») / <i>Genetic predisposition to slow metabolism and/or slow efflux of antipsychotics (poor-metaboliser phenotype)</i> • Увеличение интервала QTc >60 мс по сравнению со значением до лечения / <i>QTc prolongation of >60 ms compared to the pre-treatment value</i> • QTc >500 мс / <i>QTc >500 ms</i> • Заболевания сердца (инфаркт миокарда, хроническая сердечная недостаточность со сниженной фракцией выброса) / <i>Heart diseases (myocardial infarction, chronic heart failure with reduced ejection fraction)</i> • Недавняя кардиоверсия / <i>Recent cardioversion</i> • Заболевания печени (декомпенсированные) / <i>Hepatic diseases (decompensated)</i> • Заболевания щитовидной железы (декомпенсированные) / <i>Thyroid diseases (decompensated)</i> • Повышенный уровень С-реактивного белка / <i>Elevated C-reactive protein levels</i>

Рисунок подготовлен авторами / The figure is prepared by the authors

Рис. 3. Факторы риска антипсихотик-индуцированного удлинения интервала QTc и развития Torsade de Pointes (адаптировано авторами из [23])

Fig. 3. Risk factors for antipsychotic-induced QTc prolongation and Torsade de Pointes (adapted by the authors from [23])

Примечание. QTc – скорректированный интервал QT.
Note. QTc, corrected QT interval.

Литература / References

1. Chohan PS, Mittal R, Javed A. Antipsychotic medication and QT prolongation. *Pak J Med Sci.* 2015;31(5):1269–71.
<https://doi.org/10.12669/pjms.315.8998>

2. Khasanova AK. Pharmacogenetic factors of clozapine-induced metabolic syndrome. *Personalized Psychiatry and Neurology.* 2023;3(2):38–47.
<https://doi.org/10.52667/2712-9179-2023-3-2-38-47>

3. Giardin F, Gex-Fabry M, Berney P, Shah D, Gaspoz J, Dayer P. Drug-induced long QT in adult psychiatric inpatients: the 5-year cross-sectional ECG screening outcome in psychiatry study. *Am J Psychiatry.* 2013;170(12):1468–76.
<https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2013.12060860>

4. Акимова ЕС, Зиганшина ЛЕ, Лоранская ИД, Качан ВО, Клепикова МВ, Кочетков АИ и др. *Лекарственно-индуцированные заболевания.* М.: Прометей; 2022. Akimova ES, Ziganshina LE, Loranskaya ID, Kachan VO, Klepikova MV, Kochetkov AI, et al. *Drug-induced diseases.* Moscow: Prometheus; 2022 (In Russ.). EDN: [SSCIYA](https://doi.org/10.15420/aer.2019.8.3.G1)

5. Lambiase PD, de Bono JP, Schilling RJ, Lowe M, Turley A, Slade A, et al. British Heart Rhythm Society Clinical practice guidelines on the management of patients developing QT prolongation on antipsychotic medication. *Arrhythm Electrophysiol Rev.* 2019;8(3):161–5.
<https://doi.org/10.15420/aer.2019.8.3.G1>

6. Абриталин ЕЮ, Александровский ЮА, Ананьева НИ, Аничков АД, Ахапкин РВ, Букреева НД и др. *Психиатрия: национальное руководство*. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2018.
Abritalin EU, Aleksandrovsky YuA, Ananieva NI, Anichkov AD, Ahrapkin RV, Bukreeva ND, et al. *Psychiatry: a national guide*. Moscow: GEOTAR-Media; 2018 (In Russ.). EDN: [YMILDU](https://doi.org/10.52667/2712-9179-2022-2-2-57-66)
7. Gorobets LN, Semenova ND, Litvinov AV. Application of antipsychotic medication: gender differences in tolerance and medication response. *Personalized Psychiatry and Neurology*. 2022;2(2):57–66.
<https://doi.org/10.52667/2712-9179-2022-2-2-57-66>
8. Zhou J, Zhu T, Zhu X, Gallig B, Xiao L. Factors associated with antipsychotic use in non-psychotic depressed patients: results from a clinical multicenter survey. *BMC Psychiatry*. 2022;22(1):80.
<https://doi.org/10.1186/s12888-021-03411-y>
9. Jha MK, Mathew SJ. Pharmacotherapies for treatment-resistant depression: how antipsychotics fit in the rapidly evolving therapeutic landscape. *Am J Psychiatry*. 2023;180(3):190–9.
<https://doi.org/10.1176/appi.ajp.20230025>
10. Roessner V, Eichele H, Stern JS, Skov L, Rizzo R, Debes NM, et al. European clinical guidelines for Tourette syndrome and other tic disorders—version 2.0. Part III: pharmacological treatment. *Eur Child Adolesc Psychiatry*. 2022;31(3):425–41.
<https://doi.org/10.1007/s00787-021-01899-z>
11. Leichsenring F, Heim N, Leweke F, Spitzer C, Steinert C, Kernberg OF. Borderline personality disorder: a review. *JAMA*. 2023;329(8):670–9.
<https://doi.org/10.1001/jama.2023.0589>
12. Pascual JC, Arias L, Soler J. Pharmacological management of borderline personality disorder and common comorbidities. *CNS Drugs*. 2023;37:489–97.
<https://doi.org/10.1007/s40263-023-01015-6>
13. Gomes T, Khuu W, Tadrous M, Vigod S, Cobigo V, Lunskey Y. Antipsychotic initiation among adults with intellectual and developmental disabilities in Ontario: a population-based cohort study. *BMJ Open*. 2019;9(7):e028125.
<https://doi.org/10.1136/bmjopen-2018-028125>
14. Pompili M, Ducci G, Galluzzo A, Rosso G, Palumbo C, De Berardis D. The management of psychomotor agitation associated with schizophrenia or bipolar disorder: a brief review. *Int J Environ Res Public Health*. 2021;18(8):4368.
<https://doi.org/10.3390/ijerph18084368>
15. Zareifopoulos N, Panayiotakopoulos G. Treatment options for acute agitation in psychiatric patients: theoretical and empirical evidence. *Cureus*. 2019;11(11):e6152.
<https://doi.org/10.7759/cureus.6152>
16. Orzelska-Górka J, Mikulska J, Wiszniewska A, Biała G. New atypical antipsychotics in the treatment of schizophrenia and depression. *Int J Mol Sci*. 2022;23(18):10624.
<https://doi.org/10.3390/ijms231810624>
17. MacKenzie NE, Kowalchuk C, Agarwal SM, Costa-Dookhan KA, Caravaggio F, Gerretsen P, et al. Antipsychotics, metabolic adverse effects, and cognitive function in schizophrenia. *Front Psychiatry*. 2018;9:622.
<https://doi.org/10.3389/fpsy.2018.00622>
18. Wunderink L. Personalizing antipsychotic treatment: evidence and thoughts on individualized tailoring of antipsychotic dosage in the treatment of psychotic disorders. *Ther Adv Psychopharmacol*. 2019;9:2045125319836566.
<https://doi.org/10.1177/2045125319836566>
19. Остроумова ОД, Голобородова ИВ. Лекарственно-индуцированное удлинение интервала QT: распространенность, факторы риска, лечение и профилактика. *Consilium Medicum*. 2019;21(5):62–7.
Ostroumova OD, Goloborodova IV. Drug-induced long QT interval: prevalence, risk factors, treatment and prevention. *Consilium Medicum*. 2019;21(5):62–7 (In Russ.).
<https://doi.org/10.26442/20751753.2019.5.190415>
20. Волков ВП. *Кардиотоксичность антипсихотических препаратов*. Тверь: Триада; 2018.
Volkov VP. *Cardiotoxicity of antipsychotic drugs*. Tver: Triada; 2018 (In Russ.). EDN: [YMHSX](https://doi.org/10.1177/2045125319836566)
21. Волков ВП. Нейролептическая кардиомиопатия. Тверь: Триада; 2020.
Volkov VP. *Neuroleptic cardiomyopathy*. Tver: Triada; 2020 (In Russ.). EDN: [TKMHCF](https://doi.org/10.1177/2045125319836566)
22. Friedrich ME, Winkler D, Konstantinidis A, Huf W, Engel R, Toto S, et al. Cardiovascular adverse reactions during antipsychotic treatment: results of AMSP, a drug surveillance program between 1993 and 2013. *Int J Neuropsychopharmacol*. 2020;23(2):67–75.
<https://doi.org/10.1093/ijnp/pyz046>
23. Shnayder NA, Kidyaeva AV, Vaiman EE, Asadullin AR, Petrova MM, Kaskaeva DS, et al. Role of pharmacokinetics and pharmacogenetics of antidepressant-induced prolongation of the QT interval and Torsade de Pointes in patients with mental disorders. *Personalized Psychiatry and Neurology*. 2023;3(2):72–119.
<https://doi.org/10.52667/2712-9179-2023-3-2-72-119>
24. Vandenberg B, Vandael E, Robyns T, Vandenberghe J, Garweg C, Foulon V, et al. Which QT correction formulae to use for QT monitoring? *J Am Heart Assoc*. 2016;5(6):e003264.
<https://doi.org/10.1161/JAHA.116.003264>
25. Drew BJ, Ackerman MJ, Funk M, Gbiler WB, Kligfield P, Menon V, et al. Prevention of Torsade de Pointes in hospital settings: a scientific statement from the American Heart Association and the American College of Cardiology Foundation. *Circulation*. 2010;121(8):1047–60.
<https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.109.192704>
26. Khatib R, Sabir FRN, Omari C, Pepper C, Tayebjee MH. Managing drug-induced QT prolongation in clinical practice. *Postgrad Med J*. 2021;97(1149):452–8.
<https://doi.org/10.1136/postgradmedj-2020-138661>

27. Rochester MP, Kane AM, Linnebur SA, Fixen DR. Evaluating the risk of QTc prolongation associated with antidepressant use in older adults: a review of the evidence. *Ther Adv Drug Saf*. 2018;9(6):297–308.
<https://doi.org/10.1177/2042098618772979>
28. Salvati B, Miola A, Toffanin T, Pigato G, Pavan C, Favaro A, et al. Prevalence and risk factors for QTc prolongation in acute psychiatric hospitalization. *Prim Care Companion CNS Disord*. 2022;24(1):21m02915.
<https://doi.org/10.4088/PCC.21m02915>
29. Christensen L, Turner JR, Peterson GM, Naunton M, Thomas J, Yee KC, Kosari S. Identification of risk of QT prolongation by pharmacists when conducting medication reviews in residential aged care settings: a missed opportunity? *J Clin Med*. 2019;8(11):1866.
<https://doi.org/10.3390/jcm8111866>
30. Danielsson B, Collin J, Nyman A, Bergendal A, Borg N, State M, et al. Drug use and torsades de pointes cardiac arrhythmias in Sweden: a nationwide register-based cohort study. *BMJ Open*. 2020;10(3):e034560.
<https://doi.org/10.1136/bmjopen-2019-034560>
31. Salem JE, Dureau P, Bachelot A, Germain M, Voiriot P, Lebourgeois B, et al. Association of oral contraceptives with drug-induced QT interval prolongation in healthy nonmenopausal women. *JAMA Cardiol*. 2018;3(9):877–82.
<https://doi.org/10.1001/jamacardio.2018.2251>
32. Li M, Ramos LG. Drug-induced QT prolongation and Torsades de Pointes. *P T*. 2017;42(7):473–7. PMID: 28674475
33. Iribarren C, Round AD, Peng JA, Lu M, Zaroff JG, Holve TJ, et al. Validation of a population-based method to assess drug-induced alterations in the QT interval: a self-controlled crossover study. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2013;22(11):1222–32.
<https://doi.org/10.1002/pds.3479>
34. Hanna MP, Adie SK, Ketcham SW, Deshmukh A, Gondi K, Abdul-Aziz AA, et al. Atypical antipsychotic safety in the CICU. *Am J Cardiol*. 2022;163:117–23.
<https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2021.09.052>
35. Mizuki Y, Takaki M. Blonanserin ameliorated the tendency toward QTc prolongation associated with risperidone in a patient with schizophrenia. *J Clin Psychopharmacol*. 2015;35(1):101–2.
<https://doi.org/10.1097/JCP.0000000000000267>
36. Kambayashi R, Hagiwara-Nagasawa M, Goto A, Chiba K, Izumi-Nakaseko H, Naito AT, et al. Experimental analysis of the onset mechanism of TdP reported in an LQT3 patient during pharmacological treatment with serotonin-dopamine antagonists against insomnia and nocturnal delirium. *Heart Vessels*. 2020;35(4):593–602.
<https://doi.org/10.1007/s00380-019-01521-y>
37. Xiang YT, Chiu HF, Ungvari GS, Correll CU, Lai KY, Wang CY, et al. QTc prolongation in schizophrenia patients in Asia: clinical correlates and trends between 2004 and 2008/2009. *Hum Psychopharmacol*. 2015;30(2):94–9.
<https://doi.org/10.1002/hup.2458>
38. Berling I, Isbister GK. Prolonged QT risk assessment in antipsychotic overdose using the QT nomogram. *Ann Emerg Med*. 2015;66(2):154–64.
<https://doi.org/10.1016/j.annemergmed.2014.12.005>
39. Raschi E, Poluzzi E, Salvo F, Koci A, Suling M, Antoniazzi S, et al. The contribution of national spontaneous reporting systems to detect signals of torsadogenicity: issues emerging from the ARITMO project. *Drug Saf*. 2016;39(1):59–68.
<https://doi.org/10.1007/s40264-015-0353-1>
40. Tariot PN, Cummings JL, Soto-Martin ME, Ballard C, Erten-Lyons D, Sultzer DL, et al. Trial of pimavanserin in dementia-related psychosis. *N Engl J Med*. 2021;385(4):309–19.
<https://doi.org/10.1056/NEJMoa2034634>
41. Nielsen J, Wang F, Graff C, Kanter JK. QT dynamics during treatment with sertindole. *Ther Adv Psychopharmacol*. 2015;5(1):26–31.
<https://doi.org/10.1177/2045125314560738>
42. Campleman SL, Brent J, Pizon AF, Shulman J, Wax P, Manini AF; Toxicology Investigators' Consortium (ToxIC). Drug-specific risk of severe QT prolongation following acute drug overdose. *Clin Toxicol (Phila)*. 2020;58(12):1326–34.
<https://doi.org/10.1080/15563650.2020.1746330>
43. Pereira L, Budovich A, Claudio-Saez M. Monitoring of metabolic adverse effects associated with atypical antipsychotic use in an outpatient psychiatric clinic. *J Pharm Pract*. 2018;32:1–6.
<https://doi.org/10.1177/0897190017752712>
44. Sicouri S, Antzelevitch C. Mechanisms underlying the actions of antidepressant and antipsychotic drugs that cause sudden cardiac arrest. *Arrhythm Electrophysiol Rev*. 2018;7(3):199–209.
<https://doi.org/10.15420/aer.2018.29.2>
45. Bordet C, Garcia P, Salvo F, Touafchia A, Galinier M, Sommet A, Montastruc F. Antipsychotics and risk of QT prolongation: a pharmacovigilance study. *Psychopharmacology (Berl)*. 2023;240(1):199–202.
<https://doi.org/10.1007/s00213-022-06293-4>
46. Yap YG, Camm AJ. Drug induced QT prolongation and Torsades de Pointes. *Heart*. 2003;89(11):1363–72.
<https://doi.org/10.1136/heart.89.11.1363>
47. Hasnain M, Vieweg WV, Howland RH, Kogut C, Breden Crouse EL, Koneru JN, et al. Quetiapine and the need for a thorough QT/QTc study. *J Clin Psychopharmacol*. 2014;34(1):3–6.
<https://doi.org/10.1097/JCP.0000000000000075>
48. Duncan RS, McPate MJ, Ridley JM, Gao Z, James AF, Leishman DJ, et al. Inhibition of the HERG potassium channel by the tricyclic antidepressant doxepin. *Biochem Pharmacol*. 2007;74(3):425–37.
<https://doi.org/10.1016/j.bcp.2007.04.024>
49. Naksuk N, Thongprayoon C, Park JY, Sharma S, Gaba P, Rosenbaum AN, et al. Editor's choice-clinical impact of delirium and antipsychotic therapy: 10-year experience from a referral coronary care unit. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care*. 2017;6(6):560–8.
<https://doi.org/10.1177/2048872615592232>

50. Beach SR, Celano CM, Sugrue AM, Adams C, Ackerman MJ, Noseworthy PA, Huffman JC. QT prolongation, Torsades de Pointes, and psychotropic medications: a five year update. *Psychosomatics*. 2018;59(2):105–22.
<https://doi.org/10.1016/j.psych.2017.10.009>
51. Schmidt A, Fischer P, Wally B, Scharfetter J. Influence of intravenous administration of the antipsychotic drug benperidol on the QT interval. *Neuropsychiatr*. 2017;31(4):172–5.
<https://doi.org/10.1007/s40211-017-0230-5>
52. Zhu MH, Liu ZJ, Hu QY, Yang JY, Jin Y, Zhu N, et al. Amisulpride augmentation therapy improves cognitive performance and psychopathology in clozapine-resistant treatment-refractory schizophrenia: a 12-week randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Mil Med Res*. 2022;9(1):59.
<https://doi.org/10.1186/s40779-022-00420-0>
53. Aronow WS, Shamliyan TA. Effects of atypical antipsychotic drugs on QT interval in patients with mental disorders. *Ann Transl Med*. 2018;6(8):147.
<https://doi.org/10.21037/atm.2018.03.17>
54. Zhuravlev NM, Shnayder NA, Vaiman EE, Abdyrakhmanova AK, Petrova MM, Bochanova EN, et al. Interindividual variability of anticonvulsant-induced QT prolongation risk. *Personalized Psychiatry and Neurology*. 2022;1(2):22–45.
<https://doi.org/10.52667/2712-9179-2022-2-1-23-45>
55. Iwata N, Ishigooka J, Naoi I, Matsumoto M, Kanamori Y, Nakamura H, Higuchi T. Long-term safety and efficacy of blonanserin transdermal patches in Japanese patients with schizophrenia: a 52-week open-label, multicenter study. *CNS Drugs*. 2020;34(1):103–16.
<https://doi.org/10.1007/s40263-019-00692-6>
56. Kane JM, Peters-Strickland T, Baker RA, Hertel P, Eramo A, Jin N, et al. Aripiprazole once-monthly in the acute treatment of schizophrenia: findings from a 12-week, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *J Clin Psychiatry*. 2014;75(11):1254–60.
<https://doi.org/10.4088/JCP.14m09168>
57. Nasrallah HA, Aquila R, Du Y, Stanford AD, Claxton A, Weiden PJ. Long-term safety and tolerability of aripiprazole lauroxil in patients with schizophrenia. *CNS Spectr*. 2019;24(4):395–403.
<https://doi.org/10.1017/S1092852918001104>
58. Pigott TA, Carson WH, Saha AR, Torbeyns AF, Stock EG, Ingenito GG; Aripiprazole Study Group. Aripiprazole for the prevention of relapse in stabilized patients with chronic schizophrenia: a placebo-controlled 26-week study. *J Clin Psychiatry*. 2003;64(9):1048–56.
<https://doi.org/10.4088/jcp.v64n0910>
59. Kasper S, Lerman MN, McQuade RD, Saha A, Carson WH, Ali M, et al. Efficacy and safety of aripiprazole vs. haloperidol for long-term maintenance treatment following acute relapse of schizophrenia. *Int J Neuropsychopharmacol*. 2003;6(4):325–37.
<https://doi.org/10.1017/S1461145703003651>
60. Bugarski-Kirola D, Bitter I, Liu IY, Abbs B, Stankovic S. ENHANCE: phase 3, randomized, double-blind, placebo-controlled study of adjunctive pimavanserin for schizophrenia in patients with an inadequate response to antipsychotic treatment. *Schizophr Bull Open*. 2022;3:sgac006.
<https://doi.org/10.1093/schizbullopen/sgac006>
61. Bugarski-Kirola D, Arango C, Fava M, Nasrallah H, Liu IY, Abbs B, Stankovic S. Pimavanserin for negative symptoms of schizophrenia: results from the ADVANCE phase 2 randomised, placebo-controlled trial in North America and Europe. *Lancet Psychiatry*. 2022;9(1):46–58.
[https://doi.org/10.1016/S2215-0366\(21\)00386-2](https://doi.org/10.1016/S2215-0366(21)00386-2)
62. Ozeki Y, Fujii K, Kurimoto N, Yamada N, Okawa M, Aoki T, et al. QTc prolongation and antipsychotic medications in a sample of 1017 patients with schizophrenia. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2010;34(2):401–5.
<https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2010.01.008>
63. Beach SR, Gross AF, Hartney KE, Taylor JB, Rundell JR. Intravenous haloperidol: a systematic review of side effects and recommendations for clinical use. *Gen Hosp Psychiatry*. 2020;67:42–50.
<https://doi.org/10.1016/j.genhosppsych.2020.08.008>
64. Малин ДИ, Рывкин ПВ, Булатова ДР. Синдром удлиненного интервала QT при применении антипсихотических и антидепрессивных препаратов. *Современная терапия психических расстройств*. 2023;(2):48–56.
65. Malin DI, Ryvkin PW, Bulatova DR. QT prolongation syndrome with antipsychotic and antidepressant drugs. *Current Therapy of Mental Disorders*. 2023;(2):48–56 (In Russ.).
<https://doi.org/10.21265/PSYPH.2023.69.57.006>
66. Hommers L, Scherf-Clavel M, Stempel R, Roth J, Falter M, Deckert J, et al. Antipsychotics in routine treatment are minor contributors to QT prolongation compared to genetics and age. *J Psychopharmacol*. 2021;35(9):1127–33.
<https://doi.org/10.1177/02698811211003477>
67. Preda A, Shapiro BB. A safety evaluation of aripiprazole in the treatment of schizophrenia. *Expert Opin Drug Saf*. 2020;19(12):1529–38.
<https://doi.org/10.1080/14740338.2020.1832990>
68. Beach SR, Celano CM, Noseworthy PA, Januzzi JL, Huffman JC. QTc prolongation, torsades de pointes, and psychotropic medications. *Psychosomatics*. 2013;54(1):1–13.
<https://doi.org/10.1016/j.psych.2012.11.001>
69. Wu CS, Tsai YT, Tsai HJ. Antipsychotic drugs and the risk of ventricular arrhythmia and/or sudden cardiac death: a nation-wide case-crossover study. *J Am Heart Assoc*. 2015;4(2):e001568.
<https://doi.org/10.1161/JAHA.114.001568>
70. Leucht S, Cipriani A, Spineli L, et al. Comparative efficacy and tolerability of 15 antipsychotic drugs in schizophrenia: a multiple-treatments meta-analysis. *Lancet*. 2015;3:925–927.
[https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(13\)60733-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(13)60733-3)
71. Carrà G, Crocamo C, Bartoli F, Lax A, Tremolada M, Lucii C, et al. First-generation antipsychotics and QTc: any role for mediating variables? *Hum*

- Psychopharmacol.* 2016;31(4):313–8.
<https://doi.org/10.1002/hup.2540>
71. Silvestre JS, Prous JR. Comparative evaluation of hERG potassium channel blockade by antipsychotics. *Methods Find Exp Clin Pharmacol.* 2007;29(7):457–65.
<https://doi.org/10.1358/mf.2007.29.7.1119172>
 72. Lehmann DF, Eggleston WD, Wang D. Validation and clinical utility of the hERG IC_{50} : C_{max} ratio to determine the risk of drug-induced Torsades de Pointes: a meta-analysis. *Pharmacotherapy.* 2018;38(3):341–8.
<https://doi.org/10.1002/phar.2087>
 73. Tie H, Walker BD, Valenzuela SM, Breit SN, Campbell TJ. The heart of psychotropic drug therapy. *Lancet.* 2000;355(9217):1825.
[https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(05\)73083-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(05)73083-X)
 74. Le Marois M, Sanson C, Maizières MA, Partiseti M, Bohme GA. The atypic antipsychotic clozapine inhibits its multiple cardiac ion channels. *Naunyn Schmiedeberg Arch Pharmacol.* 2023;396(1):161–6.
<https://doi.org/10.1007/s00210-022-02314-3>
 75. Lee HJ, Choi JS, Hahn SJ. Mechanism of inhibition by olanzapine of cloned hERG potassium channels. *Neurosci Lett.* 2015;609:97–102.
<https://doi.org/10.1016/j.neulet.2015.10.039>
 76. Lee HJ, Choi BH, Choi JS, Hahn SJ. Effects of iloperidone on hERG 1A/3.1 heterotetrameric channels. *Neuroreport.* 2021;32(16):1299–306.
<https://doi.org/10.1097/WNR.0000000000001724>
 77. Lee HJ, Choi JS, Choi BH, Hahn SJ. Inhibition of cloned hERG potassium channels by risperidone and paliperidone. *Naunyn Schmiedeberg Arch Pharmacol.* 2017;390(6):633–42.
<https://doi.org/10.1007/s00210-017-1364-5>
 78. Tamargo J. Drug-induced Torsade de Pointes: from molecular biology to bedside. *Jpn J Pharmacol.* 2000;83:1–19.
<https://doi.org/10.1254/jjp.83.1>

Дополнительная информация. Таблица 1 «Механизмы антипсихотик-индуцированного удлинения интервала QTc» размещена на сайте журнала «Безопасность и риск фармакотерапии».

<https://doi.org/10.30895/2312-7821-2024-410-tabl1>

Additional information. Table 1 “Mechanisms of antipsychotic-induced QTc prolongation” is posted on the website of the journal *Safety and Risk of Pharmacotherapy*.

<https://doi.org/10.30895/2312-7821-2024-410-tabl1>

Вклад авторов. Все авторы подтверждают соответствие своего авторства критериям ICMJE. Наибольший вклад распределен следующим образом: Р.Ф. Насырова — концепция исследования, редактирование текста рукописи; А.В. Кидяева — сбор данных литературы, написание текста рукописи; М.М. Петрова — анализ нормативных документов, написание текста рукописи; Н.А. Шнайдер — дизайн исследования, редактирование текста рукописи.

Authors' contributions. All the authors confirm that they meet the ICMJE criteria for authorship. The most significant contributions were as follows. Regina F. Nasyrova conceptualised and designed the study, edited the manuscript. Alla V. Kidyaeva collected literature data and drafted the manuscript. Marina M. Petrova analysed regulatory documents and drafted the manuscript. Natalia A. Shnayder designed the study and edited the manuscript.

ОБ АВТОРАХ / AUTHORS

Насырова Регина Фаритовна, д-р мед. наук
 ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1874-9434>

Кидяева Алла Викторовна
 ORCID: <https://orcid.org/0009-0006-8999-9296>

Петрова Марина Михайловна, д-р мед. наук, профессор
 ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8493-0058>

Шнайдер Наталья Алексеевна, д-р мед. наук, профессор
 ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2840-837X>

Regina F. Nasyrova, Dr. Sci. (Med.)
 ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1874-9434>

Alla V. Kidyaeva
 ORCID: <https://orcid.org/0009-0006-8999-9296>

Marina M. Petrova, Dr. Sci. (Med.), Professor
 ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8493-0058>

Natalia A. Shnayder, Dr. Sci. (Med.), Professor
 ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2840-837X>

Поступила 18.12.2023

После доработки 05.02.2024

Принята к публикации 06.03.2024

Online first 16.05.2024

Received 18 December 2023

Revised 5 February 2024

Accepted 6 March 2024

Online first 16 May 2024

УДК 615.03:615.065:615.099.06

<https://doi.org/10.30895/2312-7821-2024-12-4-396-408>

Оригинальная статья | Original article



Токсические реакции при вероятной и установленной передозировке метотрексата у пациентов ревматологического профиля: серия клинических случаев

С.А. Докторова^{1✉}, И.В. Андреева², Д.Г. Кречикова³, Ю.Ю. Грабовецкая⁴, О.С. Мажаева³, В.В. Рафальский¹

¹ Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Балтийский федеральный университет имени Иммануила Канта», ул. А. Невского, д. 14, г. Калининград, 236041, Российская Федерация

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

³ Частное учреждение здравоохранения «Клиническая больница "РЖД-Медицина" города Смоленск», 1-й Краснофлотский пер., д. 15, г. Смоленск, 214025, Российская Федерация

⁴ Государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Клинико-диагностическая поликлиника Областной клинической больницы Калининградской области», ул. Клиническая, д. 74, г. Калининград, 236016, Российская Федерация

✉ Докторова Светлана Алексеевна svdoktorova96@gmail.com

РЕЗЮМЕ

ВВЕДЕНИЕ. Применение метотрексата в низких дозах (менее 30 мг/нед.) является стандартом терапии ревматологических заболеваний. Передозировка метотрексата вследствие ошибок со стороны пациента или медицинского персонала может привести к развитию тяжелых осложнений и жизнеугрожающих состояний.

ОПИСАНИЕ СЛУЧАЕВ. Проведен ретроспективный анализ медицинской документации трех клинических случаев вероятной (1 случай) и установленной (2 случая) передозировки метотрексата с развитием токсических реакций у пациентов ревматологического профиля, находившихся в период 2019–2024 гг. в лечебно-профилактических учреждениях Калининградской и Смоленской областей. Анализ включал изучение клинической картины передозировки метотрексата, медицинского анамнеза, сопутствующей терапии, лабораторных показателей и тактики ведения пациентов с момента госпитализации. Все пациенты имели подтвержденные диагнозы ревматологического профиля: псориатический артрит (мужчина, 59 лет) и серопозитивный ревматоидный артрит (женщины, 68 и 57 лет). В качестве базисной противовоспалительной терапии получали метотрексат в дозе от 10 до 20 мг в неделю с обязательным приемом фолиевой кислоты не менее 5 мг в неделю. Пациенты имели сопутствующие заболевания почек, сердечно-сосудистой системы, метаболические нарушения. Основной причиной передозировки метотрексата в описанных клинических случаях явился ежедневный прием пациентом дозы метотрексата, предназначенной для применения один раз в неделю. Симптомы передозировки манифестировали в виде геморрагического синдрома, эрозивно-язвенных поражений слизистых оболочек, диспепсии и изменений лабораторных показателей. В двух случаях установленной передозировки нежелательные реакции проявились через 13 и 14 сут после начала ошибочного применения метотрексата. Летальный исход наступил у двух пациентов на 4-е и 7-е сут

© С.А. Докторова, И.В. Андреева, Д.Г. Кречикова, Ю.Ю. Грабовецкая, О.С. Мажаева, В.В. Рафальский, 2024

от момента госпитализации; в одном случае наступило выздоровление, пациент был выписан через 40 кой-ко-дней пребывания в стационаре.

ВЫВОДЫ. Передозировка метотрексата может приводить к нарушениям со стороны кроветворной системы, желудочно-кишечного тракта, кожи и слизистых оболочек с развитием жизнеугрожающих состояний вплоть до летального исхода. Представленные клинические случаи подчеркивают важность четкого информирования пациентов о схеме терапии метотрексатом и возможных симптомах передозировки, что может существенно снизить вероятность такого осложнения и связанных с ним негативных последствий, обеспечивая более безопасное лечение в амбулаторной практике при ревматологических заболеваниях.

Ключевые слова: метотрексат; токсичность; передозировка; панцитопения; кровотечения; ревматоидный артрит; псориатический артрит; медицинские ошибки; безопасность лекарственных средств; клинический случай

Для цитирования: Докторова С.А., Андреева И.В., Кречикова Д.Г., Грабовецкая Ю.Ю., Мажаева О.С., Рафальский В.В. Токсические реакции при вероятной и установленной передозировке метотрексата у пациентов ревматологического профиля: серия клинических случаев. *Безопасность и риск фармакотерапии*. 2024;12(4):396–408. <https://doi.org/10.30895/2312-7821-2024-12-4-396-408>

Финансирование. Работа выполнена без спонсорской поддержки.

Потенциальный конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Toxic Reactions in Probable and Confirmed Methotrexate Overdose in Rheumatology Patients: A Case Series

Svetlana A. Doktorova^{1✉}, Irina V. Andreeva², Diana G. Krechikova³, Yuliya Yu. Grabovetskaya⁴, Olga S. Mazhaeva³, Vladimir V. Rafalskiy¹

¹ Immanuel Kant Baltic Federal University,
14 Alexander Nevsky St., Kaliningrad 236041, Russian Federation

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

³ Clinical Hospital "RZD-Medicine" of Smolensk
15 1st Krasnoflotsky Ln., Smolensk 214025, Russian Federation

⁴ Clinical and Diagnostic Outpatient Clinic of the Regional Clinical Hospital of Kaliningrad Region,
74 Klinicheskaya St., Kaliningrad 236016, Russian Federation

✉ Svetlana A. Doktorova svdoktorova96@gmail.com

ABSTRACT

INTRODUCTION. Low-dose methotrexate (less than 30 mg/week) is the standard therapy for rheumatic diseases. Methotrexate overdose due to errors by patients or medical staff may lead to severe complications and life-threatening conditions.

CASE DESCRIPTION. This article presents a retrospective analysis of the medical records of three clinical cases of methotrexate overdose with toxic reactions (one probable and two confirmed cases) observed in rheumatology patients at general and preventive medicine clinics in the Kaliningrad and Smolensk regions in 2019–2024. The analysis examined the clinical presentation of methotrexate overdose, medical history, concomitant therapy, laboratory findings, and patient management strategy from the time of admission. All patients had confirmed rheumatic diagnoses, including psoriatic arthritis (one male, 59 years old) and seropositive rheumatoid arthritis (two females, 68 and 57 years old). As a baseline anti-inflammatory therapy, patients received methotrexate at a dose of 10–20 mg/week with the mandatory addition of folic acid at a dose of at least 5 mg/week. Patients had concomitant renal, cardiovascular, and metabolic disorders. The primary cause of these overdose cases was

that the doses prescribed for weekly administration were taken daily. Overdose manifested as haemorrhagic syndrome, erosive and ulcerative mucosal lesions, dyspepsia, and changes in laboratory findings. In two confirmed overdose cases, adverse drug reactions manifested 13 and 14 days after the start of erroneous methotrexate administration. Two patients died on days 4 and 7 from admission, and one patient recovered and was discharged after 40 days of hospital stay.

CONCLUSIONS. Methotrexate overdose can lead to haematopoietic, gastrointestinal, cutaneous, and mucosal disorders and result in life-threatening conditions and even death. The described cases emphasise the importance of clearly informing patients of methotrexate dosing regimens and possible symptoms of overdose. This approach can mitigate the potential risk and adverse consequences of overdose while improving the safety of outpatient methotrexate treatment for rheumatic diseases.

Keywords: methotrexate; toxicity; overdose; pancytopenia; haemorrhages; rheumatoid arthritis; psoriatic arthritis; medication errors; drug safety; clinical case

For citation: Doktorova S.A., Andreeva I.V., Krechikova D.G., Grabovetskaya Yu.Yu., Mazhaeva O.S., Rafalskiy V.V. Toxic reactions in probable and confirmed methotrexate overdose in rheumatology patients: a case series. *Safety and Risk of Pharmacotherapy*. 2024;12(4):396–408. <https://doi.org/10.30895/2312-7821-2024-12-4-396-408>

Funding. The study was performed without external funding.

Disclosure. The authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время назначение низких доз (менее 30 мг/нед.) метотрексата (МТ) является стандартом терапии ревматологических заболеваний, прежде всего ревматоидного артрита¹ и псориатического артрита² [1, 2]. В то же время у пациентов, получающих МТ в низких дозах, довольно часто (до 38% случаев [3]) могут развиваться нежелательные реакции (НР). Клинические проявления НР детально описаны в литературе и включают нарушения функции печени и почек, желудочно-кишечного тракта, кроветворной системы (миелосупрессия и развитие панцитопении), мукозит, алопецию, кожную сыпь³ [4]. При применении в стандартных низких дозах НР, как правило, обратимы, купируются после отмены МТ и редко приводят к летальному исходу [1, 5, 6].

Особым случаем в клинической практике является передозировка препарата [7, 8]. Токсические реакции, вызванные передозировкой МТ, характеризуются множеством клинических признаков, связь которых с применением МТ не всегда очевидна [9]. У пациентов могут наблюдаться быстро развивающиеся тяжелая нейтропения, геморрагический синдром, анемия, эрозивно-язвенные поражения слизистых оболочек и кожи, нейротоксические реакции, что в дальнейшем приводит к сепсису и прогрессирующей почечной недостаточности, которые трудно поддаются лечению [9–11]. Частота летальных исходов по причине передозировки

МТ у пациентов, принимавших препарат в режиме низких доз, согласно данным литературы, составляет 5–24% [7, 10, 12].

Основной причиной передозировки МТ являются ошибки применения препарата пациентами при амбулаторном лечении (до 53,4% случаев), реже — неправильное назначение и отпуск препарата медицинскими работниками, смена пути введения (пероральный/парентеральный) [7–13]. Режим применения МТ (1 раз в неделю) непривычен для большинства пациентов и предрасполагает к ошибкам дозирования [10]. Передозировка препарата может быть связана со случайным приемом больших доз МТ в таблетированной форме из-за непонимания режима дозирования и интервалов между приемами, ошибочным приемом таблеток МТ вместо фолиевой кислоты, а при парентеральном введении — с неправильным набором раствора из флакона в шприц [11].

КЛИНИЧЕСКИЕ СЛУЧАИ

Нами были изучены три клинических случая передозировки МТ, которые наблюдали в период 2019–2024 гг. у пациентов ревматологического профиля в лечебно-профилактических учреждениях Калининградской и Смоленской областей. Анализ медицинской документации проводили ретроспективно с изучением клинической картины токсических реакций, медицинского анамнеза, сопутствующей терапии, лабораторных показателей и лечения каждого пациента с мо-

¹ Ревматоидный артрит. Клинические рекомендации. Минздрав России; 2021.

² Псориаз артропатический. Псориатический артрит. Клинические рекомендации. Минздрав России; 2021.

³ Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата [Метотрексат](#).

мента госпитализации. Причинно-следственную связь «лекарственный препарат — НР» определяли на основании экспертного мнения лечащих врачей. Ретроспективный анализ был одобрен локальным этическим комитетом (ЛЭК) учреждений Калининградской области (выписки из протоколов заседания ЛЭК № 34 от 29.09.2022 и № 1-23 от 27.01.2023). Из Смоленской области были получены полностью обезличенные данные из медицинской документации.

Пациенты имели подтвержденные диагнозы ревматологического профиля: псориатический артрит (мужчина, 59 лет), серопозитивный ревматоидный артрит (женщины, 68 и 57 лет). Все три пациента имели сопутствующие заболевания сердечно-сосудистой системы, двое из них — сахарный диабет 2 типа. В одном случае подтвердить передозировку МТ и объективно установить кумулятивную дозу не представлялось возможным, однако анамнез применения МТ и клиническая картина не позволяли исключить токсическое воздействие препарата. В двух случаях после сбора анамнестических данных была зарегистрирована передозировка МТ: вместо предписанного лечащим врачом приема один раз в неделю пациенты принимали МТ в назначенной дозе ежедневно. Осложнения терапии у пациентов наступали при установленной кумулятивной дозе МТ 140 и 227,5 мг.

Демографические, клинические данные пациентов, проводимое лечение и исходы обобщены в *таблице 1*, клинически значимые результаты лабораторных исследований — в *таблице 2*.

Клинический случай 1

Пациент В., 59 лет, поступил в ревматологическое отделение с клинической картиной геморрагического синдрома, развитием панцитопении. Из анамнеза известно, что пациент наблюдался по поводу псориатического артрита в течение 10 лет, в связи с чем был назначен МТ, который пациент принимал до момента госпитализации. Сопутствующее состояние включало мнестические нарушения на фоне развивающейся полиорганной недостаточности, поэтому объективно установить принимаемую и кумулятивную дозы МТ не представлялось возможным, и нельзя было исключить передозировку и токсическое воздействие МТ. В динамике наблюдалось снижение в крови количества эритроцитов $(2,77-2,4-2,57-2,11-2,2) \times 10^{12}/л$, лейкоцитов $(1,4-0,5-0,2-0,1-0,2) \times 10^9/л$, тромбоцитов $(21-36-6-4-2) \times 10^9/л$, гемоглобина 102–79–85–71–75 г/л, а также развитие гипопропротеинемии

58–49 г/л. На фоне проводимой терапии, в том числе стимуляторами лейкопоэза, заместительной терапии препаратами плазмы, тромбоцитарной массой, антибиотикотерапии и симптоматической терапии присоединились явления полиорганной недостаточности (почечная, печеночная недостаточности), нарастал геморрагический синдром. Через 7 сут после поступления в стационар констатирован летальный исход.

Клинический случай 2

Пациентка Н., 68 лет, с диагнозом «серопозитивный ревматоидный артрит», установленным за 1 мес. до госпитализации, поступила в стационар с жалобами на болезненные язвы во рту, нарушение глотания, кровотечение из носа и резко возникшую слабость. Известно, что на амбулаторном приеме пациентке был назначен МТ перорально с титрацией дозы с 5 до 10 мг/нед. Пациентка неправильно поняла назначения врача и принимала МТ ежедневно с увеличением дозы до 7 таблеток по 2,5 мг/сут (кумулятивная доза составила 227,5 мг). При поступлении в стационар ведущими клиническими проявлениями были геморрагический синдром, дыхательная недостаточность и нейтропеническая лихорадка. Отмечалась нестабильность показателей в лабораторных анализах крови: эритроциты $(3-2,24-2,6) \times 10^{12}/л$, лейкоциты $(0,31-1,03-0,19) \times 10^9/л$, гемоглобин 93–67–77 г/л, тромбоциты $(5-2-9) \times 10^9/л$, общий белок 65–62–59 г/л. Несмотря на проводимую терапию, сохранялась отрицательная динамика. На фоне септического состояния на 4-е сут госпитализации наступил летальный исход.

Клинический случай 3

Пациентка Т., 57 лет, в течение 12 лет наблюдалась по поводу серопозитивного ревматоидного артрита. В анамнезе однократное введение препарата ритуксимаб с развитием аллергической реакции (отек Квинке), в связи с чем ритуксимаб был отменен и больше не применялся. Пациентка была переведена на лечение инфликсимабом вследствие сохранения высокой активности заболевания и резистентности к стандартной терапии. В последние 5 лет пациентка получала МТ в дозе 20 мг/нед. парентерально (внутримышечные введения в фиксированные дни: понедельник и вторник по 10 мг), фолиевую кислоту 5 мг/нед. перорально.

Перед очередной плановой госпитализацией для продолжения антицитокиновой терапии пациентка поступила в стационар с жалобами

Таблица 1. Демографические и клинические данные пациентов с признаками передозировки метотрексата
Table 1. Demographic and clinical data of the patients with signs of methotrexate overdose

Параметр / Parameter	Случай 1 / Case 1	Случай 2 / Case 2	Случай 3 / Case 3
Пол, возраст (лет) Gender, age (years)	Мужской, 59 Male, 59	Женский, 68 Female, 68	Женский, 57 Female, 57
Индекс массы тела, кг/м² Body mass index, kg/m²	19,0	31,2	37,5
Основное заболевание Primary diagnosis	Псориаз артрита, спондилоартритический вариант, активность 3*, ФНС 2–3 Psoriatic arthritis, spondyloarthritis type, activity 3*, FD 2–3	Серопозитивный ревматоидный артрит, активность 2*, ФНС 2 Seropositive rheumatoid arthritis, activity 2*, FD 2	Серопозитивный ревматоидный артрит, суставно-висцеральная форма, эрозивный, 4 рентгенологическая стадия, активность 3*, ФНС 2 Seropositive rheumatoid arthritis with visceral involvement and erosive changes, radiological stage 4, activity 3*, FD 2
Продолжительность основного заболевания на момент развития НР Time from diagnosis to ADR development	10 лет 10 years	1 мес. 1 month	12 лет 12 years
Сопутствующие заболевания Concomitant diseases	Артериальная гипертензия 3 степени, риск 4. Хронический гастрит. Хронический пиелонефрит вне обострения Arterial hypertension stage 3, risk level 4. Chronic gastritis. Inactive chronic pyelonephritis	Артериальная гипертензия 2 степени, риск 4. Состояние после острого нарушения мозгового кровообращения (2011, 2014 г.). Сахарный диабет 2 типа. Диабетическая макроангиопатия и нефропатия. Ожирение I степени. Хроническая болезнь почек 3Б стадии. Хронический холецистит вне обострения Arterial hypertension stage 2, risk level 4. History of cerebrovascular accident (2011, 2014). Diabetes mellitus type 2. Diabetic macroangiopathy and nephropathy. Obesity class I. Chronic kidney disease stage 3b. Inactive chronic cholecystitis	Гипертоническая болезнь 3 стадии, артериальная гипертензия 3 степени, риск 4. Ишемическая кардиомиопатия. Атеросклероз аорты. Сахарный диабет 2 типа. Ожирение II степени. Хронический геморрой с кровотечениями Arterial hypertension stage 3, risk level 4. Ischaemic cardiomyopathy. Aortic atherosclerosis. Obesity class II. Diabetes mellitus type 2. Chronic haemorrhoids with bleeding
Сопутствующая терапия до госпитализации Concomitant therapy prior to admission	Омепразол 40 мг/сут Эторикоксиб 90 мг/сут Omeprazole 40 mg/day Etoricoxib 90 mg/day	Азилсартана медоксомил + хлорталидон 40 + 12,5 мг/сут Инсулин растворимый (человеческий генно-инженерный) 100 МЕ/мл (38 ЕД/сут) Azilsartan medoxomil + Chlorthalidone 40 + 12.5 mg/day, Soluble insulin (human genetically engineered insulin) 100 IU/mL (38 units/day)	Метформин 2000 мг/сут Гликлазид 60 мг/сут Периндоприл 10 мг/сут Индапамид 2,5 мг/сут Амлодипин 20 мг/сут Апиксабан 5 мг/сут Metformin 2000 mg/day Gliclazide 60 mg/day Perindopril 10 mg/day Indapamide 2.5 mg/day Amlodipine 20 mg/day Apixaban 5 mg/day
Продолжительность приема МТ до поступления в стационар Duration of MTX therapy prior to admission	10 сут 10 years	13 сут 13 days	12 лет 12 years
Назначенная доза и режим приема МТ Prescribed MTX dose and route of administration	15 мг/нед., парентерально 15 mg/week, parenteral	10 мг/нед., перорально 10 mg/week, oral	20 мг/нед., парентерально 20 mg/week, parenteral

Продолжение таблицы 1
Table 1 (continued)

Параметр / Parameter	Случай 1 / Case 1	Случай 2 / Case 2	Случай 3 / Case 3
Доза МТ, получаемая пациентом на момент госпитализации MTX dose taken by the patient at the time of admission	Нет данных No data	17,5 мг/сут 17.5 mg/day	10 мг/сут 10 mg/day
Кумулятивная доза МТ Cumulative dose	Нет данных No data	227,5 мг 227.5 mg	140 мг 140 mg
Срок манифестации НР после нарушения режима приема МТ Time to ADR onset from the initiation of the erroneous MTX regimen	Нет данных No data	13 сут 13 days	14 сут 14 days
Клинические проявления НР при поступлении в стационар ADR presentation on admission	Тошнота, рвота с кровью, кровотечения из десен, боль в горле, высыпания на кистях по типу кровоизлияний, резко выраженная слабость и потеря аппетита Nausea, haematemesis, gingival bleeding, sore throat, haemorrhage-like rash on the hands, severe fatigue, and loss of appetite	Болезненные язвы во рту, нарушение глотания, болевой синдром с иррадиацией в шею, кровотечение из носа, резко выраженная слабость, одышка при малейшей нагрузке, периодические — тошнота, снижение аппетита, повышение температуры тела Painful oral ulcers, trouble swallowing, pain syndrome radiating to the neck, epistaxis, severe fatigue, dyspnoea on the slightest exertion, occasional nausea, decreased appetite, increased body temperature	Боли в животе, многократный жидкий стул, кровоточивость из геморроидальных узлов, боли в горле, резко выраженная слабость Abdominal pain, repeated liquid stools, haemorrhoidal bleeding, sore throat, severe fatigue
Диагноз в стационаре Inpatient diagnoses	Вторичный агранулоцитоз. Панцитопения. Полиорганная недостаточность. Геморрагический синдром Secondary agranulocytosis. Pancytopenia. Multiple organ failure. Haemorrhagic syndrome	Вторичный агранулоцитоз (панцитопения: лейкопения, тромбоцитопения, анемия). Сепсис. Септический шок Secondary agranulocytosis, (pancytopenia: leucopenia, thrombocytopenia, anaemia). Sepsis. Septic shock	Цитостатический агранулоцитоз 3 степени. Железодefицитная анемия средней степени тяжести. Псевдомембранозный колит Cytostatic agranulocytosis grade 3. Moderate iron-deficiency anaemia. Pseudomembranous colitis
Проводимое лечение осложнений Treatment of complications	Эритроцитарная взвесь, заместительная терапия препаратами плазмы, тромбоцитарной массой, стимуляторы лейкопоза, антибактериальная терапия Erythrocyte suspension, replacement therapy with plasma preparations, platelet mass, leucopoiesis stimulants, antibacterial therapy	Эритроцитарная взвесь, заместительная терапия препаратами плазмы, тромбоцитарной массой, стимуляторы лейкопоза Erythrocyte suspension, replacement therapy with plasma preparations, platelet mass, leucopoiesis stimulants	Эритроцитарная взвесь, заместительная терапия препаратами плазмы, тромбоцитарной массой, стимуляторы лейкопоза, антибактериальная терапия, глюкокортико-стероидная терапия Erythrocyte suspension, replacement therapy with plasma preparations, platelet mass, leucopoiesis stimulants, antibacterial therapy, glucocorticosteroid therapy
Исход Outcome	Смерть Death	Смерть Death	Выздоровление Recovery

Таблица составлена авторами / The table is prepared by the authors

Примечание. ФНС — функциональная недостаточность суставов; НР — нежелательная реакция; МТ — метотрексат.

* По шкале активности заболевания ревматоидным артритом DAS28 (Disease Activity Score 28).

Note. ADR, adverse drug reaction; MTX, methotrexate; FD, functional disability.

* Patients' disease activity was measured by the Disease Activity Score for 28 joints (DAS28).

Таблица 2. Клинически значимые лабораторные проявления токсического действия метотрексата у пациентов при его передозировке

Table 2. Clinically significant laboratory manifestations of methotrexate toxicity in patients with methotrexate overdose

Параметр <i>Parameter</i>	Случай 1 / <i>Case 1</i>		Случай 2 / <i>Case 2</i>		Случай 3 / <i>Case 3</i>	
	При поступлении в стационар <i>On admission</i>	В период госпитализации <i>During inpatient treatment</i>	При поступлении в стационар <i>On admission</i>	В период госпитализации <i>During inpatient treatment</i>	При поступлении в стационар <i>On admission</i>	В период госпитализации <i>During inpatient treatment</i>
Эритроциты, $10^{12}/л$ <i>Erythrocytes, $10^{12}/L$</i>	2,77	2,11	3	2,24	4,07	2,29
Лейкоциты, $10^9/л$ <i>Leucocytes, $10^9/L$</i>	1,4	0,1	0,31	0,19	3,25	0,27
Гемоглобин, г/л <i>Haemoglobin, g/L</i>	102	71	93	77	89	52
Тромбоциты, $10^9/л$ <i>Platelets, $10^9/L$</i>	21	2	5	2	27	26
Креатинин, мкмоль/л <i>Creatinine, $\mu mol/L$</i>	195	219	146	129	91,7	44,3
Общий белок, г/л <i>Total protein, g/L</i>	58	49	65	59	67,1	44,6
С-реактивный белок, мг/л <i>C-reactive protein, mg/L</i>	38	181	199,9	416	66,0	71,4
Миелограмма <i>Myelogram</i>	Костный мозг беден клетками. Преобладает нормобластный тип кроветворения. Зрелые тромбоциты в малом количестве <i>Hypoplastic bone marrow. Predominantly normoblastic erythropoiesis. Low mature platelet counts</i>		Нет данных <i>No data</i>		Нет данных <i>No data</i>	

Таблица составлена авторами / The table is prepared by the authors

на боли в животе, диарею, рвоту и боли в горле. При опросе установлено, что последние 2 нед. пациентка самостоятельно изменила режим дозирования МТ, перейдя на ежедневное введение препарата в дозе 10 мг (кумулятивная доза составила 140 мг). В период госпитализации наблюдалась нарастающая лейкопения ($3,25-1,7-0,68-0,59-0,27$) $\times 10^9/л$, снижение уровня гемоглобина 89–61–52 г/л, тромбоцитопения ($27-127-93-55-26$) $\times 10^9/л$ и гипопроteinемия 67,1–50,4–44,6 г/л. Также присоединилась мелкоочечная сыпь на верхних и нижних конечностях, туловище и ягодицах.

Состояние было расценено как цитостатический агранулоцитоз 3 степени, железодефицитная анемия средней степени тяжести, острый энтерит (лекарственный). Пациентке проводили переливание эритроцитарной массы, массивную терапию препаратами железа внутривенно, филграстимом подкожно, глюкокортикостероидами перорально. В связи с упорной диареей исключали псевдомембранозный колит, назна-

чена терапия метронидазолом 250 мг 3 раза/сут и ванкомицином 250 мг 4 раза/сут (с увеличением дозы до 500 мг 4 раза/сут). На фоне проводимой терапии диарея была купирована, состояние пациентки стабилизировалось, показатели анализа крови нормализовались. В качестве базисного противовоспалительного препарата назначен сульфасалазин 2 г/сут. Пациентка была выписана из стационара через 40 койко-дней на амбулаторное лечение с динамическим наблюдением врачей-специалистов.

ОБСУЖДЕНИЕ

Описанные нами клинические случаи отражают тяжелые осложнения при передозировке МТ вследствие применения препарата пациентом в ошибочной дозе. У всех пациентов наблюдалось развитие цитостатического агранулоцитоза, анемии, тромбоцитопении и геморрагического синдрома.

Токсические реакции вследствие передозировки МТ являются редким осложнением

при терапии ревматологических заболеваний [9, 14]. Однако в литературе имеются сообщения о клинических случаях развития НР у пациентов с РА и псориазом [15–18]: гемато- и гепатотоксические реакции, почечная дисфункция, мукозиты, эрозивно-язвенные поражения кожи различной степени тяжести. При этом в трех описанных случаях пациенты ошибочно принимали МТ в дозах 5, 7,5 и 10 мг ежедневно [15, 16, 18]. Согласно данным литературы, распространенность гематотоксических реакций при применении МТ в низких дозах невысока (около 3%), однако панцитопения является потенциально жизнеугрожающим осложнением с высокой летальностью (до ~40% случаев) [5, 19]. Ошибочное ежедневное применение МТ вместо предписанного также может являться причиной развития панцитопении наряду с другими факторами риска, такими как гипоальбуминемия, полипрагматизация, пожилой возраст, несоблюдение рекомендаций по приему фолиевой кислоты, нарушение функции почек [14, 15, 21–23].

НР в представленных клинических случаях развились у пациентов среднего и пожилого возраста с сопутствующими заболеваниями почек, сердечно-сосудистой системы и метаболическими расстройствами. В исследовании T. Vial и соавт. [10] тяжелые осложнения при передозировке МТ наблюдались у 62% пациентов, при этом пожилой и старческий возраст пациентов, кумулятивная доза (в среднем $94,8 \pm 46,2$ мг) за период ошибочного применения препарата статистически значимо ассоциировались с наиболее тяжелыми исходами.

Передозировка МТ имеет множество клинических проявлений, которые не всегда своевременно распознаются, что в дальнейшем приводит к отсрочке решения о тактике ведения пациентов и интенсивной терапии [24, 25]. Необходимо подчеркнуть, что НР при высокодозном режиме введения МТ, как правило, предсказуемы, и для их профилактики и лечения разработаны протоколы [14, 26]. В то же время при низкодозовой терапии труднее установить причинно-следственную связь, поэтому следует оценивать факторы риска и клинические проявления передозировки [14].

Причинами передозировки МТ могут быть ошибки как при применении препарата пациентом, что имело место в описанных нами случаях, так и при его назначении врачом. T. Vial и соавт. [10], проанализировав 174 случая назначения МТ в таблетированной форме, показали, что в 74 случаях были допущены различные

нарушения. У 23,3% пациентов были ошибочно продлены рецепты на МТ, в 56,2% случаев – неправильно описана схема приема препарата, в 20,5% ошибки при дозировании МТ были связаны с назначением некорректной дозы медицинским работником. В результате пациенты получали кумулятивную дозу $MT > 30$ мг/нед. В 94,6% случаев ($n=70$) пациенты принимали МТ ежедневно, в 5,4% ($n=4$) – однократно в дозе 50–100 мг [10].

Проведенный в Австралии анализ информации спонтанных сообщений, поступивших в базы данных по фармаконадзору TGA DAEN (Therapeutic Goods Administration Database of Adverse Effects Notification) и PICs (Australian Poisons Information Centres) в период с 2000 по 2015 г., позволил выявить 109 ошибок дозирования МТ [27]. Во всех случаях были зарегистрированы НР, связанные с токсическим действием МТ: миелосупрессия, интерстициальное поражение легких (фиброз), сепсис, панцитопения, желудочно-кишечное кровотечение [27]. Согласно данным датского исследования, из 173 случаев зарегистрированных ошибок при применении МТ в 62% случаев пациенты принимали препарат ежедневно (вместо приема 1 раз в неделю), в 15% случаев у пациентов вследствие передозировки МТ развились НР тяжелой степени тяжести со смертельным исходом [7].

В 2004 г. опубликовано исследование 156 случаев НР на фоне применения МТ, из них 106 были классифицированы как ошибки приема МТ пациентами с РА (42%), псориазом (12%) и онкологическими заболеваниями (9%) [12]. В 30% случаев передозировка МТ была вследствие ежедневного приема (вместо еженедельного) [12]. В исследовании S. Ajmani и соавт. [19] неправильное использование МТ было выявлено у 28% пациентов: 7 пациентов принимали МТ ежедневно, 4 пациента – 2 раза/нед. и 1 пациент – через день. Установлено, что наиболее частой ошибкой является ежедневный прием препарата в дозе, назначенной для применения 1 раз в неделю. В большинстве случаев передозировка МТ стала причиной госпитализации пациентов вследствие развития тяжелых НР [19].

В представленных нами клинических случаях пациентам не проводили мониторинг сывороточных концентраций МТ в связи с отсутствием технических возможностей в указанных стационарах. Фармакокинетические особенности биотрансформации и распределения МТ показали, что высокие концентрации внутриклеточных метаболитов (7-гидроксиметотрексат,

МТ-полиглутаматы) в эритроцитах и мононуклеарах положительно влияют на эффективность лечения ревматологических пациентов и могут рассматриваться как биомаркеры ответа на лечение [28–33].

При низкодозовой терапии сывороточные концентрации МТ, как правило, не играют первостепенную роль в оценке безопасности лечения [6, 24], однако некоторые работы отмечают необходимость такого мониторинга и поиска взаимосвязей с НР [34, 35]. Так, S. Gilani и соавт. выявили развитие токсических реакций при концентрации МТ более 0,71 мкмоль/л в сыворотке пациентов с РА [34]. Н. Shoda и соавт. наблюдали повышение печеночных трансаминаз, поражение кожи и слизистых оболочек, развитие пневмонии, панцитопении у пациентов с сывороточными концентрациями МТ $\geq 0,16$ мкмоль/л [35]. Уровень МТ-полиглутаматов более 105 нмоль/л в работе С. Takahashi и соавт. статистически значимо коррелировал с развитием НР, проявляющейся в виде повышения печеночных трансаминаз у пациентов [36].

Таким образом, в настоящее время существует определенное противоречие в отношении терапевтического мониторинга МТ при низкодозовой терапии, что подчеркивает актуальность данного вопроса и необходимость его дальнейшего изучения. Существующие методы определения концентраций МТ и его метаболитов, а именно высокоэффективная жидкостная хромато-масс-спектрометрия (ВЭЖХ-МС), поляризационный флуоресцентный иммуноанализ, гигантское комбинационное рассеяние света, являются перспективными инструментами для контроля безопасности и эффективности терапии МТ [37–39]. В описанных нами клинических случаях своевременное определение концентрации МТ в сыворотке могло бы указать на этиологию токсических реакций, особенно в ситуации, когда имеются сложности подтверждения факта передозировки и оценки принятой дозы препарата.

Схема терапии при передозировке МТ включает применение специфического антидота — кальция фолината [40], а также препаратов для симптоматического, патогенетического лечения осложнений (цитопении, эрозивно-язвенных поражений кожи и слизистых оболочек, анемии и др.) с помощью стимуляторов лейкопоэза, заместительной терапии препаратами

плазмы, компонентами крови, глюкокортикоستيоидами [9]. Кальция фолинат применяют не позднее 1 ч после передозировки в дозе равной или превышающей введенную дозу метотрексата. Далее — по 10 мг/м² каждые 3 ч до исчезновения симптомов интоксикации⁴.

В представленных случаях главным образом проводилась патогенетическая и симптоматическая терапия, включающая применение стимуляторов лейкопоэза, глюкокортикостероидов, заместительной терапии препаратами плазмы и компонентов крови, антибактериальных препаратов. Важно отметить, что введение кальция фолината не проводилось в указанных случаях, вероятно, вследствие значительного временного интервала между приемом ошибочной дозы МТ пациентами и госпитализацией в стационар.

Профилактика передозировки МТ, учитывая его потенциальную токсичность, имеет важное значение. Предлагаются следующие меры по минимизации этого риска: выпуск МТ в виде ярко окрашенных таблеток, визуально отличающихся от фолиевой кислоты; нанесение дополнительной маркировки на упаковку с напоминанием о режиме приема препарата 1 раз в неделю; использование автоматизированной системы для регистрации назначений и выдачи МТ для пациентов ревматологического профиля [8, 40, 41]. В информационном письме Росздравнадзора «О безопасном применении лекарственного препарата Метотрексат — Эбеве»⁵ анонсированы меры по улучшению информирования пациентов, включая обновление упаковки препарата и методических материалов для медицинских работников. Некоторые авторы также отмечают необходимость обучения пациентов, информирование о важности соблюдения рекомендаций и возможных токсических реакций при неправильном приеме препарата [8, 9, 41].

Увеличение приверженности к терапии также может рассматриваться как способ профилактики НР и передозировки МТ [8]. К методам, способствующим этому, можно отнести образовательные программы, включая семинары, брошюры и видеоинструкции по лечению МТ; использование памяток, мобильных приложений и графиков для напоминания пациентам о времени приема препарата и необходимости проведения лабораторных анализов [8, 42]. Назначение МТ пациентам должно сопровождаться не только разъяснением режима дозирования и способа

⁴ Кальция фолинат. https://grls.minzdrav.gov.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=6b094601-f67b-4242-a56d-6c9ab843d965

⁵ Информационное письмо Федеральной службы по надзору в сфере здравоохранения № 02и-2656/19 от 24.10.2019 «О безопасном применении лекарственного препарата Метотрексат — Эбеве».

применения, но и обязательным указанием на регулярность динамического контроля показателей крови (нейтрофилы, тромбоциты, определение активности печеночных ферментов, креатинина), а также приему фолиевой кислоты⁶ [1].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Передозировка МТ является редким, но потенциально опасным осложнением терапии и может привести к летальному исходу. В проанализированных клинических случаях у пациентов при передозировке МТ, обусловленной неправильной схемой приема препарата, наблюдалась сходная клиническая картина: цитостатический агранулоцитоз, тромбоцитопения, анемия, геморрагический синдром, а также эрозивно-язвенные поражения слизистых оболочек ротовой полости.

Врачи должны быть осведомлены о потенциальной токсичности препарата. В случаях развития у пациентов, получающих МТ в низкой дозе, геморрагического синдрома (носовых кровотечений, кровотечений из желудочно-кишечного тракта), выраженной лейкопении, нейтропении, тромбоцитопении, гепато- и нефротоксических реакций в качестве потенциальной причины возникновения этих состояний следует рассматривать передозировку МТ. При выявлении передозировки препарата необходимо сразу прекратить его прием, провести оценку состояния пациента и обратить внимание на такие симптомы, как тошнота, рвота, диарея, кровотечения,

эрозивно-язвенные поражения слизистых оболочек и изменения в показателях крови, а также рассмотреть возможность добавления кальция фолината в схему терапии при наличии показаний. Однако даже своевременно начатое лечение и интенсивная тактика ведения пациентов не всегда успешны, что подтверждают представленные клинические случаи.

Для профилактики передозировки МТ на всех этапах ведения пациента врачам следует четко обозначить схему применения МТ и зафиксировать ее в медицинской документации. Врач должен подробно объяснить пациенту или его опекуну режим дозирования и способ приема препарата, опасность неправильного приема, проинформировать о симптомах передозировки и о необходимости обратиться к врачу в случае подозрения на передозировку.

Таким образом, осознание потенциальных рисков, связанных с неправильным приемом МТ, четкое информирование пациентов о схеме терапии и возможных симптомах передозировки, применение мер по повышению комплаентности являются ключевыми факторами для предотвращения тяжелых осложнений. В результате внимание к деталям в процессе назначения терапии и мониторинга лабораторных показателей может существенно снизить вероятность передозировки МТ и связанных с ней негативных последствий, обеспечивая более безопасное лечение в амбулаторной практике при ревматологических заболеваниях.

Литература / References

1. Насонов ЕЛ, Амирджанова ВН, Олюнин ЮА, Муравьев ЮВ, Баранов АА, Зоннова ЕВ и др. Применение метотрексата при ревматоидном артрите. Рекомендации Общероссийской общественной организации «Ассоциация ревматологов России». *Научно-практическая ревматология*. 2023;61(4):435–49.
Nasonov EL, Amirjanova VN, Olyunin YuA, Muravyev YuV, Baranov AA, Zonova EV, et al. The use of methotrexate in rheumatoid arthritis. Recommendations of the All-Russian public organization "Association of Rheumatologists of Russia". *Rheumatology Science and Practice*. 2023;61(4):435–49 (In Russ.).
<https://doi.org/10.47360/1995-4484-2023-435-449>
2. Чичасова НВ, Лиля АМ. Метотрексат в лечении ревматоидного артрита и псориатического артрита. *Лечащий врач*. 2020;(7):42–51.
Chichasova NV, Lila AM. Methotrexate in the treatment of rheumatoid arthritis and psoriatic arthritis. *Lechaschi Vrach*. 2020;(7):42–51 (In Russ.).
<https://doi.org/10.26295/OS.2020.12.42.002>
3. Каневская МЗ, Гурская СВ. Метотрексат в лечении ревматических заболеваний. *Современная ревматология*. 2013;7(4):47–53.
Kanevskaya MZ, Gurskaya SV. Methotrexate in the treatment of rheumatic disease. *Modern Rheumatology Journal*. 2013;7(4):47–53 (In Russ.).
<https://doi.org/10.14412/1996-7012-2013-2438>
4. Wang W, Zhou H, Liu L. Side effects of methotrexate therapy for rheumatoid arthritis: a systematic review. *Eur J Med Chem*. 2018;158:502–16.
<https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2018.09.027>
5. Weinblatt ME. Toxicity of low dose methotrexate in rheumatoid arthritis. *J Rheumatol Suppl*. 1985;12 Suppl 12:35–9. PMID: 3913775
6. Kivity S, Zafir Y, Loebstein R, Pauzner R, Moualem M, Mayan H. Clinical characteristics and risk factors for low dose methotrexate toxicity: a cohort

⁶ Ревматоидный артрит. Клинические рекомендации. Минздрав России; 2021.

- of 28 patients. *Autoimmun Rev.* 2014;13(11):1109–13. <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2014.08.027>
7. Perregaard H, Aronson JK, Dalhoff K, Hellebek A. Medication errors detected in non-traditional databases: types of errors in methotrexate dosing as listed in four different Danish registers. *Eur J Clin Pharmacol.* 2015;71(11):1375–9. <https://doi.org/10.1007/s00228-015-1910-3>
 8. Grissinger M. Severe harm and death associated with errors and drug interactions involving low-dose methotrexate. *P T.* 2018;43(4):191–248. PMID: 29622936.
 9. Pannu AK. Methotrexate overdose in clinical practice. *Curr Drug Metab.* 2019;20(9):714–9. <https://doi.org/10.2174/1389200220666190806140844>
 10. Vial T, Patat AM, Boels D, Castellan D, Villa A, Theophile H, et al. Adverse consequences of low-dose methotrexate medication errors: data from French poison control and pharmacovigilance centers. *Joint Bone Spine.* 2019;86(3):351–5. <https://doi.org/10.1016/j.jbspin.2018.09.006>
 11. Ahmadzadeh A, Zamani N, Hassanian-Moghadam H, Hadeiy SK, Parhizgar P. Acute versus chronic methotrexate poisoning; a cross-sectional study. *BMC Pharmacol Toxicol.* 2019;20(1):39. <https://doi.org/10.1186/s40360-019-0316-8>
 12. Moore TJ, Walsh CS, Cohen MR. Reported medication errors associated with methotrexate. *Am J Health Syst Pharm.* 2004;61(13):1380–4. <https://doi.org/10.1093/ajhp/61.13.1380>
 13. Salgueiro-Vázquez ME, Sáinz Gil M, Fernández Peña S, Martín Arias LH. Medication errors associated with oral administration of methotrexate. Data from spontaneous reporting and medical literature review. *Med Clin (Barc).* 2017;148(7):330–2. <https://doi.org/10.1016/j.medcli.2016.12.003>
 14. Cansu DÜ, Teke HÜ, Bodakçi E, Korkmaz C. How should we manage low-dose methotrexate-induced pancytopenia in patients with rheumatoid arthritis? *Clin Rheumatol.* 2018;37(12):3419–25. <https://doi.org/10.1007/s10067-018-4242-8>
 15. Singh A, Handa AC. Medication error – a case report of misadventure with methotrexate. *JNMA J Nepal Med Assoc.* 2018;56(211):711–15. PMID: 30381772.
 16. Nimkar SV, Yelne P, Gaidhane SA, Acharya S, Kumar S. Fatal manifestations of methotrexate overdose in case of psoriasis due to dosing error. *Cureus.* 2022;14(10):e30041. <https://doi.org/10.7759/cureus.30041>
 17. Isoardi KZ, Harris K, Carmichael KE, Dimeski G, Chan BSH, Page CB. Acute bone marrow suppression and gastrointestinal toxicity following acute oral methotrexate overdose. *Clin Toxicol (Phila).* 2018;56(12):1204–6. <https://doi.org/10.1080/15563650.2018.1484128>
 18. Knoll K, Anzengruber F, Cozzio A, French LE, Murer C, Navarini AA. Mucocutaneous ulcerations and pancytopenia due to methotrexate overdose. *Case Rep Dermatol.* 2016;8(3):287–93. <https://doi.org/10.1159/000446692>
 19. Ajmani S, Preet Singh Y, Prasad S, Chowdhury A, Aggarwal A, Lawrence A, et al. Methotrexate-induced pancytopenia: a case series of 46 patients. *Int J Rheum Dis.* 2017;20(7):846–51. <https://doi.org/10.1111/1756-185x.13004>
 20. Kent PD, Luthra HS, Michet C Jr. Risk factors for methotrexate-induced abnormal laboratory monitoring results in patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol.* 2004;31(9):1727–31. PMID: 15338491
 21. Teke HU, Ozen M. Low-dose methotrexate induces pancytopenia in rheumatoid arthritis patients: are the risk factors predictors for physicians? *Turk J Phys Med Rehabil.* 2014;60(1):54–8. <https://doi.org/10.5152/tftrd.2014.27870>
 22. Hamed KM, Dighriri IM, Baomar AF, Alharthy BT, Alenazi FE, Alali GH, et al. Overview of methotrexate toxicity: a comprehensive literature review. *Cureus.* 2022;14(9):e29518. <https://doi.org/10.7759/cureus.29518>
 23. Leaviss J, Carroll C, Essat M, van der Windt D, Grainge MJ, Card T, et al. Prognostic factors for liver, blood and kidney adverse events from glucocorticoid sparing immune-suppressing drugs in immune-mediated inflammatory diseases: a prognostic systematic review. *RMD Open.* 2024;10(1):e003588. <https://doi.org/10.1136/rmdopen-2023-003588>
 24. Заборских ИВ, Симоненко ВБ, Сарманаев СХ, Туктарова РР, Юрина ЮО. Клинический случай передозировки метотрексата, особенность диагностики в условиях пандемии COVID-19. *Клиническая медицина.* 2023;101(4–5):241–6. Zaborskikh IV, Simonenko VB, Sarmanaev SKh, Tuktartova RR, Yurina YuO. Clinical case of methotrexate overdose, the peculiarity of diagnostics in the conditions of the COVID-19 pandemic. *Clinical Medicine (Russian Journal).* 2023;101(4–5):241–6 (In Russ.). <https://doi.org/10.30629/0023-2149-2023-101-4-5-241-246>
 25. Chan BS, Dawson AH, Buckley NA. What can clinicians learn from therapeutic studies about the treatment of acute oral methotrexate poisoning? *Clin Toxicol (Phila).* 2017;55(2):88–96. <https://doi.org/10.1080/15563650.2016.1271126>
 26. Howard SC, McCormick J, Pui C-H, Buddington RK, Harvey RD. Preventing and managing toxicities of high-dose methotrexate. *Oncologist.* 2016;21(12):1471–82. <https://doi.org/10.1634/theoncologist.2015-0164>
 27. Cairns R, Brown JA, Lynch AM, Robinson J, Wylie C, Buckley NA. A decade of Australian methotrexate dosing errors. *Med J Aust.* 2016;204(10):384. <https://doi.org/10.5694/mja15.01242>
 28. Гриднева ГИ, Муравьев ЮВ, Глухова СИ, Аронова ЕС, Самаркина ЕЮ, Баймеева НВ. Анализ зависимости между ответом на терапию метотрексатом и его фармакокинетическими показателями при ревматоидном артрите. *Современная ревматология.* 2022;16(4):15–20. Gridneva GI, Muravyov YuV, Glukhova SI, Aronova ES, Samarkina EYu, Baimeeva NV. Analysis of the

- relationship between the response to methotrexate therapy and its pharmacokinetic parameters in rheumatoid arthritis. *Modern Rheumatology Journal*. 2022;16(4):15–20 (In Russ.).
<https://doi.org/10.14412/1996-7012-2022-4-15-20>
29. Гриднева ГИ, Муравьев ЮВ, Баймеева НВ, Сыгырта ВС, Глухова СИ, Гусева ИА и др. Терапевтический лекарственный мониторинг метотрексата и его метаболитов в эритроцитах и мононуклеарах больных ревматоидным артритом. *Современная ревматология*. 2020;14(4):60–4.
Gridneva GI, Muravyev YuV, Baimeeva NV, Sygyrta VS, Glukhova SI, Guseva IA, et al. Therapeutic drug monitoring of methotrexate and its metabolites in the red blood cells and mononuclear cells of patients with rheumatoid arthritis. *Modern Rheumatology Journal*. 2020;14(4):60–4 (In Russ.).
<https://doi.org/10.14412/1996-7012-2020-4-60-64>
30. Dervieux T, Greenstein N, Kremer J. Pharmacogenomic and metabolic biomarkers in the folate pathway and their association with methotrexate effects during dosage escalation in rheumatoid arthritis. *Arthritis & Rheumatism*. 2006;54(10):3095–103.
<https://doi.org/10.1002/art.22129>
31. Brady K, Qu Y, Stimson D, Apilado R, Vezza Alexander R, Reddy S, et al. Transition of methotrexate polyglutamate drug monitoring assay from venipuncture to capillary blood-based collection method in rheumatic diseases. *J Appl Lab Med*. 2019;4(1):40–9.
<https://doi.org/10.1373/jalm.2018.027730>
32. Korell J, Stamp LK, Barclay ML, Dalrymple JM, Drake J, Zhang M, et al. A population pharmacokinetic model for low-dose methotrexate and its polyglutamated metabolites in red blood cells. *Clin Pharmacokinet*. 2013;52(6):475–85.
<https://doi.org/10.1007/s40262-013-0052-y>
33. van de Meeberg MM, Hebing RCF, Nurmohamed MT, Fidler HH, Heymans MW, Bouma G, et al. A meta-analysis of methotrexate polyglutamates in relation to efficacy and toxicity of methotrexate in inflammatory arthritis, colitis and dermatitis. *Br J Clin Pharmacol*. 2023;89(1):61–79.
<https://doi.org/10.1111/bcp.15579>
34. Gilani S, Khan DA, Khan FA, Ahmed M. Adverse effects of low dose methotrexate in rheumatoid arthritis patients. *J Coll Physicians Surg Pak*. 2012;22(2):101–4. PMID: 22313647
35. Shoda H, Inokuma S, Yajima N, Tanaka Y, Oobayashi T, Setoguchi K. Higher maximal serum concentration of methotrexate predicts the incidence of adverse reactions in Japanese rheumatoid arthritis patients. *Mod Rheumatol*. 2007;17(4):311–6.
<https://doi.org/10.1007/s10165-007-0582-y>
36. Takahashi C, Kaneko Y, Okano Y, Taguchi H, Oshima H, Izumi K, et al. Association of erythrocyte methotrexate-polyglutamate levels with the efficacy and hepatotoxicity of methotrexate in patients with rheumatoid arthritis: a 76-week prospective study. *RMD Open*. 2017;3(1):e000363.
<https://doi.org/10.1136/rmdopen-2016-000363>
37. Silva MF, Ribeiro C, Gonçalves VMF, Tiritan ME, Lima Á. Liquid chromatographic methods for the therapeutic drug monitoring of methotrexate as clinical decision support for personalized medicine: a brief review. *Biomed Chromatogr*. 2018;32(5):e4159.
<https://doi.org/10.1002/bmc.4159>
38. Maksimovic V, Pavlovic-Popovic Z, Vukmirovic S, Cvejic J, Mooranian A, Al-Salami H, et al. Molecular mechanism of action and pharmacokinetic properties of methotrexate. *Mol Biol Rep*. 2020;47(6):4699–708.
<https://doi.org/10.1007/s11033-020-05481-9>
39. Hidi I, Mühligh A, Jahn M, Liebold F, Cialla D, Weber K, et al. LOC-SERS: towards point-of-care diagnostic of methotrexate. *Anal Methods*. 2014;6(12):3943–7.
<https://doi.org/10.1039/C3AY42240B>
40. Shea B, Swinden MV, Tanjong Ghogomu E, Ortiz Z, Katchamart W, Rader T, et al. Folic acid and folinic acid for reducing side effects in patients receiving methotrexate for rheumatoid arthritis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;(5):CD000951.
<https://doi.org/10.1002/14651858.cd000951.pub2>
41. Комиссарова ВА. Меры минимизации рисков в фармаконадзоре: обзор отечественного и зарубежного опыта. *Качественная клиническая практика*. 2019;(3):33–43.
Komissarova VA. Risk minimization measures in pharmacovigilance: review of national and international experience. *Good Clinical Practice*. 2019;(3):33–43 (In Russ.). EDN: LLQEPG
42. Лукина ЮВ, Кутишенко НП, Марцевич СЮ, Шепель РН, Драпкина ОМ. Методические рекомендации: «Приверженность к лекарственной терапии у больных хроническими неинфекционными заболеваниями. Решение проблемы в ряде клинических ситуаций». *Профилактическая медицина*. 2020;23(3–2):42–60.
Lukina YuV, Kutishenko NP, Martsevich SYu, Shepel RN, Drapkina OM. Methodological recommendations 'Adherence to drug therapy in patients with chronic non-communicable diseases. Addressing the problem in a number of clinical situations'. *Russian Journal of Preventive Medicine*. 2020;23(3–2):42–60 (In Russ.)
<https://doi.org/10.17116/profmed20202303242>

Вклад авторов. Все авторы подтверждают соответствие своего авторства критериям ICMJE. Наибольший вклад распределен следующим образом: С.А. Докторова — проведение исследования, работа с источниками литературы, написание текста рукописи, анализ полученных данных, формулировка выводов; И.В. Андреева — написание текста рукописи, анализ полученных данных, формулировка выводов; Д.Г. Кречикова — проведение исследования, написание основной части рукописи; Ю.Ю. Грабовецкая и О.С. Мажаева — проведение исследования, участие в формулировке заключения; В.В. Рафальский — концепция работы, анализ полученных данных, утверждение окончательной версии рукописи для публикации.

Authors' contributions. All the authors confirm that they meet the ICMJE criteria for authorship. The most significant contributions were as follows. Svetlana A. Doktorova conducted the research, worked with literature sources, drafted the manuscript, analysed the data obtained, and formulated the conclusions. Irina V. Andreeva drafted the manuscript, analysed the data obtained, and formulated the conclusions. Diana G. Krechikova conducted the research and drafted the main part of the manuscript. Yuliya Yu. Grabovetskaya and Olga S. Mazhaeva conducted the research and participated in formulating the conclusions. Vladimir V. Rafalskiy conceptualised the study, analysed the data obtained, and approved the final version of the manuscript for publication.

Согласие пациентов. Получено информированное добровольное согласие пациентов или их представителей на обработку персональных данных и их использование с научной и образовательной целью, в том числе на публикацию персональной медицинской информации в обезличенной форме.

Informed consent. The patients or their legal representatives gave informed consent for the processing of their protected personal and health information, as well as for its use and anonymised publication for scientific and educational purposes.

ОБ АВТОРАХ / AUTHORS

Докторова Светлана Алексеевна

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5858-7877>

Андреева Ирина Вениаминовна, канд. мед. наук, доцент

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

Кречикова Диана Григорьевна, канд. мед. наук

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1207-6144>

Грабовецкая Юлия Юрьевна

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1758-3065>

Мажаева Ольга Сергеевна

ORCID: <https://orcid.org/0009-0001-2185-3649>

Рафальский Владимир Витальевич, д-р мед. наук, профессор

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2503-9580>

Svetlana A. Doktorova

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5858-7877>

Irina V. Andreeva, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor

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

Diana G. Krechikova, Cand. Sci. (Med.)

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1207-6144>

Yuliya Yu. Grabovetskaya

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1758-3065>

Olga S. Mazhaeva

ORCID: <https://orcid.org/0009-0001-2185-3649>

Vladimir V. Rafalskiy, Dr. Sci. (Med.), Professor

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2503-9580>

Поступила 22.08.2024

После доработки 07.10.2024

Принята к публикации 06.12.2024

Received 22 August 2024

Revised 7 October 2024

Accepted 6 December 2024

УДК 615.035:616-001.19:606

<https://doi.org/10.30895/2312-7821-2024-429>

Оригинальная статья / Original article



Применение препарата Неоваскулген off-label при лечении отморожения стопы II–III степени: клинический случай

Р.В. Ищенко¹, Э.Я. Фисталь¹, Д.А. Филимонов^{1,2}, М.В. Покровский³, В.В. Архипов³, С.В. Налётов²,
В.В. Арефьев¹, В.В. Макиенко¹, Е.Н. Налётова^{1,2}

¹ Федеральное государственное бюджетное учреждение
«Институт неотложной и восстановительной хирургии имени В.К. Гусака»
Министерства здравоохранения Российской Федерации,
Ленинский пр-т, д. 47, г. Донецк, 283045, Донецкая Народная Республика, Российская Федерация

² Федеральное государственное бюджетное учреждение высшего образования
«Донецкий государственный медицинский университет имени М. Горького»
Министерства здравоохранения Российской Федерации,
пр-т Ильича, д. 16, г. Донецк, 283003, Донецкая Народная Республика, Российская Федерация

³ Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования
«Белгородский государственный национальный исследовательский университет»,
ул. Победы, д. 85, г. Белгород, 308015, Российская Федерация

✉ Архипов Владимир Владимирович arkhipov2005@rambler.ru

РЕЗЮМЕ

ВВЕДЕНИЕ. Высокие уровни смертности и инвалидизации пациентов при холодовой травме обусловлены необходимостью проведения вынужденных ампутаций и экзартикуляций. Применение российского генотерапевтического препарата Неоваскулген позволяет снизить частоту ампутаций у пациентов с хронической ишемией конечностей, предотвращая прогрессирование эндотелиальной дисфункции и реваскуляризируя ткани. Анализ механизма действия препарата позволил предположить, что его использование может быть целесообразным на начальном этапе терапии отморожений при нарастающей в тканях ишемии.

ОПИСАНИЕ СЛУЧАЯ. Пациент, 42 года, госпитализирован в ожоговое отделение ФГБУ «ИНВХ имени В.К. Гусака» Минздрава России в январе 2024 г. с отморожением левой стопы II–III степени и угрозой ампутации большого пальца. По решению врачебной комиссии с участием профильных специалистов и врача — клинического фармаколога пациенту был назначен препарат генотерапевтический Неоваскулген off-label. Применение Неоваскулгена в комплексе лечения пациента с критическим отморожением стопы было осуществлено впервые. Препарат Неоваскулген введен пациенту на 6 и 14 сутки от момента криотравмы периферически в среднюю треть левой голени под контролем ультразвуковой доплерографии сосудов голени в дозе 1,2 мг (в разведении 1:20 водой для инъекций). Через 2 суток после первого введения препарата Неоваскулген отмечена положительная динамика: кожа дистального отдела левой стопы потеплела, выраженность болевого синдрома уменьшилась. На 5 сутки уменьшился отек и цианоз пальцев, увеличился объем активных и пассивных движений в пальцах стопы, улучшилась опорная функция. На 15 сутки пациент был выписан из стационара в удовлетворительном состоянии: болевой синдром и парестезии отсутствовали, опороспособность стопы, возможность активных и пассивных движений восстановились в полном объеме.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ. Полученные результаты позволили выявить направление для совершенствования стандартов оказания медицинской помощи пациентам с холодовой травмой. Применение генотерапевтического препарата Неоваскулген при отморожениях в комплексе лечебных мероприятий перспективно для сокращения сроков стационарного лечения и реабилитации, а также снижения риска инвалидизации. Однако для подтверждения целесообразности терапии при криотравмах препаратом Неоваскулген необходимы

© Р.В. Ищенко, Э.Я. Фисталь, Д.А. Филимонов, М.В. Покровский, В.В. Архипов, С.В. Налётов, В.В. Арефьев, В.В. Макиенко, Е.Н. Налётова, 2024

системный анализ и валидация клинических данных об эффективности, безопасности и оценка экономической целесообразности его применения.

Ключевые слова: клинический случай; критическое отморожение; Неоваскулген; эндотелиальная дисфункция; эндотелиальный фактор роста сосудов; реваскуляризация; реваскуляризирующая генотерапия; холодовая травма; применение препарата off-label; фармаконадзор

Для цитирования: Ищенко Р.В., Фисталь Э.Я., Филимонов Д.А., Покровский М.В., Архипов В.В., Налётов С.В., Арефьев В.В., Макиенко В.В., Налётова Е.Н. Применение препарата Неоваскулген off-label при лечении отморожения стопы II–III степени: клинический случай. *Безопасность и риск фармакотерапии*. 2024;12(4):409–419. <https://doi.org/10.30895/2312-7821-2024-429>

Финансирование. Работа выполнена без спонсорской поддержки.

Потенциальный конфликт интересов. В.В. Архипов — член редколлегии журнала «Безопасность и риск фармакотерапии» с 2021 г. Остальные авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Off-Label Use of Neovasculgen for II–III Degree Foot Frostbite: A Case Report

Roman V. Ishchenko¹, Emil Ya. Fistal¹, Dmitry A. Filimonov^{1,2}, Mikhail V. Pokrovskii³, Vladimir V. Arkhipov³, Sergey V. Nalyotov², Viktor V. Arefiev¹, Vladislav V. Makienko¹, Elena N. Nalyotova^{1,2}

¹ V.K. Gusak Institute of Urgent and Recovery Surgery,
47 Leninsky Ave, Donetsk 283045, Donetsk People's Republic, Russian Federation

² M. Gorky Donetsk State Medical University,
16 Ilyich Ave, Donetsk 283003, Donetsk People's Republic, Russian Federation

³ Belgorod State National Research University,
85 Pobeda St., Belgorod 308015, Russian Federation

✉ Vladimir V. Arkhipov arkhipov2005@rambler.ru

ABSTRACT

INTRODUCTION. The high mortality and disability rates associated with cold injury are often a consequence of urgent amputation or disarticulation surgery. The use of the Russian gene therapy product Neovasculgen can decrease the amputation rate in patients with chronic limb ischaemia through preventing the progression of endothelial dysfunction and stimulating tissue revascularisation. The mechanism of action of Neovasculgen indicates its potential as an initial treatment option for patients presenting with frostbite and progressive tissue ischaemia.

CASE REPORT. In January 2024, a 42-year-old male with second- to third-degree frostbite and threatened amputation of the left big toe was admitted to the burn unit at the V.K. Gusak Institute of Urgent and Recovery Surgery. Upon medical board consultation with specialty physicians and a clinical pharmacologist, the patient was prescribed off-label treatment with Neovasculgen. This was the first experience of using Neovasculgen in complex frostbite therapy of a patient in critical condition. The patient received periarterial injections of the medicinal product in the middle third of his left calf at a dose of 1.2 mg (at a 1:20 dilution with water for injection) on days 6 and 14 from the cold injury. The procedure was guided by Doppler ultrasonography of the calf vessels. After 2 days from the first injection, the patient experienced positive changes, including warming of the skin over the distal area of his left foot and a decrease in pain severity. After 5 days, the patient demonstrated a decrease in oedema and cyanosis of the toes, an increase in the active and passive range of toe motion, and an improvement in the supporting function of the foot. On day 15, the patient was discharged from the hospital in good condition. He had no pain or paraesthesia in his foot, and its weight-bearing ability and active and passive range of motion were fully restored.

CONCLUSION. This outcome offers a potential way to improve the medical care available to patients with cold injury: Neovasculgen integration into complex frostbite therapy provides an opportunity to shorten hospitalisa-

tion and rehabilitation periods and reduce the risk of disability. However, a systematic analysis and validation of clinical efficacy and safety data and a cost-benefit analysis are needed to confirm the feasibility of cold injury treatment with Neovasculgen.

Keywords: case report; critical frostbite; Neovasculgen; endothelial dysfunction; vascular endothelial growth factor; VEGF; revascularisation; revascularisation gene therapy; cold injury; off-label use; pharmacovigilance

For citation: Ishchenko R.V., Fistal E.Ya., Filimonov D.A., Pokrovskii M.V., Arkhipov V.V., Nalyotov S.V., Arefiev V.V., Makienko V.V., Nalyotova E.N. Off-label use of Neovasculgen for II–III degree foot frostbite: a case report. *Safety and Risk of Pharmacotherapy*. 2024;12(4):409–419. <https://doi.org/10.30895/2312-7821-2024-429>

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 no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Россия — одна из самых холодных стран мира, большая часть Арктики принадлежит России; 70% территории государства официально признано Крайним Севером или приравненными к нему территориями¹. Частота отморожений в среднем по России составляет 0,3–1%, однако в Сибири, на Дальнем Востоке и в северных регионах страны этот показатель достигает 20% от количества всех повреждений. Стоимость лечения пострадавшего от отморожения по существующим медико-экономическим стандартам в 3 раза превышает затраты на лечение общехирургического пациента, а сроки госпитализации — в два раза больше, чем при ожогах².

Травмы, обусловленные воздействием низкой температуры, являются одной из значимых проблем здравоохранения, особенно в военное время. Известно, что в зависимости от интенсивности и характера вооруженного конфликта, сезонных и погодных условий количество отморожений может возрасти многократно даже в зоне умеренно континентального климата. Так, санитарные потери от отморожений в годы Великой Отечественной войны достигали 10% от их общего количества [1].

Значимость холодовых поражений наряду с эпидемиологическими факторами во многом обусловлена сложностью лечения. По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), смертность при холодовой травме составляет 7,25%, а инвалидизация при глубоких пораже-

ях — от 70 до 94%, что обусловлено проведением вынужденных калечащих операций — ампутаций, экзартикуляций³. Такие данные свидетельствуют о необходимости совершенствования подходов к лечению критических отморожений, в том числе разработки и применения инновационных методов диагностики и лечения.

Основное повреждающее действие при криотравме оказывает последовательность патологических процессов, развивающихся в результате нарушения (ишемии) и последующего восстановления (реперфузии) кровообращения органа или конечности⁴. Холодовая травма приводит к непосредственному повреждению сосудов и нервов, а также к нарушению функционального состояния артериовенозного русла. Нарушение микроциркуляции является ведущим фактором в патогенезе холодовой травмы конечностей. Вследствие холодового воздействия происходят нарушения гемореологии в пораженных сегментах, что приводит к тромбозам и некрозу пораженных тканей конечностей. Дальнейшее течение раневого процесса сопровождается развитием инфекционно-воспалительных осложнений и существенной утратой трудоспособности [2].

Процессы повреждения продолжают развиваться и после восстановления тканевой температуры. При холодовой ишемии на клеточном уровне происходит накопление токсических конечных продуктов анаэробного метаболизма. После восстановления адекватного кровотока

¹ Указ Президента Российской Федерации от 13.05.2019 № 220 «О внесении изменений в Указ Президента Российской Федерации от 2 мая 2014 г. № 296 «О сухопутных территориях Арктической зоны Российской Федерации»».

² Козка АА, Олифирова ОС. Холодовая травма. Учебное пособие. Благовещенск: ФГБОУ ВО «Амурская ГМА» Минздрава России; 2022.

³ Алексеев АА, Алексеев РЗ, Брегадзе АА, Коннов ВА, Михайличенко АВ, Семенова СВ и др. Диагностика и лечение отморожений (клинические рекомендации). <http://combustiollog.ru/wp-content/uploads/2013/07/Diagnostika-i-lechenie-otmorozenij-2017.pdf>

⁴ Козка АА, Олифирова ОС. Холодовая травма. Учебное пособие. Благовещенск: ФГБОУ ВО «Амурская ГМА» Минздрава России; 2022.

они поступают в кровь, обуславливая развитие реперфузионного синдрома. Данные экспериментальных исследований свидетельствуют о том, что холоддовая травма индуцирует окислительный стресс и апоптоз, ингибируя сигнальный путь Nrf2-Keap1 [3]. Ранняя гибель тканей при холодовой травме происходит вследствие ишемии, вызванной вазоспазмом, а отсроченный некроз в подавляющем большинстве случаев связан со вторичными механизмами [4].

Терапия локальных повреждений тканей организма человека в результате воздействия низких температур внешней среды ставит целью недопущение формирования тромбов и обширного некроза, снижение воспалительного ответа, предотвращение инфицирования раны, устранение эндотелиальной дисфункции, восстановление микроциркуляции и стимуляцию регенеративных процессов, способствующих скорейшему заживлению пострадавших тканей [5].

В настоящее время комплекс лечебных мероприятий у пациентов с отморожениями, предусмотренный клиническим протоколом⁵, не включает проведение патогенетической терапии, направленной на реваскуляризацию в пораженных конечностях [6]. В то же время современные представления о патогенезе отморожений позволяют считать перспективным использование в комплексе лечебных мероприятий при критических отморожениях препаратов с антиишемическим действием.

Российский генотерапевтический препарат Неоваскулген был зарегистрирован в 2011 г. в качестве лечебного средства для снижения частоты ампутаций и смертности в популяции пациентов с хронической ишемией конечностей, он представляет собой высокоочищенную сверхскрученную форму плазмиды pCMV-VEGF165, кодирующей эндотелиальный фактор роста сосудов (vascular endothelial growth factor, VEGF) [7, 8]. При этом многолетний опыт применения препарата Неоваскулген у коморбидных пожилых пациентов с данной патологией показал его высокую эффективность и благоприятный профиль безопасности. Анализ данных о механизме действия, эффективности и безопасности препарата, способности предотвращать прогрессирование эндотелиальной дисфункции и реваскуляризовать ткани при хронической ишемии конечностей [9, 10] позволил предположить, что его применение будет целесообразным на началь-

ном этапе терапии отморожений при нарастающей в тканях ишемии.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Пациент Н., 42 года, славянской этнической группы, трудовой обходчик. Поступил в ожоговое отделение ФГБУ «ИНХ имени В.К. Гусака» Минздрава России 17.01.2024. Травма получена за 4 сут до поступления в стационар. Пациент не курит, алкоголь употребляет умеренно. Холодовую травму получил при выполнении служебных обязанностей, выполнял работу в обуви без утепления и в носках. Аллергологический анамнез без особенностей. За медицинской помощью не обращался, самостоятельно не лечился. На диспансерном учете по поводу сопутствующих заболеваний не состоит.

Жалобы на похолодание левой стопы, умеренную боль в пальцах левой стопы. Выраженность болевого синдрома по визуально-аналоговой шкале (ВАШ) 7 баллов. При поступлении состояние пациента удовлетворительное. Непораженные кожные покровы и видимые слизистые обычной окраски. Ориентирован в месте, времени и собственной личности. Частота дыхательных движений (ЧДД) 18 в мин. Перкуторно над легкими ясный легочный звук. В легких выслушивается везикулярное дыхание, хрипов нет. Насыщение крови кислородом SpO₂ 98%. Деятельность сердца ритмичная, тоны приглушены, частота сердечных сокращений (ЧСС) 72 уд./мин. Пульс симметричен на обеих руках, ритмичен, удовлетворительного наполнения. Артериальное давление (АД) 130/80 мм рт. ст. Живот обычной формы, симметричный, участвует в акте дыхания. При поверхностной пальпации живот мягкий, безболезненный. При глубокой пальпации отрезки кишечника нормальных пальпаторных свойств, безболезненны, печень не увеличена, у края реберной дуги, безболезненна, селезенка и почки не увеличены. Симптом Пастернацкого отрицательный с обеих сторон. Физиологические отправления не нарушены.

Status localis: дистальный отдел левой стопы и пальцы отечны. Кожа прохладная на ощупь, багрово-синего цвета. Болевая и тактильная чувствительность снижены. Опорная функция левой ноги снижена, ходит с тростью. Пульс на магистральных артериях голени и тыла стопы низкого наполнения и напряжения. Демаркационная линия проходит на уровне головок 1–5 плюсневых костей (рис. 1).

⁵ Отморожение. Гипотермия. Другие эффекты воздействия низкой температуры. Клинические рекомендации. Минздрав России; 2021.



Фотография выполнена авторами / The photo is taken by the authors

Рис. 1. Левая стопа пациента Н. при поступлении в стационар 17.01.2024

Fig. 1. Patient N.'s left foot at admission to the hospital on 17 January 2024

Диагноз: отморожение левой стопы II–III степени. Высокий риск ампутации пальцев левой стопы.

Ультразвуковая доплерография (УЗДГ) 17.01.2024: на периферии нижних конечностей ослабленный магистральный кровоток, $D=S\ 0,9-0,9$.

В день госпитализации (на 4 сут после криотравмы) на консилиуме врачей с участием клинического фармаколога было решено назначить препарат Неоваскулген off-label (по показаниям, не указанным в инструкции по медицинскому применению препарата) с целью возможного предотвращения ампутации большого пальца левой стопы. Противопоказаний к применению препарата Неоваскулген выявлено не было. Разрешение врачебной комиссии и комиссии по биоэтике ФГБУ «ИНВХ имени В.К. Гусака» Минздрава России на применение препарата Неоваскулген off-label при отморожении II–III степени у пациента Н. было получено 18.01.2024 (на 5 сут после криотравмы). Протокол врачебной комиссии, заверенный подписями всех членов комиссии, внесен в карту стационарного больного. Пациент был ознакомлен с результатами обследования и решением консилиума, ему были даны разъяснения о применении препарата off-label, порядке его назначения и ожидаемых результатах. Пациент получил ответы на все интересующие его вопросы, после чего дал согласие на лечение и подписал информированное согласие на обработку персональных данных,

фотофиксацию и публикацию персональной медицинской информации в обезличенной форме в медицинском научно-практическом журнале.

Препарат Неоваскулген введен пациенту на 6 сут от момента криотравмы в дозе 1,2 мг (в разведении 1:20 водой для инъекций) периартериально в среднюю треть левой голени под контролем УЗДГ сосудов голени. Динамика лабораторных показателей пациента представлена в *таблице 1*.

Введение препарата Неоваскулген не вызвало значимых изменений в показателях как биохимического, так и общеклинического анализа (*табл. 1*), что подтверждает отсутствие системного действия у исследуемого препарата. Снижение количества тромбоцитов, лейкоцитов и скорости оседания эритроцитов к 14 сут наблюдения свидетельствует о затухании процесса воспаления и заживлении поражения.

Через 2 сут после введения препарата кожа дистального отдела левой стопы потеплела, выраженность болевого синдрома уменьшилась на 3 балла по ВАШ. На 5 сут уменьшился отек и цианоз пальцев, увеличился объем активных и пассивных движений в пальцах стопы (*рис. 2*). Увеличилась опорная функция – пациент стоит и передвигается по палате без трости.

Через 14 сут было проведено повторное введение препарата Неоваскулген под контролем УЗДГ сосудов голени в той же дозе (*рис. 3*). Лечение пациент переносил хорошо,

Таблица 1. Динамика лабораторных показателей пациента Н. на фоне лечения препаратом Неоваскулген

Table 1. Time course of Patient N's laboratory findings during Neovasculgen treatment

Показатель <i>Parameter</i>	1 сутки <i>Day 1</i>	7 сутки <i>Day 7</i>	14 сутки <i>Day 14</i>
Гемоглобин, г/л <i>Haemoglobin, g/L</i>	149	151	151
Эритроциты, $\times 10^{12}/\text{л}$ <i>Erythrocytes, $\times 10^{12}/\text{L}$</i>	4,72	4,75	4,74
Тромбоциты, $\times 10^9/\text{л}$ <i>Platelets, $\times 10^9/\text{L}$</i>	310	413	280
Лейкоциты, $\times 10^9/\text{л}$ <i>Leucocytes, $10^9/\text{L}$</i>	14,2	10,5	7,7
Скорость оседания эритроцитов, мм/ч <i>Erythrocyte sedimentation rate, mm/h</i>	22	48	20
Глюкоза, ммоль/л <i>Glucose, $\mu\text{mol}/\text{L}$</i>	6,1	5,9	5,5
Билирубин общий, ммоль/л <i>Total bilirubin, $\mu\text{mol}/\text{L}$</i>	11,9	12,0	14,93
Билирубин конъюгированный, ммоль/л <i>Direct bilirubin, $\mu\text{mol}/\text{L}$</i>	2,1	3,75	3,52
Билирубин непрямой, ммоль/л <i>Indirect bilirubin, $\mu\text{mol}/\text{L}$</i>	9,8	11,25	11,41

Таблица составлена авторами / The table is prepared by the authors



Фотография выполнена авторами / The photo is taken by the authors

Рис. 2. Левая стопа пациента Н. через 7 суток после введения препарата Неоваскулген

Fig. 2. Patient N's left foot 7 days after Neovasculgen administration

за весь период нахождения в стационаре у пациента Н. не было зарегистрировано развития нежелательных реакций на фоне применения препарата.

На 15 сут пребывания в стационаре пациент был выписан из отделения в удовлетворительном

состоянии, работоспособность восстановлена полностью. Болевой синдром на момент выписки отсутствовал, парестезии не беспокоили, опороспособность стоп и возможность активных и пассивных движений восстановилась в полном объеме.



Фотография выполнена авторами / The photo is taken by the authors

Рис. 3. Левая стопа пациента Н. на 14 сутки терапии перед повторным введением препарата Неоваскулген

Fig. 3. Patient N.'s left foot on day 14, before the second Neovascugen administration

Дальнейшее наблюдение показало, что на 60 сут после получения травмы пациент не предъявляет жалоб, не испытывает боли и неприятных ощущений в области стопы и трудностей при ходьбе, отмечает рост ногтей, в том числе на большом пальце левой стопы, что свидетельствует о сохранности ростковых зон и полном выздоровлении.

ОБСУЖДЕНИЕ

На сегодняшний день патогенез отморожений во многом изучен, а подходы к лечению изложены в рекомендациях и стандартах медицинской помощи⁶, однако клиническая ситуация, связанная с оказанием эффективной помощи пострадавшим, еще далека от совершенства. Следует отметить, что лечение отморожений не всегда дает желаемый результат. Это связано с тем, что при лечении глубоких отморожений часто применяется выжидательная хирургическая тактика, а фармакотерапия носит симптоматический характер, что негативно сказывается на результатах терапии [6, 11].

Особенностью представленного и проиллюстрированного фотоматериалом клинического случая применения препарата Неоваскулген

при лечении отморожения стопы левой нижней конечности II–III степени у пациента с угрозой дезартикуляции большого пальца является то, что препарат применялся off-label в ожоговом отделении ФГБУ «ИНВХ имени В.К. Гусака» Минздрава России в Донецкой народной республике (ДНР). При чрезвычайных ситуациях вероятность возникновения критических отморожений возрастает, это часто связано с нарушением функционирования социальной и хозяйственной инфраструктуры, исполнением пострадавшими своих непосредственных профессиональных и служебных обязанностей при высокой вероятности возникновения непредвиденных обстоятельств. В ФГБУ «ИНВХ имени В.К. Гусака» Минздрава России в 2022 г. прошли лечение 35 пациентов с отморожениями I–II степени и 24 – с отморожениями III–IV степени, в 2023 г. – 18 и 10 пациентов соответственно. При этом в 2022 г. было выполнено 15 ампутаций, в 2023 г. – 8 ампутаций.

При лечении данного пациента проводились мероприятия по протоколу ведения, изложенному в клинических рекомендациях Минздрава России (2021 г.)⁷. Отличие состояло только в том, что в состав комплексной терапии с целью

⁶ Отморожение. Гипотермия. Другие эффекты воздействия низкой температуры. Клинические рекомендации. Минздрав России; 2021.

⁷ Там же.

генотерапевтической стимуляции реваскуляризации в области пораженной стопы на 6 и 14 сут от момента криотравмы был включен препарат Неоваскулген. Препарат зарегистрирован на территории Российской Федерации, режимы дозирования, кратность применения и пути введения соответствовали инструкции по медицинскому применению препарата. Назначение препарата проводилось off-label в соответствии с актуальной российской нормативно-правовой базой.

Выбор пациента для назначения данного препарата был обусловлен тем, что чаще всего отморожению подвергаются нижние конечности (стопы — более 90% случаев); при этом поражение чаще ограничено пальцами и не распространяется выше голеностопного сустава [6]. Подобная локализация обусловлена худшим кровоснабжением периферических отделов конечностей в сравнении с другими областями тела, в связи с чем они более подвержены действию холода, в них быстрее развиваются гемодинамические нарушения.

Следует отметить, что у пациентов при отморожении стопы II–III степени на фоне стандартного лечения и традиционной фармакотерапии, включающей спазмолитики, антиагреганты и антикоагулянты, средние сроки стационарного лечения составляют 19–21 календарный день. При выписке у большинства (до 90%) пациентов сохраняется болевой синдром различной степени выраженности, и они испытывают трудности при ходьбе. Кроме того, более 40% и имеют отсроченные осложнения холодовой травмы и повторно обращаются за медицинской помощью [11]. Лечение отморожений не всегда дает желаемый результат из-за развития вторичных изменений, которые часто ведут к ампутациям и экзартикуляциям, а также способствуют развитию отдаленных последствий: прогрессированию хронических заболеваний сосудов конечностей, нарушению иннервации, развитию костно- и миодистрофических процессов. Все это снижает качество жизни пациентов, увеличивает длительность лечения и реабилитации, повышает процент инвалидизации, а также затраты государства на медицинскую и социальную реабилитацию.

Стимуляция реваскуляризации становится актуальной в раннем восстановительном периоде при отморожениях II–IV степени (на 4–7 сут, до восстановления кожного покрова) и приобретает принципиальное значение для уменьшения осложнений в восстановительном периоде, а также для профилактики отдаленных послед-

ствий. Препарат Неоваскулген, представляющий собой высокоочищенную сверхскрученную форму плазмиды pCMV-VEGF165, кодирует эндотелиальный фактор роста сосудов (VEGF). При проникновении молекул этой плазмиды внутрь клеток млекопитающих происходит выработка VEGF, стимулирующего клетки эндотелия, что приводит к росту кровеносных сосудов (васкуляризации) в области введения. Эндотелиальные клетки участвуют в таких разнообразных процессах, как регуляция гемостаза, модуляция воспаления, поддержание гемоваскулярного гомеостаза, регуляция ангиогенеза, тонуса сосудов и их проницаемости. Таким образом, стимулируя эндотелиальные клетки, VEGF играет центральную роль в процессе ангиогенеза [9, 10].

Патологические процессы в клетках и тканях у пациентов с холодовой травмой в первые часы с момента криовоздействия характеризуются высокой обратимостью, однако с третьих суток регенеративные процессы существенно замедляются за счет нарушений микроциркуляции [11], инфицирования, воздействия механических и прочих факторов, способствующих возникновению вторичных изменений в тканях. Применение в комплексной терапии отморожений препарата Неоваскулген в данном случае позволило предотвратить прогрессирование эндотелиальной дисфункции и улучшить реваскуляризацию тканей при ишемии.

Процедура назначения препарата off-label осуществлялась в соответствии с Приказом Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации от 05.05.2012 № 502н «Об утверждении порядка создания и деятельности врачебной комиссии медицинской организации» и Постановлением Правительства Российской Федерации от 03.04.2020. Назначение препарата off-label осуществлялось с разрешения врачебной комиссии с участием профильных специалистов и врача — клинического фармаколога. Решение консилиума содержало патогенетическое и клиническое обоснование необходимости назначения имевшегося в наличии в учреждении лекарственного препарата с целью предотвращения экзартикуляции большого пальца стопы левой нижней конечности и предотвращения развития отдаленных последствий отморожения.

Решение консилиума было задокументировано в медицинской карте стационарного больного и подписано членами врачебного консилиума. После подготовки заключения врачебного

консилиума и подписания информированного добровольного согласия пациента на использование лекарственного препарата вне инструкции было проведено заседание врачебной комиссии. Протокол врачебной комиссии заверен подписями членов комиссии.

Назначение препарата Неоваскулген в ожоговом отделении по показаниям, не указанным в инструкции по медицинскому применению, позволило отработать на практике схему взаимодействия администрации учреждения, клинического фармаколога и персонала отделения, повысить уровень компетенций в области фармаконадзора. Материалы, изложенные в статье, позволяют говорить об успешном применении препарата Неоваскулген при холодовой травме и открывают возможности моделирования процесса терапевтического ангиогенеза на животных при холодовой травме с целью создания новых лекарственных препаратов генотерапии.

Эффективность лечения отморожения стопы II–III степени с применением терапевтического ангиогенеза в представленном случае характеризовалась снижением риска травмирующих оперативных вмешательств, ускорением динамики нормализации лабораторных показателей, сокращением сроков восстановления отмороженных тканей (на 3–5 сут), отсутствием осложнений в восстановительном периоде, повышением качества жизни пациента.

Представленный клинический случай можно считать пилотным исследованием, определяющим вектор применения высокотехнологичных инновационных препаратов патогенетической фармакотерапии с целью совершенствования стандартов оказания медицинской помощи пациентам с холодовой травмой. Применение препарата Неоваскулген в комплексной терапии отморожений конечностей II–IV степени может стать существенным дополнением к протоколу лечебных мероприятий⁸, средством патогенетической, малоинвазивной фармакотерапии, способным сократить сроки стационарного лечения и реабилитации, снизить необходимость проведения инвалидизирующих оперативных вмешательств. Еще одним направлением дальнейших исследований, учитывая механизм действия этого препарата, по мнению авторов, может стать изучение возможности применения этого препарата при лечении иммерсионной (траншейной) стопы.

Продолжение клинических исследований, комплексная оценка результатов применения препарата в условиях моделирования холодовой травмы на животных, системный анализ и валидизация данных об эффективности, безопасности, экономической целесообразности, а также разработка оптимальных методик введения препарата, позволят ответить на вопрос о необходимости проведения генной терапии, направленной на реваскуляризацию при критическом отморожении конечностей.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В статье представлен клинический случай применения препарата Неоваскулген off-label как средства патогенетической фармакотерапии у пациента с высоким риском ампутации большого пальца левой стопы. На конкретном примере из реальной клинической практики показана возможность включения реваскуляризирующей генотерапии в комплекс лечебных мероприятий у пациента с отморожением стопы II–III степени. По мнению авторов, применение препарата Неоваскулген, вероятно, способствовало сокращению сроков стационарного лечения и реабилитации по сравнению со стандартным протоколом лечения при аналогичных отморожениях и позволило избежать необходимости проведения инвалидизирующей операции.

В работе поэтапно представлена процедура обоснования принятия решения по назначению препарата off-label. Детализация данной процедуры представляет интерес для развития службы клинической фармакологии в ДНР и способствует дальнейшей гармонизации системы фармаконадзора, сложившейся в республике, с методологической и нормативно-правовой базой Российской Федерации.

Положительный опыт применения высокотехнологичного препарата Неоваскулген в комплексе лечебных мероприятий при отморожении открывает возможность для совершенствования методологических подходов к лечению и реабилитации пациентов с тяжелыми холодовыми травмами. Однако для подтверждения целесообразности генной терапии препаратом Неоваскулген при криотравмах необходимы его комплексная оценка в доклинических исследованиях, системный анализ и валидация клинических данных об эффективности, безопасности, оценке экономической целесообразности применения.

⁸ Отморожение. Гипотермия. Другие эффекты воздействия низкой температуры. Клинические рекомендации. Минздрав России; 2021.

Литература / References

1. Карайланов МГ, Шелепов АМ, Сидельников ВО, Бауэр ВА. Термоизоляция пораженных тканей как профилактика некрозов при холодовых поражениях в вооруженных конфликтах. *Вестник Российской военно-медицинской академии*. 2008;(1):70–3. Karaylanov MG, Shelepov AM, Sidelnikov VO, Bauer VA, Kazariyan SM. Thermoisolation of the damage tissue — as prevention of necrosis at frostbites in the military conflicts. *Bulletin of Russian Military Medical Academy*. 2008;(1):70–3 (In Russ.). EDN: [JXGYCZ](#)
2. Алексеев РЗ, Томский МИ, Гольдерова АС, Потопов АФ, Алексеев ЮР, Семенова СВ. Предупреждение развития некроза при отморожениях с оледенением тканей. *Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований*. 2015;(8–1):35–41. Alekseev RZ, Tomsk MI, Golderova AS, Potapov AF, Alekseev YuR, Semenova SV. Preventing the development of necrosis in the frostbite with tissue glaciation. *International Journal of Applied and Fundamental Research*. 2015;(8–1):35–41 (In Russ.). EDN: [RZDUNX](#)
3. Cong P, Liu Y, Liu N, Zhang Y, Tong C, Shi L, et al. Cold exposure induced oxidative stress and apoptosis in the myocardium by inhibiting the Nrf2-Keap1 signaling pathway. *BMC Cardiovasc Disord*. 2018;18(1):36. <https://doi.org/10.1186/s12872-018-0748-x>
4. Михайличенко МИ, Шаповалов КГ. Микроциркуляторные нарушения в патогенезе местной холодной травмы. *Регионарное кровообращение и микроциркуляция*. 2019;18(2):4–11. Mikhailichenko MI, Shapovalov KG. Microcirculatory disturbances in the pathogenesis of local cold injuries. *Regional Blood Circulation and Microcirculation*. 2019;18(2):4–11 (In Russ.). <https://doi.org/10.24884/1682-6655-2019-18-2-4-11>
5. McIntosh SE, Freer L, Grissom CK, Auerbach PS, Rodway GW, Cochran A, et al. Wilderness Medical Society clinical practice guidelines for the prevention and treatment of frostbite: 2019 update. *Wilderness Environ Med*. 2019;30(4S):S19–S32. <https://doi.org/10.1016/j.wem.2019.05.002>
6. Гостищев ВК, Липатов КВ, Бородин АВ, Маракуца ЕВ, Хо БО, Стан ЕА. Лечебная тактика при отморожениях. *Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова*. 2010;(6):10–5. Gostishchev VK, Lipatov KV, Borodin AV, Marakutsa EV, Kho BO, Stan EA. Treatment tactics by frostbites. *Pirogov Russian Journal of Surgery*. 2010;(6):10–5 (In Russ.). EDN: [NDZTNB](#)
7. Клабуков ИД, Балясин МВ, Люндуп АВ, Крашенников МЕ, Титов АС, Мудряк ДЛ и др. Ангиогенная витализация биосовместимого и биodeградируемого матрикса (экспериментальное исследование *in vivo*). *Патологическая физиология и экспериментальная терапия*. 2018;62(2):53–60. Klabukov ID, Balyasin MV, Lyundup AV, Krasheninikov ME, Titov AS, Mudryak DL, et al. Angiogenic vitalization of biocompatible and biodegradable scaffold (*in vivo* experimental study). *Pathological Physiology and Experimental Therapy*. 2018;62(2):53–60 (In Russ.). <https://doi.org/10.25557/0031-2991.2018.02.53-60>
8. Червяков ЮВ, Ха ХН. Первый опыт генной терапии в комплексном консервативном лечении нереконструктивных пациентов с угрожающей хронической ишемией нижних конечностей. *Патология кровообращения и кардиохирургия*. 2020;24(4):83–91. Chervyakov YuV, Kha KhN. The first experience of gene therapy in complex conservative treatment of non-reconstructable patients with threatening chronic ischemia of the lower limbs. *Circulation Pathology and Cardiac Surgery*. 2020;24(4):83–91 (In Russ.). <https://doi.org/10.21688/1681-3472-2020-4-83-91>
9. Червяков ЮВ, Ха ХН. Результаты комплексного консервативного лечения «нереконструктивных» пациентов с угрожающей хронической ишемией нижних конечностей. *Ангиология и сосудистая хирургия*. 2021;27(1):24–32. Chervyakov YuV, Kha KhN. Results of comprehensive conservative treatment of patients with no-option chronic limb-threatening ischaemia. *Angiology and Vascular Surgery*. 2021;27(1):24–32 (In Russ.). <https://doi.org/10.33529/ANGIO2021112>
10. Imray C, Grieve A, Dhillon S, Caudwell Xtreme Everest Research Group. Cold damage to the extremities: frostbite and non-freezing cold injuries. *Postgrad Med J*. 2009;85(1007):481–8. <https://doi.org/10.1136/pgmj.2008.068635>
11. Михайличенко МИ, Шаповалов КГ, Мудров ВА. Классификация осложнений местной холодной травмы. *Вестник хирургии имени И.И. Грекова*. 2021;180(2):37–41. Mikhailichenko MI, Shapovalov KG, Mudrov VA. Complications classification of local cold injury. *Grekov's Bulletin of Surgery*. 2021;180(2):37–41 (In Russ.). <https://doi.org/10.24884/0042-4625-2021-180-2-37-41>

Вклад авторов. Все авторы подтверждают соответствие своего авторства критериям ICMJE. Наибольший вклад распределен следующим образом: Р.В. Ищенко, Э.Я. Фисталь — участие в разработке концепции исследования, доработка финальной версии

Authors' contributions. All the authors confirm that they meets the ICMJE criteria for authorship. The most significant contributions were as follows. Roman V. Ishchenko and Emil Ya. Fistal participated in the development of the study concept, finalised the manuscript, and approved

и утверждение окончательного варианта рукописи для публикации; Д.А. Филимонов, В.В. Арефьев, В.В. Макиенко — работа с клиническим материалом и медицинской документацией; М.В. Покровский — анализ нормативных документов, редактирование текста рукописи; В.В. Архипов — концепция и дизайн исследования, сбор данных литературы; написание и редактирование текста рукописи; С.В. Налётов — концепция и дизайн исследования, редактирование текста рукописи; Е.Н. Налётова — анализ данных литературы, регистрация нежелательных явлений.

Информированное согласие на публикацию. Получено информированное согласие пациента на обработку персональных данных, фотофиксацию и публикацию персональной медицинской информации в обезличенной форме.

Соответствие принципам этики. Разрешение врачебной комиссии и комиссии по биоэтике ФГБУ «ИНВХ имени В.К. Гусака» Минздрава России на применение препарата Неоваскулген off-label при отморожении II–III степени у пациента Н. получено 18.01.2024.

the final version for publication. Dmitry A. Filimonov, Viktor V. Arefiev, Vladislav V. Makienko worked with clinical material and medical records. Mikhail V. Pokrovskii analysed regulatory documents and edited the manuscript. Vladimir V. Arkhipov conceptualised and designed the study, collected literature data, drafted and edited the manuscript. Sergey V. Nalyotov conceptualised and designed the study and edited the manuscript. Elena N. Nalyotova analysed literature data and reported adverse events.

Consent for publication. The patient gave informed consent for processing of his personal data, as well as for anonymised publication of his medical information and photographs.

Ethics approval. The medical board and the bioethics committee at the V.K. Gusak Institute of Urgent and Recovery Surgery approved the off-label use of Neovasculgen to treat Patient N. with second- to third-degree frostbite on 18 January 2024.

ОБ АВТОРАХ / AUTHORS

Ищенко Роман Викторович, д-р мед. наук
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7999-8955>
Фисталь Эмиль Яковлевич, д-р мед. наук, профессор
ORCID: <https://orcid.org/0009-0005-4052-7848>
Филимонов Дмитрий Алексеевич, д-р мед. наук
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4542-6860>
Покровский Михаил Владимирович, д-р мед. наук, профессор
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1493-3376>
Архипов Владимир Владимирович, д-р мед. наук, доцент
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1441-3418>
Налётов Сергей Васильевич, д-р мед. наук, профессор
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2980-0258>
Арефьев Виктор Владимирович, канд. мед. наук
ORCID: <https://orcid.org/0009-0008-6386-2413>
Макиенко Владислав Владимирович, канд. мед. наук
ORCID: <https://orcid.org/0009-0002-5264-9816>
Налётова Елена Николаевна, д-р мед. наук, доцент
ORCID: <https://orcid.org/0009-0002-3480-2581>

Поступила 14.03.2024
После доработки 04.06.2024
Принята к публикации 06.06.2024
Online first 28.08.2024

Roman V. Ishchenko, Dr. Sci. (Med.)
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7999-8955>
Emil Ya. Fistal, Dr. Sci. (Med.), Professor
ORCID: <https://orcid.org/0009-0005-4052-7848>
Dmitry A. Filimonov, Dr. Sci. (Med.)
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4542-6860>
Mikhail V. Pokrovskii, Dr. Sci. (Med.), Professor
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1493-3376>
Vladimir V. Arkhipov, Dr. Sci. (Med.), Associate Professor
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1441-3418>
Sergey V. Nalyotov, Dr. Sci. (Med.), Professor
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2980-0258>
Viktor V. Arefiev, Cand. Sci. (Med.)
ORCID: <https://orcid.org/0009-0008-6386-2413>
Vladislav V. Makienko, Cand. Sci. (Med.)
ORCID: <https://orcid.org/0009-0002-5264-9816>
Elena N. Nalyotova, Dr.Sci. (Med.), Associate Professor
ORCID: <https://orcid.org/0009-0002-3480-2581>

Received 14 March 2024
Revised 4 June 2024
Accepted 6 June 2024
Online first 28 August 2024

УДК 615.065:615.373

<https://doi.org/10.30895/2312-7821-2024-12-4-420-431>

Оригинальная статья | Original article



Нежелательные реакции при терапии внутривенными иммуноглобулинами: анализ данных российской национальной базы фармаконадзора

А.В. Нечаев^{1,✉}, С.А. Лешина¹, А.Г. Клепикова¹, Л.А. Гайдерова¹, О.Г. Корнилова¹, Н.Ю. Вельц¹, К.В. Горелов², В.А. Поливанов³

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

³ Федеральное государственное бюджетное учреждение «Информационно-методический центр по экспертизе, учету и анализу обращения средств медицинского применения» Росздравнадзора, Славянская пл., д. 4, стр. 1, Москва, 109012, Российская Федерация

✉ Нечаев Алексей Викторович nechaev@expmed.ru

РЕЗЮМЕ

ВВЕДЕНИЕ. Препараты иммуноглобулина человека успешно применяются в клинической практике для лечения многих аутоиммунных и воспалительных заболеваний. Большинство современных иммуноглобулинов хорошо переносятся пациентами, однако при их использовании могут возникать осложнения, связанные с присутствием в составе препаратов различных белковых и небелковых составляющих плазмы крови человека. Для совершенствования мер по обеспечению качества, эффективности и безопасности иммунобиологических лекарственных препаратов, в том числе внутривенных иммуноглобулинов, необходим регулярный мониторинг данных об индивидуальных и групповых нежелательных реакциях, развивающихся при их применении.

ЦЕЛЬ. Систематизация и комплексная оценка информации в инструкциях по медицинскому применению и данных российской национальной базы фармаконадзора о возможных нежелательных реакциях при применении внутривенных препаратов иммуноглобулинов, держателем регистрационных удостоверений (ДРУ) которых являются российские компании.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ. Проанализированы инструкции по медицинскому применению всех препаратов внутривенных иммуноглобулинов, зарегистрированных в Российской Федерации. Изучена информация спонтанных сообщений, поступивших в период с 01.01.2020 по 30.08.2024 в федеральную базу данных «ФАРМАКОНАДЗОР/МОНИТОРИНГ КИ ЛС» автоматизированной информационной системы Росздравнадзора, о случаях развития нежелательных реакций при применении внутривенных иммуноглобулинов, ДРУ которых являются российские компании.

РЕЗУЛЬТАТЫ. В настоящее время в Российской Федерации зарегистрировано 20 лекарственных препаратов на основе иммуноглобулина человеческого нормального для внутривенного введения. Российские компании являлись ДРУ 9 препаратов, при применении этих внутривенных иммуноглобулинов в указанный период зафиксировано 133 сообщения о случаях развития нежелательных реакций. Наиболее распространенные: гипертермия – 41 (16,5%) случай, головная боль – 14 (5,6%), крапивница – 14 (5,6%), неэффектив-

© А.В. Нечаев, С.А. Лешина, А.Г. Клепикова, Л.А. Гайдерова, О.Г. Корнилова, Н.Ю. Вельц, К.В. Горелов, В.А. Поливанов, 2024

ность – 14 (5,6%). В большинстве случаев (70%) внутривенные иммуноглобулины применяли по показаниям, утвержденным в инструкции по медицинскому применению.

ВЫВОДЫ. Все выявленные при анализе российской национальной базы фармаконадзора нежелательные реакции являются предвиденными и представлены в инструкции по медицинскому применению препаратов внутривенных иммуноглобулинов. Для снижения риска развития нежелательных реакций и повышения безопасности терапии внутривенными иммуноглобулинами необходимо развитие комплексного подхода, включающего меры по обеспечению качества препаратов иммуноглобулина человека и стандартизацию процедур их применения.

Ключевые слова: внутривенные иммуноглобулины; иммуноглобулин человека нормальный; фармаконадзор; нежелательные реакции, инструкция по медицинскому применению

Для цитирования: Нечаев А.В., Лешина С.А., Клепикова А.Г., Гайдерова Л.А., Корнилова О.Г., Вельц Н.Ю., Горелов К.В., Поливанов В.А. Нежелательные реакции при терапии внутривенными иммуноглобулинами: анализ данных российской национальной базы фармаконадзора. *Безопасность и риск фармакотерапии*. 2024;12(4):420–431. <https://doi.org/10.30895/2312-7821-2024-12-4-420-431>

Финансирование. Работа выполнена в рамках государственного задания ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России № 056-00026-24-01 на проведение прикладных научных исследований (номер государственного учета НИР 124022200103-5)

Потенциальный конфликт интересов. Н.Ю. Вельц является ответственным секретарем редколлегии журнала «Безопасность и риск фармакотерапии» с 2022 г. Остальные авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Adverse Reactions to Intravenous Immunoglobulin Therapy: An Analysis of the Russian National Pharmacovigilance Database

Alexey V. Nechaev^{1,✉}, Svetlana A. Leshina¹, Arina G. Klepikova¹, Lidia A. Gaiderova¹, Olga G. Kornilova¹, Nataliya Yu. Velts¹, Kirill V. Gorelov², Vitaliy A. Polivanov³

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

² Federal Service for Surveillance in Healthcare of the Russian Federation,
4/1 Slavyanskaya Sq., Moscow 109074, Russian Federation

³ Information and Methodological Center for Expert Evaluation,
Recording and Analysis of Circulation of Medical Products,
4/1 Slavyanskaya Sq., Moscow 109012, Russian Federation

✉ Alexey V. Nechaev nechaev@expmed.ru

ABSTRACT

INTRODUCTION. Human immunoglobulins have been successfully used in clinical practice to treat multiple autoimmune and inflammatory conditions, and most of the current immunoglobulins are well tolerated by patients. However, patients may develop complications associated with proteins and other components of human plasma present in immunoglobulin products. The improvement of measures to ensure the quality, efficacy, and safety of immunobiologicals, including intravenous immunoglobulins (IVIGs), requires regular monitoring of data on individual and class-related adverse drug reactions (ADRs) associated with these medicinal products.

AIM. This study aimed to conduct a systematic and comprehensive assessment of information on the potential ADRs to the IVIGs of Russian marketing authorisation holders from summaries of medicinal product characteristics (SmPCs) and the Russian national pharmacovigilance database.

MATERIALS AND METHODS. The study analysed the SmPCs of all the IVIGs authorised for use in Russia and the spontaneous reports of ADRs to the IVIGs of Russian marketing authorisation holders. The study was limited to the spontaneous reports submitted to the database PHARMACOVIGILANCE/MONITORING OF CLINICAL

TRIALS OF MEDICINES in the Automated Information System of the Federal Service for Surveillance in Healthcare from 1 January 2020 to 30 August 2024.

RESULTS. At the time of the study, there were 20 normal human IVIGs authorised in Russia, and Russian companies held marketing authorisations for 9 of these IVIGs. During the study period, there were 133 cases of ADRs associated with the IVIGs of Russian marketing authorisation holders. The most common ADRs included 41 (16.5%) cases of hyperthermia, 14 (5.6%) cases of headache, 14 (5.6%) cases of urticaria, and 14 (5.6%) cases of treatment ineffectiveness. The majority of these cases (70%) occurred when IVIGs were used for approved indications.

CONCLUSIONS. All the ADRs identified in the analysis of the Russian national pharmacovigilance database were expected and consistent with the ADRs labelled in the SmPCs of the reported IVIGs. To reduce the risk of ADRs and improve the safety of IVIG therapy, it is required to develop a comprehensive approach to human IVIGs with quality assurance measures and standard use guidelines.

Keywords: intravenous immunoglobulin; IVIg; normal human immunoglobulin; pharmacovigilance; adverse drug reactions; summary of product characteristics

For citation: Nechaev A.V., Leshina S.A., Klepikova A.G., Gaiderova L.A., Kornilova O.G., Velts N.Yu., Gorelov K.V., Polivanov V.A. Adverse reactions to intravenous immunoglobulin therapy: an analysis of the Russian national pharmacovigilance database. *Safety and Risk of Pharmacotherapy*. 2024;12(4):420–431.
<https://doi.org/10.30895/2312-7821-2024-12-4-420-431>

Funding. This study was conducted by the Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products as part of the applied research funded under State Assignment No. 056-00026-24-01 (R&D Registry No. 124022200103-5).

Disclosure. Nataliya Yu. Velts has been the Executive Secretary of *Safety and Risk of Pharmacotherapy* since 2022. The other authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Инфузионная терапия иммуноглобулинами (внутривенная иммуноглобулиновая терапия, ВВИГ) имеет историю, уходящую в 1940-е годы. Первый препарат ВВИГ был разработан в 1944 г. доктором Е.И. Cohn, который использовал метод фракционирования холодным этанолом для выделения иммуноглобулинов из плазмы человека [1]. Первоначально иммуноглобулин использовался для лечения первичных иммунодефицитных заболеваний, таких как агаммаглобулинемия. Первое сообщение о применении иммуноглобулина было опубликовано О.С. Bruton (1952). Описан клинический случай болезни 8-летнего мальчика с рецидивирующим пневмококковым сепсисом и отсутствием гамма-глобулина при содержании остальных сывороточных белков. При клиническом обследовании не было обнаружено иных отклонений от нормы. При этом у пациента не наблюдалась выработка антител к пневмококку с четырьмя использованными антигенными веществами [2]. Успешное применение иммуноглобулинов дало импульс для широкого применения этого метода лечения по всему миру [3].

В настоящее время иммуноглобулин человека нормальный (ИГЧН) применяют в качестве

заместительной терапии при первичных иммунодефицитах с нарушением продукции антител (агаммаглобулинемия, общий вариабельный иммунодефицит)¹, вторичных иммунодефицитах в качестве иммуномодулирующего средства и для специфической профилактики определенных бактериальных и вирусных инфекций², при аутоиммунных (идиопатическая тромбоцитопеническая пурпура, болезнь Кавасаки), воспалительных (хроническая воспалительная демиелинизирующая полинейропатия, мультифокальная моторная нейропатия), неврологических (синдром Гийена–Барре, миастения) и дерматологических (токсический эпидермальный некролиз, синдром Стивенса–Джонсона) нарушениях [4]. Лекарственные средства этой группы входят в Перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов для медицинского применения, утвержденный распоряжением Правительства Российской Федерации от 12.10.2019 № 2406-р.

ИГЧН — группа иммунобиологических лекарственных препаратов, основным действующим веществом которых является концентрированная иммунологически активная фракция иммуноглобулинов G, выделенная из пула плазмы не менее чем от 1000 здоровых доноров³.

¹ Первичные иммунодефициты с преимущественной недостаточностью синтеза антител. Клинические рекомендации. Минздрав России; 2022.

² ВИЧ-инфекция у взрослых. Клинические рекомендации. Минздрав России; 2020.

³ ОФС.1.8.2.003.15 Иммуноглобулины человека. Государственная фармакопея Российской Федерации. XIV изд. М.; 2018.

Объединение материала от разных доноров приводит к тому, что в готовых лекарственных формах присутствуют не только антитела к антигенам широкого спектра возбудителей бактериальных и вирусных инфекций и/или их токсинов, но и примеси физиологических или приобретенных донором субстанций белковых и небелковых составляющих плазмы крови человека, таких как фракция иммуноглобулина А, компоненты системы комплемента, гемагглютинирующие антитела (анти-А и анти-В гемагглютинины, анти-D, анти-Kell антитела), пирогенные вещества эндогенной природы, бактериальные эндотоксины [5], что повышает вероятность развития нежелательных реакций (НР) при применении ИГЧН.

Внутривенное введение препаратов ИГЧН впервые в клинической практике было осуществлено в 1962 г. [6]. Использование первых препаратов ИГЧН для внутривенного введения очень часто сопровождалось развитием серьезных НР из-за низкой степени очистки и присутствия иммуноглобулина класса А (IgA) в количествах, вызывающих анафилактические реакции [7].

В свете Поручения Президента Российской Федерации от 31.08.2014 № Пр-2070 и от 07.02.2016 № Пр-226 о создании современных производственных мощностей по выпуску российских препаратов крови для гарантии национальной безопасности были усилены меры по обеспечению качества, эффективности и безопасности ИГЧН. В настоящее время для получения иммуноглобулинов в промышленных масштабах применяется усовершенствованный метод Кона, используется разделение белков плазмы с помощью различных веществ (полиэтиленгликоль, каприлат натрия или каприловая кислота), а также различных видов хроматографии и нанофильтрации. Для обеспечения вирусной безопасности вводят дополнительные стадии инактивации вирусов (пастеризация, инкубация при низком значении pH, обработка сольвент-детергентом, β-пропиолактоном) [8].

Большинство современных ВВИГ хорошо переносятся пациентами, но в некоторых случаях могут вызывать развитие НР [9–13]:

- легкие реакции: головная боль, усталость, тошнота, рвота, лихорадка, озноб;
- умеренные реакции: гипертония, тахикардия, приливы, крапивница;
- тяжелые реакции: анафилаксия, асептический менингит, тромбоз, гемолиз.

⁴ <https://grls.minzdrav.gov.ru/>

⁵ Там же.

Риск возникновения побочных эффектов может увеличиваться под влиянием нескольких факторов, в том числе:

- концентрация и состав иммуноглобулинов в препарате ВВИГ;
- высокая скорость инфузии;
- факторы, связанные с пациентом: сопутствующие заболевания (сердечно-сосудистые заболевания, почечная недостаточность и др.), ожирение, возраст старше 65 лет;
- факторы, связанные с препаратом: процессы производства, транспортировки, хранения и обращения с препаратами ВВИГ.

Частота развития НР при применении ВВИГ по данным литературы варьирует от 1 до 81% (в среднем 20%), большинство НР являются легкими и преходящими⁴ [14–16].

Анализ и систематизация данных об осложнениях, возникающих на фоне терапии иммунобиологическими лекарственными препаратами, будут способствовать накоплению данных об их индивидуальных и групповых нежелательных эффектах и выработке мер по их предотвращению.

Цель работы — систематизация и комплексная оценка информации в инструкциях по медицинскому применению и данных российской национальной базы фармаконадзора о возможных нежелательных реакциях при применении внутривенных препаратов иммуноглобулинов, держателем регистрационных удостоверений которых являются российские компании.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В рамках исследования проанализирована информация, содержащаяся в инструкциях по медицинскому применению всех ВВИГ, включенных в Государственный реестр лекарственных препаратов⁵, о возможных НР при их использовании.

Также проведен ретроспективный анализ спонтанных сообщений, поступивших в период с 01.01.2020 по 30.08.2024 в российскую национальную базу данных «ФАРМАКОНАДЗОР/МОНИТОРИНГ КИ ЛС» Автоматизированной информационной системы (АИС) Росздравнадзора, в которых содержалась информация о развитии НР при введении ВВИГ, произведенных в России и за рубежом. В анализ включали сообщения о случаях развития НР после применения ВВИГ, держателем регистрационных удостоверений которых являются российские компании, с подтвержденной экспертами федерального

государственного бюджетного учреждения «Информационно-методический центр по экспертизе, учету и анализу обращения средств медицинского применения» Росздравнадзора причинно-следственной связью «НР — лекарственный препарат». Оценка степени достоверности причинно-следственной связи «НР — лекарственный препарат» в задачи данного исследования не входила.

Информацию спонтанных сообщений анализировали по следующим критериям: производитель лекарственного препарата; субъект, из которого поступило сообщение; показания к применению; серьезность, клинические проявления и исход НР.

Статистическую обработку данных проводили с использованием программного обеспечения Microsoft Excel 2019. Описательная статистика была выполнена для всех анализируемых показателей; качественные переменные описаны абсолютными (n) и относительными (%) величинами.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В настоящее время в Российской Федерации на основе ИГЧН (МНН: иммуноглобулин человека нормальный) зарегистрировано 20 лекарственных препаратов для внутривенного введения, из них 9 российского и 11 зарубежного производства. Зарегистрированные ВВИГ представлены в трех лекарственных формах: лиофилизат для приготовления раствора для инфузий, раствор для инфузий и раствор для внутривенного введения.

В разделе «Побочное действие» инструкций по медицинскому применению препаратов ИГЧН для внутривенного введения, разрешенных к применению в Российской Федерации, информация о НР классифицирована в соответствии с поражением органов и систем органов в терминах медицинского словаря для регуляторной деятельности (Medical Dictionary for Regulatory Activities, MedDRA). Частота развития представлена в соответствии с рекомендациями Всемирной организации здравоохранения: очень часто ($\geq 1/10$), часто ($\geq 1/100$ и $< 1/10$), нечасто ($\geq 1/1000$ до $< 1/100$), редко ($\geq 1/10000$ до $< 1/1000$), очень редко ($< 1/10000$, включая отдельные случаи) (табл. 1).

Анализ инструкций по медицинскому применению ВВИГ показал, что наиболее часто при применении всех препаратов этой группы могут возникать нарушения со стороны иммунной системы (гиперчувствительность), нервной системы (голов-

ная боль — очень часто, головокружение — часто), со стороны сосудов (артериальная гипертензия, покраснение, приливы), желудочно-кишечные нарушения (тошнота, рвота, диарея, боль в эпигастрии), нарушения со стороны кожи и подкожных тканей (крапивница, высыпания, зуд, покраснение, шелушение кожи), общие нарушения и реакции в месте введения (боль, лихорадка, гриппоподобное заболевание, чувство стеснения в горле), отклонения данных лабораторных и инструментальных исследований (снижение гемоглобина, положительная прямая проба Кумбса, увеличение активности печеночных ферментов, увеличение активности лактатдегидрогеназы). К нечастым нарушениям относятся сонливость, тремор, ощущение сердцебиения, тахикардия, тромбоэмболические осложнения, васкулиты (в том числе асептический васкулит), анафилактический шок, анизоцитоз, протеинурия, повышение уровня креатинина крови.

В базу данных «ФАРМАКОНАДЗОР/МОНИТОРИНГ КИ ЛС» АИС Росздравнадзора с 01.01.2020 по 30.08.2024 поступило 863 сообщения о случаях развития серьезных НР на фоне введения ВВИГ (в том числе и о неэффективности лекарственного препарата), из них в 317 (36,4%) сообщениях указано, что НР зафиксированы на территории Российской Федерации. В 133 (15,4%) случаях НР возникли после применения ВВИГ, держателем регистрационных удостоверений которых являются российские компании.

Дальнейшему анализу были подвергнуты сообщения, касающиеся лекарственного препарата, держателем регистрационных удостоверений которых являются российские компании: в 133 сообщениях было выявлено 249 клинических проявлений, которые были отнесены в последующем к 74 НР. Наиболее часто были зарегистрированы такие НР, как: гипертермия — 41 (16,5%) случай, головная боль — 14 (5,6%), крапивница — 14 (5,6%), неэффективность — 14 (5,6%), рвота — 11 (4,4%). Все выявленные в базе данных «ФАРМАКОНАДЗОР/МОНИТОРИНГ КИ ЛС» АИС Росздравнадзора НР являются предвиденными и представлены в инструкции по медицинскому применению препаратов данной группы.

Все проанализированные НР отнесены к категории «клиническое значимое событие, определяющее течение и исход заболевания», при этом у большинства пациентов — 68 (51%) случаев — в динамике было отмечено улучшение состояния (рис. 1).

Таблица 1. Классификация нежелательных реакций при применении препаратов внутривенных иммуноглобулинов, зарегистрированных в Российской Федерации (по данным Государственного реестра лекарственных средств)

Table 1. Classification of adverse drug reactions associated with intravenous immunoglobulins authorised for use in the Russian Federation (according to the Russian State Register of Medicines)

Системно-органный класс по MedDRA <i>MedDRA System Organ Class</i>	Нежелательная реакция <i>Adverse drug reaction</i>	
	Клинические проявления <i>Clinical manifestations</i>	Частота встречаемости <i>Frequency</i>
Инфекционные и паразитарные заболевания <i>Infections and infestations</i>	Инфекции верхних дыхательных путей (отит, назофарингит) <i>Upper respiratory tract infections (otitis media, nasopharyngitis)</i>	Нечасто <i>Uncommon</i>
Нарушения со стороны крови и лимфатической системы <i>Blood and lymphatic system disorders</i>	Лейкопения, обратимая гемолитическая анемия, гемолиз, анизоцитоз (включая микроцитоз) <i>Leucopenia, reversible haemolytic anaemia, haemolysis, anisocytosis (including microcytosis)</i>	Очень редко <i>Very rare</i>
Нарушения со стороны иммунной системы <i>Immune system disorders</i>	Анафилактический шок <i>Anaphylactic shock</i>	Редко <i>Rare</i>
Нарушения со стороны нервной системы <i>Nervous system disorders</i>	Головная боль, мигрень <i>Headache, migraine</i>	Очень часто <i>Very common</i>
	Головокружение, сонливость, тремор, синусовая головная боль <i>Dizziness, drowsiness, tremor, sinus headache</i>	Нечасто <i>Uncommon</i>
	Асептический менингит, парестезия <i>Aseptic meningitis, paresthesia</i>	Очень редко <i>Very rare</i>
Нарушения со стороны сердца <i>Cardiac disorders</i>	Учащенное сердцебиение, тахикардия <i>Palpitations, tachycardia</i>	Нечасто <i>Uncommon</i>
	Инфаркт миокарда <i>Myocardial infarction</i>	Очень редко <i>Very rare</i>
Нарушения со стороны сосудов <i>Vascular disorders</i>	Артериальная гипертензия, покраснение <i>Arterial hypertension, redness</i>	Часто <i>Common</i>
	Артериальная гипотензия, приливы, периферические сосудистые нарушения <i>Arterial hypotension, hot flashes, peripheral vascular disorders</i>	Нечасто <i>Uncommon</i>
	Коллапс <i>Collapse</i>	Редко <i>Rare</i>
	Тромбоэмболические осложнения (инсульт, эмболия легочной артерии, тромбоз глубоких вен, синдром острого посттрансфузионного повреждения легких) <i>Thromboembolic events (stroke, pulmonary embolism, deep vein thrombosis, transfusion-related acute lung injury)</i>	Очень редко <i>Very rare</i>
Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения <i>Respiratory, thoracic, and mediastinal disorders</i>	Затруднение дыхания, боль при дыхании, чувство стеснения в горле, боль в груди <i>Difficulty breathing, painful respiration, throat tightness, chest pain</i>	Нечасто <i>Uncommon</i>
Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта <i>Gastrointestinal disorders</i>	Рвота, тошнота <i>Vomiting, nausea</i>	Часто <i>Common</i>
	Диарея, боль в эпигастрии <i>Diarrhoea, epigastric pain</i>	Нечасто <i>Uncommon</i>
Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей <i>Hepatic and hepatobiliary disorders</i>	Гипербилирубинемия <i>Hyperbilirubinemia</i>	Нечасто <i>Uncommon</i>
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей <i>Skin and subcutaneous tissue disorders</i>	Крапивница, высыпания <i>Urticaria, eruptions</i>	Часто <i>Common</i>
	Поражения кожи (включая высыпания, крапивницу, сыпь, зуд, покраснение, шелушение кожи) <i>Skin lesions (including eruptions, urticaria, rash, itching, redness, peeling of the skin)</i>	Нечасто <i>Uncommon</i>

Продолжение таблицы 1

Table 1 (continued)

Системно-органный класс по MedDRA <i>MedDRA System Organ Class</i>	Нежелательная реакция <i>Adverse drug reaction</i>	
	Клинические проявления <i>Clinical manifestations</i>	Частота встречаемости <i>Frequency</i>
Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани <i>Musculoskeletal and connective tissue disorders</i>	Боль в спине <i>Back pain</i>	Часто <i>Common</i>
	Артралгия, миалгия (включая спазмы в мышцах, ригидность мышц, мышечная слабость) <i>Arthralgia, myalgia (including muscle spasms, muscle stiffness, muscle weakness)</i>	Нечасто <i>Uncommon</i>
Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей <i>Renal and urinary disorders</i>	Протеинурия, повышение уровня креатинина в крови <i>Proteinuria, increased blood creatinine</i>	Редко <i>Rare</i>
	Острая почечная недостаточность <i>Acute renal failure</i>	Очень редко <i>Very rare</i>
Общие расстройства и нарушения в месте введения <i>General disorders and administration site conditions</i>	Озноб, лихорадка, усталость, реакции в месте инъекции <i>Chills, fever, fatigue, injection site reactions</i>	Часто <i>Common</i>
	Боль в груди, общее недомогание, приливы крови к лицу, гипертермия, пузырьковые высыпания на слизистой оболочке рта и глотки, чувство стеснения в горле <i>Chest pain, general malaise, facial hot flushes, hyperthermia, oropharyngeal blistering, throat tightness</i>	Редко <i>Rare</i>
Лабораторные и инструментальные данные <i>Investigations (laboratory or test results)</i>	Снижение гемоглобина, увеличение концентрации связанного и несвязанного билирубина в крови, положительная прямая проба Кумбса, положительная непрямая проба Кумбса, увеличение активности лактатдегидрогеназы в крови, снижение гематокрита, увеличение активности аланиновой трансаминазы, увеличение активности аспарагиновой трансаминазы, увеличение концентрации креатинина крови <i>Decreased haemoglobin, increased conjugated and unconjugated blood bilirubin, positive direct Coombs test, positive indirect Coombs test, increased blood lactate dehydrogenase, decreased haematocrit, increased alanine aminotransferase, increased aspartate aminotransferase, increased blood creatinine</i>	Нечасто <i>Uncommon</i>

Таблица составлена авторами / The table is prepared by the authors

Примечание. MedDRA — медицинский словарь для регуляторной деятельности.

Note. MedDRA, Medical Dictionary for Regulatory Activities.

Выявлено, что в 40 (30%) случаях ВВИГ применялись не по показаниям, утвержденным в инструкции по медицинскому применению (off-label), либо сообщения не содержали информацию о диагнозе пациента и показаниях для назначения инфузионной терапии ИГЧН. Эти данные также совпадают с данными литературы: ИГЧН применяют off-label примерно в 33% случаев при более чем 50 заболеваниях⁶ [10].

Применение ВВИГ off-label, особенно при неврологических заболеваниях, является в настоящее время серьезной проблемой.

Показания к применению зарегистрированных в Российской Федерации ВВИГ в неврологии ограничены синдромом Гийена–Барре, хронической воспалительной демиелинизирующей полинейропатией и мультифокальной моторной невропатией⁷. Несмотря на то что при некоторых редких неврологических расстройствах использование ВВИГ является оптимальным с позиций безопасности и эффективности [17, 18] и эти препараты включены в стандарты оказания медицинской помощи при хронической воспалительной демиелинизирующей полинейропатии⁸,

⁶ Guideline on the clinical investigation of human normal immunoglobulin for intravenous administration (IVIg). EMA/CHMP/BWP/94033/2007 rev. 4. EMA; 2021.

⁷ <https://grls.rosminzdrav.ru>

⁸ Приказ Минздрава России от 18.10.2022 № 679н «Об утверждении стандарта медицинской помощи детям при других воспалительных полинейропатиях (хронической воспалительной демиелинизирующей полинейропатии) диагностика, лечение и диспансерное наблюдение».

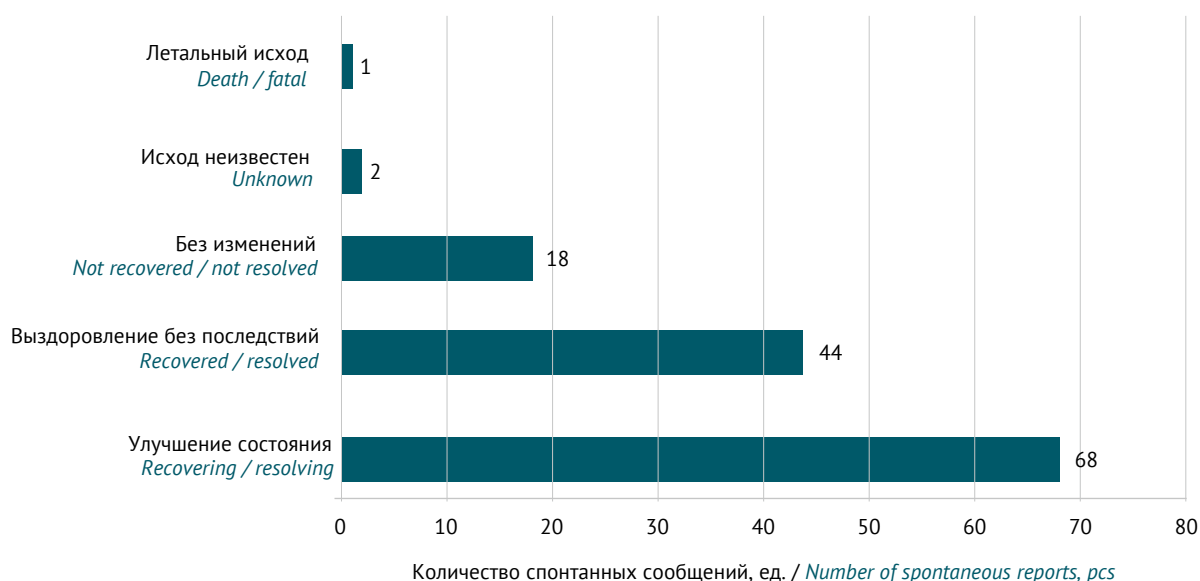


Рисунок подготовлен авторами по собственным данным / The figure is prepared by the authors using their own data

Рис. 1. Исход заболевания после развития нежелательной реакции на фоне применения внутривенных иммуноглобулинов (по данным спонтанных сообщений, поступивших в российскую национальную базу фармаконадзора в период 01.01.2020 по 30.08.2024)

Fig. 1. Disease outcomes following adverse drug reactions associated with intravenous immunoglobulins (according to spontaneous reports submitted to the Russian national pharmacovigilance database from 01.01.2020 to 30.08.2024)

миастении гравис⁹, остром диссеминированном энцефаломиелите¹⁰, существует принципиальная проблема в виде отсутствия указания о возможности их назначения в инструкциях по медицинскому применению этих препаратов. В международной практике препараты ИГЧН широко применяют для терапии миастенического криза, идиопатических воспалительных миопатий, синдрома ригидного человека, демиелинизирующей полинейропатии, ассоциированной с моноклональной гаммапатией неясного значения, некоторых форм эпилепсии, активного рассеянного склероза у женщин в период беременности [19–27]. Таким образом, целесообразным является проведение дополнительных исследований с целью оценки эффективности и безопасности применения ВВИГ при ряде нозологий.

Контроль качества ВВИГ является одним из наиболее действенных способов минимизации рисков возникновения НР [28].

В последнее десятилетие были проведены исследования по обеспечению качества отечественных препаратов крови, на основании которых были разработаны и включены в Государственную фармакопею Российской Федерации требования к качеству препаратов группы иммуноглобулинов человека¹¹. Для оценки состава и содержания биологических примесей в нормативную документацию ВВИГ введены показатели специфической безопасности, количественно и качественно регламентирующие содержание в готовой лекарственной форме анти-А, анти-В гемагглютининов, анти-Д антител, уровня содержания IgA, активности комплемента, унифицированы методики их оценки. Разработаны и внедрены в практическую деятельность стандартные образцы для оценки специфической безопасности препаратов иммуноглобулинов человека, гармонизированы с международными

⁹ Приказ Минздрава России от 05.07.2016 № 465н «Об утверждении стандарта скорой медицинской помощи при тяжелой миастении».

¹⁰ Приказ Минздрава России от 24.12.2012 № 1532н «Об утверждении стандарта первичной медико-санитарной помощи при остром рассеянном энцефаломиелите (диагностика)».

¹¹ ОФС.1.8.2.003.15 Иммуноглобулины человека. Государственная фармакопея Российской Федерации. XIV изд. М.; 2018.

ФС.3.3.2.008.15 Иммуноглобулин человека нормальный для внутривенного введения. Государственная фармакопея Российской Федерации. XIV изд. М.; 2018.

требованиями национальные стандарты качества по методам контроля¹² [29].

Для снижения риска развития НР при применении ВВИГ следует использовать препараты в соответствии с инструкциями по медицинскому применению и действующими клиническими рекомендациями по лечению различных нозологий: соблюдать рекомендованную дозу, объем, скорость проведения инфузии, временные рамки введения, а также учитывать возможные межлекарственные взаимодействия [30]. Необходимо также соблюдать стандартные процедуры проведения инфузионной терапии ВВИГ, включающие сбор анамнеза для выбора препарата, установление начальной дозы и скорости введения, при необходимости — выбор метода премедикации (глюкокортикоиды, антигистаминные препараты) [31]. Для всех пациентов, получающих внутривенно иммуноглобулины, необходимо проводить адекватную гидратацию перед началом инфузии, осуществлять контроль диуреза, контроль креатинина в плазме, исключить применение «петлевых» диуретиков. Во время введения ВВИГ следует тщательно контролировать состояние пациента, и наблюдение должно продолжаться в течение 1 ч после введения. Помещения, где вводят ВВИГ, должны быть обеспечены средствами противошоковой терапии¹³.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В Российской Федерации в настоящее время зарегистрировано 20 препаратов ИГЧН

для внутривенного введения. Результаты анализа информации спонтанных сообщений показали, что при применении ВВИГ, держателями регистрационных удостоверений которых являются российские компании, наиболее распространены такие НР, как гипертермия — 41 (16,5%) случай, головная боль — 14 (5,6%), крапивница — 14 (5,6%), неэффективность — 14 (5,6%). В большинстве случаев ВВИГ применялись по показаниям, утвержденным в инструкции по медицинскому применению. В международной медицинской практике область применения этих препаратов значительно шире, они включены в клинические рекомендации по оказанию медицинской помощи при ряде заболеваний, но в инструкциях по медицинскому применению препаратов необходимые указания отсутствуют. Полученные данные подтверждают целесообразность проведения дополнительных исследований для оценки эффективности и безопасности препаратов ИГЧН для внутривенного введения.

Профиль безопасности ВВИГ продолжает дополняться информацией, полученной в пост-регистрационных исследованиях. Снижение риска возникновения НР может быть достигнуто реализацией комплексного подхода, объединяющего меры, направленные на обеспечение качества ИГЧН (такие как разработка высокотехнологичных препаратов и методов оценки их качества), и меры, обеспечивающие надлежащее применение ВВИГ (в частности, внедрение стандартных процедур проведения инфузионной терапии).

Литература / References

1. Cohn EJ, Oncley JL, Strong LE, Hughes WL, Armstrong SH. Chemical, clinical, and immunological studies on the products of human plasma fractionation. I. The characterization of the protein fractions of human plasma. *J Clin Invest.* 1944;23(4):417–32.
<https://doi.org/10.1172/JCI101508>
2. Bruton OC. Agammaglobulinemia. *Pediatrics.* 1952;9(6):722–8. PMID: 14929630
3. Sanford JP, Favour CB, Tribeman MS. Absence of serum gamma globulins in an adult. *N Engl J Med.* 1954;250(24):1027–9.
<https://doi.org/10.1056/NEJM195406172502403>
4. Румянцев АГ, Щербина АЮ, ред. *Иммуноглобулины для внутривенного введения: практические аспекты применения.* М.: Практическая медицина; 2018.
Rumyantsev AG, Shcherbina AY, eds. *Immunoglobulins for intravenous administration: practical aspects of application.* Moscow: Prakticheskaya Meditsina; 2018 (In Russ.). EDN: [GRLACL](https://doi.org/10.1016/j.tmr.2013.05.004)
5. Stiehm ER. Adverse effects of human immunoglobulin therapy. *Transfus Med Rev.* 2013;27(3):171–8.
<https://doi.org/10.1016/j.tmr.2013.05.004>
6. Barandum S, Kisthler F, Jeunet F, Isliker H. Intravenous administration of human gammaglobulin. *Vox*

¹² ОФС.1.8.2.0007.15 Определение антикомплемментарной активности лекарственных препаратов иммуноглобулинов человека для внутривенного введения. Государственная фармакопея Российской Федерации. XIII изд. М.; 2016.

ОФС.1.8.2.0004.15 Испытание на анти-D антитела в лекарственных препаратах иммуноглобулинов человека. Государственная фармакопея Российской Федерации. XIV изд. М.; 2018.

ОФС.1.8.2.0005.15 Определение анти-A и анти-B гемагглютининов в лекарственных препаратах из плазмы крови человека. Государственная фармакопея Российской Федерации. XIV изд. М.; 2018.

¹³ <https://grls.rosminzdrav.ru>

- Sang. 1962;7(2):157–74.
<https://doi.org/10.1111/j.1423-0410.1962.tb03240.x>
7. Олэфир ЮВ, Меркулов ВА, Мосягин ВД, Вдовиченко МВ, Иванов ВБ, Кудашева ЭЮ и др. Препараты иммуноглобулина человека нормального: эволюция взглядов на показания к применению. *Фарматека*. 2015;20(313):32–7.
Olefir YuV, Merkulov VA, Mosyagin VD, Vdovichenko MV, Ivanov VB, Kudasheva EYu, et al. Preparations of normal human immunoglobulin: evolution of views on indications for use. *Farmateka*. 2015;20(313):32–7 (In Russ.). EDN: [VMICFB](#)
 8. Кудашева ЭЮ, Борисевич ИВ, Иванов ВБ, Климов ВИ, Корнилова ОГ, Лебединская ЕВ, Бунятян НД. Современные технологические подходы к обеспечению вирусной безопасности препаратов иммуноглобулинов человека. *Успехи современного естествознания*. 2015;(5):132–8.
Kudasheva EY, Borisevich IV, Ivanov VB, Klimov VI, Kornilova OG, Lebedinskaya EV, Bunyatyan ND. Modern technological approaches to ensuring the viral safety of human immunoglobulin preparations. *Advances in Current Natural Sciences*. 2015;(5):132–8 (In Russ.). EDN: [UCMJID](#)
 9. Латышева ТВ, Латышева ЕА, Мартынова ИА. Место иммуноглобулинов для внутривенного введения в современной клинической практике: Привиджен – новый 10% иммуноглобулин. *Терапевтический архив*. 2016;88(4):82–7.
Latysheva TV, Latysheva EA, Martynova IA. A place of intravenous immunoglobulins in current clinical practice: Privigen is a novel 10% immunoglobulin. *Therapeutic Archive*. 2016;88(4):82–7 (In Russ.).
<https://doi.org/10.17116/terarkh201688482-87>
 10. Латышева ЕА, Латышева ТВ. Применение внутривенных иммуноглобулинов в интенсивной терапии. *Общая реаниматология*. 2012;8(3):45.
Latysheva EA, Latysheva TV. Use of intravenous immunoglobulins in intensive therapy. *General Reanimatology*. 2012;8(3):45 (In Russ.).
<https://doi.org/10.15360/1813-9779-2012-3-45>
 11. Иванов В, Мосягин В, Вдовиченко М, Кудашева Э, Бондарев В, Борисевич И. Иммуноглобулин человека нормальный: эффективность и безопасность применения. *Врач*. 2015;(11):17–20.
Ivanov V, Mosyagin V, Vdovichenko M, Kudasheva E, Bondarev V, Borisevich I. Human normal immunoglobulin drugs: issues of efficiency and safety of medical use. *Vrach (The Doctor)*. 2015;(11):17–20 (In Russ.). EDN: [UYMPJT](#)
 12. Терещенко НМ, Кушнир ЯБ, Абрамова МП, Готовчиков АА, Краснов ВС, Соколов АЮ и др. Опыт применения препаратов иммуноглобулина человека для внутривенного введения в лечении редких неврологических заболеваний. *Бюллетень сибирской медицины*. 2023;22(1):174–82.
Tereshchenko NM, Kushnir YaB, Abramova MP, Gotochikov AA, Krasnov VS, Sokolov AY et al. Best practices in the use of human immunoglobulin preparations for intravenous administration in the treatment of rare neurological diseases. *Bulletin of Siberian Medicine*. 2023;22(1):174–82 (In Russ.).
<https://doi.org/10.20538/1682-0363-2023-1-174-182>
 13. Вахлярская СС, Костылева МН, Боткина АС, Ильина ЕС, Донюш ЕК, Кондратенко ИВ. Практические аспекты применения иммуноглобулинов для внутривенного введения при различной патологии. *Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского*. 2021;100(2):174–81.
Vakhlayrskaya SS, Kostyleva MN, Botkina AS, Ilyina ES, Donyush EK, Kondratenko IV. Practical aspects of the application of intravenous immunoglobulins for intravenous administration in various pathologies. *Pediatrics. Journal named after G.N. Speransky*. 2021;100(2):174–81 (In Russ.). EDN: [IFYDHG](#)
 14. Яковлев ЯЯ, Рудковская ЛВ, Лавринова ОВ, Матвеева НВ, Андриянова О.В. Тяжелый гиперэозинофильный синдром с поражением кожи у детей в практике педиатра. *Мать и дитя в Кузбассе*. 2022;(3):69–77.
Yakovlev YaYa, Rudkovskaya LV, Lavrinova OV, Matveeva NV, Andriyanova OV. Hypereosinophilic syndrome and skin lesions in children in the practice of the pediatrician. *Mother and Baby in Kuzbass*. 2022;(3):69–77 (In Russ.).
<https://doi.org/10.24412/2686-7338-2022-3-69-77>
 15. Васильева МА. Безопасность клинического применения поливалентных внутривенных иммуноглобулинов в педиатрии. *Иммунопатология, аллергология, инфектология*. 2023;(2):61–4.
Vasilyeva MA. Safety of clinical application of polyvalent intravenous immunoglobulins in pediatrics. *Immunopathology, Allergology, Infectology*. 2023;(2):61–4 (In Russ.).
<https://doi.org/10.14427/jipai.2023.2.61>
 16. Nain E, Kiykim A, Kasap NA, Barış S, Özen A, Aydinler EK. Immediate adverse reactions to intravenous immunoglobulin in primary immune deficiencies: a single center experience. *Turk J Pediatr*. 2020;62(3):379–86.
<https://doi.org/10.24953/turkped.2020.03.004>
 17. Lünemann JD, Quast I, Dalakas MC. Efficacy of intravenous immunoglobulin in neurological diseases. *Neurotherapeutics*. 2016;13(1):34–46.
<https://doi.org/10.1007/s13311-015-0391-5>
 18. Никитин СС, Борискина ЛМ. Иммуноглобулины в неврологической практике: обзор литературы. *Нервно-мышечные болезни*. 2019;9(1):32–51.
Nikitin SS, Boriskina LM. Immunoglobulins in neurological practice: a review of the literature. *Neuromuscular Diseases*. 2019;9(1):32–51 (In Russ.).
<https://doi.org/10.17650/2222-8721-2019-9-1-32-51>
 19. Kubota J, Hamano SI, Daida A, Hiwatari E, Ikemoto S, Hirata Y, et al. Predictive factors of first dosage intravenous immunoglobulin-related adverse effects in children. *PLoS One*. 2020;15(1):e0227796.
<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0227796>
 20. Wood JG, Heywood AE, Dennington PM, Lloyd AR, Ziegler JB. Trends in intravenous immunoglobulin use in New South Wales, Australia. *Intern Med J*.

- 2024;54(1):149–56.
<https://doi.org/10.1111/imj.16175>
21. Сергутина СЮ, Сивкович СА, Старовойт ВВ, Калюта АА. Применение иммуноглобулинов для внутривенного введения при лечении заболеваний системы крови: обзор литературы и собственные исследования. Часть 1. *Гематология. Трансфузиология. Восточная Европа*. 2021;7(2):229–41. Sergutina S, Sivkovich S, Starovoi V, Kaliuta A. Use of intravenous immunoglobulins in treatment of blood system diseases: review of literature and our own researches. Part 1. *Hematology. Transfusiology. Eastern Europe*. 2021;7(2):229–41 (In Russ.).
<https://doi.org/10.34883/PI.2021.7.2.011>
22. Hadaschik E, Eming R, French LE, Girolomoni G, Herti M, Jolles S, et al. European Guidelines (S1) on the use of high-dose intravenous immunoglobulin in dermatology. *Hautarzt*. 2020;71(7):542–52.
<https://doi.org/10.1007/s00105-020-04610-6>
23. Егорова ОН, Тарасова ГМ, Дацина АВ, Сажина ЕГ. Особенности применения внутривенных иммуноглобулинов при ревматических заболеваниях. *Современная ревматология*. 2024;18(3):78–84. Egorova ON, Tarasova GM, Datsina AV, Sazhina EG. Peculiar features of intravenous immunoglobulins application in rheumatic diseases. *Modern Rheumatology Journal*. 2024;18(3):78–84 (In Russ.).
<https://doi.org/10.14412/1996-7012-2024-3-78-84>
24. Сигунова ДА, Морозова АС. Иммуномодулирующая терапия внутривенными иммуноглобулинами при иммунной тромбоцитопении у детей: оценка эффективности и спектра нежелательных явлений. *Forcipe*. 2020;(3):163–4. Sigunova DA, Morozova AS. Immunomodulatory therapy with intravenous immunoglobulins for immune thrombocytopenia in children: evaluation of effectiveness and possible undesirable effects. *Forcipe*. 2020;(3):163–4 (In Russ.). EDN: [EAGTRU](https://doi.org/10.1136/bmjopen-2022-064780)
25. Nergaard-Pedersen K, Nielsen K, Shteffensen R, Eriksen L, Iorgensen MM, Kesmodel US, Christiansen OB. Intravenous immunoglobulin and prednisolone to women with unexplained recurrent pregnancy loss after assisted reproductive technology treatment: a protocol for a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *BMJ Open*. 2022;12:e064780.
<https://doi.org/10.1136/bmjopen-2022-064780>
26. Сергутина СЮ, Сивкович СА, Старовойт ВВ, Калюта АА. Применение иммуноглобулинов для внутривенного введения при лечении заболеваний системы крови: обзор литературы и собственные исследования. Часть 2. *Гематология. Трансфузиология. Восточная Европа*. 2021;7(3):346–62. Sergutina S, Sivkovich S, Starovoi V, Kaliuta A. Use of intravenous immunoglobulins in treatment of blood system diseases (review of literature and our own research). Part 2. *Hematology. Transfusiology. Eastern Europe*. 2021;7(3):346–62 (In Russ.).
<https://doi.org/10.34883/PI.2021.7.3.008>
27. Ахмедова МО, Юсупбаев РБ, Пулатова ГА. Применение иммуноглобулина при внутриутробных инфекциях во время беременности. *Science and Innovation*. 2022;(4):74–82. Akhmedova MO, Yusupbaev RB, Pulatova GA. The use of immunoglobulin for intrauterine infections during pregnancy. *Science and Innovation*. 2022;(4):74–82 (In Russ.).
<https://doi.org/10.5281/zenodo.6896302>
28. Супотницкий МВ, Елапов АА, Борисевич ИВ, Кудашева ЭЮ, Климов ВИ, Лебединская ЕВ. Иммуноглобулины для внутривенного введения в аспекте показателей качества, эффективности и безопасности. *Успехи современного естествознания*. 2015;(5):84–94. Supotnitskiy MV, Elapov AA, Borisevich IV, Kudasheva EYu, Klimov VI, Lebedinskaya EV. Intravenous immunoglobulins in the view of quality, efficacy and safety profiles. *Advances in Current Natural Sciences*. 2015;(5):84–94 (In Russ.). EDN: [UCMJFB](https://doi.org/10.30895/2221-996X-2023-23-3-1-443-451)
29. Нечаев АВ, Кудашева ЭЮ, Постнова ЕЛ, Волкова РА, Фадейкина ОВ, Борисевич ИВ, Мовсесянц АА. Особенности разработки, аттестации и применения фармакопейного стандартного образца содержания иммуноглобулинов класса А в препаратах иммуноглобулинов человека для парентерального применения. *БИОпрепараты. Профилактика, диагностика, лечение*. 2023;23(3–1):443–51. Nechaev AV, Kudasheva EYu, Postnova EL, Volkova RA, Fadeikina OV, Borisevich IV, Movsesyants AA. Development, certification, and use of a pharmacopoeial standard for the content of immunoglobulin A in human immunoglobulins for parenteral administration. *Biological Products. Prevention, Diagnosis, Treatment*. 2023;23(3–1):443–51 (In Russ.).
<https://doi.org/10.30895/2221-996X-2023-23-3-1-443-451>
30. Скепьян ЕН. Клинико-фармакологические особенности применения препаратов нормального иммуноглобулина человека в практике врача. *Медицинский журнал*. 2023;(3):62–9. Skep'yan EN. Clinical and pharmacological features of the use of human normal immunoglobulin drugs in the practice of a doctor. *Medical Journal*. 2023;(3):62–9 (In Russ.).
<https://doi.org/10.51922/1818-426X.2023.3.62>
31. Kretowska-Grunwald A, Krawczuk-Rybak M, Sawicka-Zukowska M. Intravenous immunoglobulin-induced aseptic meningitis—a narrative review of the diagnostic process, pathogenesis, preventative measures and treatment. *J Clin Med*. 2022;11(13):35–71.
<https://doi.org/10.3390/jcm11133571>

Вклад авторов. Все авторы подтверждают соответствие своего авторства критериям ICMJE. Наибольший вклад распределен следующим образом: А.В. Не-

Authors' contributions. All the authors confirm that they meet the ICMJE criteria for authorship. The most significant contributions were as follows. Alexey V. Ne-

чаев — обобщение и анализ данных, интерпретация результатов; С.А. Лешина — идея исследования, написание текста рукописи, формулировка выводов; А.Г. Клепикова — анализ данных литературы и нормативных документов, подготовка графических материалов; Л.А. Гайдерова — концепция и дизайн исследования, утверждение окончательного варианта рукописи для публикации; О.Г. Корнилова — утверждение окончательного варианта рукописи для публикации; Н.Ю. Вельц — концепция поиска и анализ данных базы фармаконадзора, интерпретация результатов, критический пересмотр содержания рукописи; К.В. Горелов и В.А. Поливанов — поиск, отбор и анализ данных базы фармаконадзора.

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

chaev summarised and analysed data and interpreted the results. Svetlana A. Leshina conceived the study idea, drafted the manuscript, and formulated the conclusions. Arina G. Klepikova analysed literature data and regulatory standards and prepared the graphical material. Lidia A. Gaiderova conceptualised and designed the study and approved the final version of the manuscript for publication. Olga G. Kornilova — approved the final version of the manuscript for publication. Nataliya Yu. Velts conceptualised the search for data in the pharmacovigilance database and analysed the data, interpreted the study results, and critically revised the manuscript. Kirill V. Gorelov and Vitaliy A. Polivanov searched, selected, and analysed data in the pharmacovigilance database.

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

ОБ АВТОРАХ / AUTHORS

Нечаев Алексей Викторович

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2747-6239>

Лешина Светлана Александровна

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9482-3483>

Клепикова Арина Геннадиевна

ORCID: <https://orcid.org/0009-0008-8018-0043>

Гайдерова Лидия Александровна, канд. мед. наук

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6176-5934>

Корнилова Ольга Геннадьевна, д-р фарм. наук

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1439-2052>

Вельц Наталья Юрьевна, канд. биол. наук, доцент

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9514-6322>

Горелов Кирилл Витальевич

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

Поливанов Виталий Анатольевич

ORCID: <https://orcid.org/0009-0009-5110-978X>

Поступила 26.08.2024

После доработки 23.10.2024

Принята к публикации 06.12.2024

Alexey V. Nechaev

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2747-6239>

Svetlana A. Leshina

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9482-3483>

Arina G. Klepikova

ORCID: <https://orcid.org/0009-0008-8018-0043>

Lidia A. Gaiderova, Cand. Sci. (Med.)

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6176-5934>

Olga G. Kornilova, Dr. Sci. (Pharm.)

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1439-2052>

Nataliya Yu. Velts, Cand. Sci. (Biol.), Associate Professor

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9514-6322>

Kirill V. Gorelov

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

Vitaliy A. Polivanov

ORCID: <https://orcid.org/0009-0009-5110-978X>

Received 26 August 2024

Revised 23 October 2024

Accepted 6 December 2024

УДК 615.065

<https://doi.org/10.30895/2312-7821-2024-433>

Обзор | Review



Социальные сети как источник информации о нежелательных реакциях в пострегистрационном фармаконадзоре: обзор

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

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

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

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

РЕЗЮМЕ

ВВЕДЕНИЕ. С развитием сети Интернет, распространением социальных сетей и интернет-форумов пациенты получили возможность активно делиться опытом применения лекарственных препаратов онлайн. В соответствии с Правилами надлежащей практики фармаконадзора социальные медиа рассматриваются в качестве дополнительного источника информации в пострегистрационном фармаконадзоре, но эффективность их использования для выявления нежелательных реакций продолжает изучаться.

ЦЕЛЬ. Оценка возможности использования социальных сетей и интернет-форумов для пациентов при поиске информации о случаях развития нежелательных реакций после применения лекарственных препаратов на основе анализа результатов оригинальных исследований.

ОБСУЖДЕНИЕ. Сообщения пользователей социальных сетей и интернет-форумов для пациентов содержат описания как несерьезных, так и серьезных нежелательных реакций, в том числе новых. Эффективность социальных медиа в качестве источника информации о безопасности лекарственных препаратов может варьировать в зависимости от группы препарата, длительности его пребывания на рынке, демографических характеристик пользовательской аудитории. Для лиц молодого возраста (от 18 до 44 лет) актуальной темой для обсуждения онлайн является применение препаратов при нарушениях репродуктивной функции и психических расстройствах; в возрасте от 45 до 64 лет — при хронической боли, в том числе мышечной, менопаузе, гастрите; старше 65 лет — при диабете, кардиологических заболеваниях, мышечной боли. Сообщения о нежелательных реакциях при приеме препаратов, используемых для лечения орфанных и онкологических заболеваний, значительно чаще встречаются на интернет-форумах для пациентов, чем в социальных сетях, тогда как для препаратов, применяемых при психических расстройствах, ситуация обратная. Показано, что социальные медиа могут также представлять интерес как источники информации о случаях злоупотребления, передозировки, off-label использования лекарственных препаратов, а также применения лекарственных препаратов при беременности и грудном вскармливании.

ВЫВОДЫ. Социальные медиа могут быть источником важной информации о безопасности лекарственных препаратов и влиянии развития нежелательных реакций на качество жизни пациентов. Включение социальных медиа в стратегию мониторинга помогает держателям регистрационных удостоверений выявить новую информацию о безопасности лекарственных препаратов. Релевантность конкретной социальной сети или интернет-форума для пациентов для выявления случаев развития нежелательных реакций варьирует, в связи с чем необходимо проводить предварительную оценку наличия информации в социальных медиа по конкретному лекарственному препарату.

Ключевые слова: мониторинг; фармаконадзор; социальные сети; социальные медиа; форум для пациентов; спонтанные сообщения; нежелательные реакции; безопасность лекарственных средств

© Е.К. Нежурина, К.С. Мильчаков, А.А. Абрамова, 2024

Для цитирования: Нежурина Е.К., Мильчаков К.С., Абрамова А.А. Социальные сети как источник информации о нежелательных реакциях в пострегистрационном фармаконадзоре: обзор. *Безопасность и риск фармакотерапии*. 2024;12(4):432–443. <https://doi.org/10.30895/2312-7821-2024-433>

Финансирование. Работа выполнена без спонсорской поддержки.

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

Social Media as a Source of Information for the Detection of Adverse Drug Reactions in Post-Marketing Surveillance: A Review

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

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

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

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

ABSTRACT

INTRODUCTION. With the development of the Internet and the increasing availability of social networks and fora, patients have received an opportunity to share their medication experiences online. According to the guidelines on Good Pharmacovigilance Practices, social media can be considered an important additional source of patient-derived information in post-marketing surveillance, but the effectiveness of their use in detecting adverse drug reactions (ADRs) is still being investigated.

AIM. This study aimed to analyse the results of relevant original studies and assess the potential of using social networks and online patient fora as a source of information on ADRs associated with the use of medicinal products.

DISCUSSION. Published studies indicate that posts on social networks and patient fora describe both minor and serious ADRs, including new ADRs. The relevance of social media as a source of information about the safety of a medicinal product varies depending on several factors, including the medicinal product class and time on the market, as well as the platform demographics. Young users (18–44 years) are interested in online discussions about medicinal products for mental and reproductive system disorders. Users aged 45–64 years tend to discuss the use of medicinal products for chronic pain (including muscle pain), menopause, and gastritis. Discussions among users over 65 years old predominantly focus on medicinal products for diabetes, heart conditions, and muscle pain. People are much more likely to describe ADRs associated with the use of medicinal products for orphan diseases and cancer on fora for patients than on social networks in general, and vice versa for ADRs associated with the use of medicinal products for mental disorders. In addition, social media may be of interest as a source of information about cases of overdose, misuse and off-label use of medicinal products, and use of medicinal products during pregnancy and lactation.

CONCLUSIONS. Social media can be a source of valuable information about the safety of medicinal products and the impact of ADRs on the quality of patients' lives. Marketing authorisation holders can obtain new information about the safety of medicinal products by extending their safety monitoring strategies to include social media. Nevertheless, since the relevance of a particular social network or patient forum for the detection of ADR cases varies considerably, a preliminary assessment is necessary to ascertain the presence of information on the medicinal product of interest.

Keywords: monitoring; pharmacovigilance; social networks; social media; patient forum; spontaneous reports; individual case safety report; adverse drug reaction; drug safety

For citation: Nezhurina E.K., Milchakov K.S., Abramova A.A. Social media as a source of information for the detection of adverse drug reactions in post-marketing surveillance: a review. *Safety and Risk of Pharmacotherapy*. 2024;12(4):432–443. <https://doi.org/10.30895/2312-7821-2024-433>

Funding. The study was performed without external funding.

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

ВВЕДЕНИЕ

В последние 10 лет наблюдается тенденция активного вовлечения пациентов в репортирование о нежелательных реакциях (НР) при применении лекарственных препаратов (ЛП). Еще до вступления в силу правил надлежащей практики фармаконадзора на территории Европейского союза (июль 2012 г.)¹, которые официально закрепили за пациентами право напрямую сообщать регуляторным агентствам о случаях развития НР при применении ЛП, в ряде стран принимались спонтанные сообщения от пациентов: Австралия (с 1964 г.), Канада (с 1965 г.), США (с 1969 г.), Дания (с 2003 г.), Нидерланды (с 2003 г.), Италия (с 2004 г.), Великобритания (с 2004 г.), Швеция (с 2008 г.) и Хорватия (с 2009 г.) [1]. В настоящее время регуляторные органы активно развивают технологическую инфраструктуру для приема сообщений пациентов/потребителей, разрабатывают отдельную форму извещения, адаптированную для заявителя без медицинского образования, и информируют об этом пациентов в средствах массовой информации, а также в социальных сетях и на интернет-форумах для пациентов (далее – социальные медиа) [2–4].

Регуляторные агентства Великобритании, Нидерландов, Хорватии и других стран совместно с центром мониторинга Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) в Уппсале в рамках международного проекта создали мобильное приложение Med Safety App², позволяющее пациенту сообщать о случаях возникновения НР напрямую регуляторному агентству страны – держателя регистрационного удостоверения (ДРУ). Доля сообщений, полученных от пациен-

тов, в базе данных НР EudraVigilance растет (в 2013 г. она составила 2,7%³, а в 2020 г. – 7,9%⁴), однако эти данные свидетельствуют о том, что пациенты по-прежнему значительно реже передают информацию о НР, чем медицинские сотрудники.

С развитием сети Интернет и распространением социальных медиа пациенты получили возможность активно делиться опытом применения ЛП онлайн. Результаты анкетирования, проведенного Европейским агентством по лекарственным средствам (European Medicines Agency, EMA) в 2014 г., показали, что 78% европейцев пользовались интернетом для получения информации о конкретных заболеваниях, при этом 71% респондентов искал информацию о лечении заболевания, 39% – о ЛП, 36% читали отзывы других пациентов⁵. В 2022 г., по данным Статистической службы Европейского союза (European Statistical Office), интернетом для поиска информации о здоровье пользовались 52% жителей Евросоюза⁶. Опрос 284 беременных женщин, проведенный в 2018 г. в Великобритании, показал, что 76% опрошенных искали информацию о безопасности ЛП в интернете, из них 68% обсуждали свои медицинские проблемы в социальных медиа и считали эти ресурсы полезными, а 39% женщин принимали препараты во время беременности [5].

С учетом тенденции роста роли социальных медиа для пациентов эти ресурсы сейчас рассматривают как дополнительный потенциально важный источник информации в пострегистрационном фармаконадзоре. Регуляторные агентства в области здравоохранения ряда стран проводят исследования для оценки возможностей

¹ Implementation of the pharmacovigilance legislation. <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory-overview/pharmacovigilance-overview/legal-framework-pharmacovigilance/implementation-pharmacovigilance-legislation>

² <https://web-radr.eu/mobile-apps/med-safety/vigilance-hub/>

³ 2013 Annual report on EudraVigilance for the European Parliament, the Council and the Commission. EMA/145085/2014. EMA; 2014.

⁴ 2020 Annual report on EudraVigilance for the European Parliament, the Council and the Commission. EMA/620104/2020 Noted. EMA; 2021.

⁵ European citizens' digital health literacy report. <https://op.europa.eu/en/publication-detail/-/publication/fd42f9e7-937c-41f3-bf03-4221b2db712b>

⁶ What did we use the internet for in 2022? <https://ec.europa.eu/eurostat/web/products-eurostat-news/w/ddn-20221215-2>

и эффективности использования социальных медиа в качестве источника информации о безопасности ЛП. Управление по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных средств США (Food and Drug Administration, FDA) заявило о необходимости поиска дополнительных источников получения обратной связи от пациентов об опыте применения медицинских продуктов⁷, а также провело ряд исследований по анализу данных как в специализированных социальных сетях [6, 7], так и на интернет-форумах, в частности, популярного в США интернет-форума для пациентов PatientsLikeMe⁸ [8]. Данные, агрегируемые платформой PatientsLikeMe, также анализировали в совместных исследованиях FDA и фармацевтических компаний Novartis, AstraZeneca⁹ и др. В 2022 г. FDA опубликовало руководство для участников системы фармаконадзора по сбору данных от пациентов об опыте применения ЛП и других медицинских проблемах, в котором рекомендовало использовать социальные медиа в качестве источника информации¹⁰. Уппсальский центр фармаконадзора BOZ совместно с EMA и регуляторным агентством по контролю лекарственных средств и изделий медицинского назначения Великобритании (Medicines and Healthcare products Regulatory Agency, MHRA) в 2014 г. создал проект WEB-RADR (Web-Recognising Adverse Drug Reactions)¹¹ для изучения возможности использования цифровых технологий и информации социальных медиа в фармаконадзоре [9–13]. Во Франции несколько региональных центров инициировали создание национального проекта Vigi4Med, направленного на разработку автоматических методов выявления сведений о НР на сайтах французских интернет-форумов для пациентов [14–16].

В соответствии с надлежащей практикой фармаконадзора ДРУ следует включить в процедуру регулярного мониторинга информации о безопасности и эффективности ЛП поиск информации в социальных медиа, находящихся под их управлением или ответственностью, и обрабатывать сообщения и комментарии

пользователей о развитии осложнений при их применении как потенциальные спонтанные сообщения о подозреваемых НР¹². В 2013 г. эксперты Ассоциации британской фармацевтической промышленности (Association of the British Pharmaceutical Industry, ABPI) совместно с MHRA опубликовали руководство для фармацевтических компаний¹³ по мониторингу социальных медиа в целях выявления случаев развития НР и жалоб пациентов, возникающих на фоне применения ЛП.

В то же время для анализа неструктурированной информации социальных медиа необходимо использование автоматических алгоритмов обработки данных, при этом качество алгоритмов может варьировать [9–16]. Большое количество нерелевантных сообщений (так называемый «информационный шум»), отсутствие возможности подтвердить личность репортера, неполная информация о пациенте затрудняют выявление НР и приводят к получению невалидных сообщений [13]. Неэффективным будет и проведение мониторинга только на официальных сайтах ДРУ.

Таким образом, проведение рутинного мониторинга информации социальных медиа как полноценного источника для выявления подозреваемых НР наряду с методом спонтанных сообщений остается дискуссионным.

Цель работы — оценка возможности использования социальных сетей и интернет-форумов для пациентов при поиске информации о случаях развития нежелательных реакций после применения лекарственных препаратов на основе анализа результатов оригинальных исследований.

При выборе материалов для обзора предпочтение отдавали оригинальным исследованиям. Поиск информации осуществляли в библиографических базах данных PubMed, eLIBRARY.RU, КиберЛенинка, в поисковых системах Google Scholar, Яндекс и Google по поисковым запросам «социальные сети фармаконадзор», «социальные медиа фармаконадзор», «социальные сети нежелательные реакции», «social

⁷ Pamer CA. Exploration of real world data for drug safety monitoring. <https://www.fda.gov/media/109752/download>

⁸ <https://www.patientslikeme.com/>

⁹ PatientsLikeMe Publications. <https://www.patientslikeme.com/research/publications>

¹⁰ Patient-focused drug development: methods to identify what is important to patients, February 2022. <https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/patient-focused-drug-development-methods-identify-what-important-patients>

¹¹ <https://web-radr.eu/>

¹² <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory-overview/post-authorisation/pharmacovigilance-post-authorisation/good-pharmacovigilance-practices-gvp>

¹³ Guidance notes on the management of adverse events and product complaints from digital media. RMI-0143-0321. ABPI Pharmacovigilance Expert Network; 2021. <https://www.abpi.org.uk/publications/guidance-notes-on-the-management-of-safety-information-and-product-complaints-from-digital-activities/>

media pharmacovigilance», «social media adverse effects» за период 2019–2024 гг. В обзор были включены также более ранние публикации, если они содержали результаты исследований, проводившихся с участием специалистов регуляторных агентств. Также были проанализированы статьи из списков литературы оригинальных исследований. Первичный отбор источников осуществляли на основании поиска по резюме статей, на следующем этапе производили отбор оригинальных публикаций, соответствующих следующим критериям: 1) наличие полного текста статьи; 2) дизайн исследования включает в себя выявление сообщений из социальных сетей или интернет-форумов для пациентов о случаях развития НР при применении ЛП, их количественный и сравнительный анализ с данными других источников пострегистрационного фармаконадзора (базы данных фармаконадзора, инструкции по медицинскому применению ЛП, результаты неинтервенционных исследований). Были исключены исследования, описывающие валидацию автоматических алгоритмов для обработки биомедицинских данных, в которых не приведены выявленные НР.

Релевантность социальных медиа для поиска информации по фармаконадзору изучена на примере англо- и франкоязычных социальных медиа для пациентов по результатам исследований, проведенных в США, Великобритании, Нидерландах, Франции, поскольку в открытом доступе отсутствовали полнотекстовые статьи о результатах оригинальных исследований русскоязычных социальных медиа, достаточных для анализа в рамках данного обзора. Тем не менее следует отметить работы Е.В. Тутубалиной и соавт.¹⁴ по созданию моделей обработки естественного языка для анализа русскоязычных текстов из открытых источников для выявления случаев развития НР после применения ЛП, которые были валидированы на данных русскоязычного сайта Otvovik¹⁵ и русскоязычных комментариев в Twitter [17].

ОСНОВНАЯ ЧАСТЬ

Неспециализированные социальные сети

Наиболее часто объектами изучения становились публикации в Facebook¹⁶ и Twitter. По состоянию на декабрь 2023 г.¹⁷ социальная сеть Facebook¹⁸ являлась абсолютным мировым лидером по популярности (его использовали 70% пользователей сети Интернет), на втором и третьем местах были Instagram¹⁹ (почти 10%) и Twitter (7,75%). При этом в США активными пользователями Facebook²⁰ были мужчины и женщины (в равном соотношении) в возрасте от 18 до 64 лет, в то время как возраст пользователей Twitter — от 18 до 29 лет²¹.

В 2014 г. С. Clark и соавт. [7] совместно с FDA провели сравнительный анализ постов из социальной сети Twitter, содержащих описание случаев развития НР, ассоциированных с применением 23 подозреваемых ЛП, с данными базы FAERS (FDA Adverse Event Reporting System) за тот же период. Распределение НР по системно-органным классам по данным этих двух источников было схожим. Результаты работы Z. Zhou и соавт. [18] по анализу более 40 000 сообщений из Twitter демонстрируют схожую с данными FAERS частоту выявления следующих пар «НР–ЛП»: диарея, вызванная приемом метформина; отсутствие эффективности и усталость, вызванные приемом габапентина; гиперчувствительность, тошнота, сыпь, связанные с применением амоксициллина.

В 2017 г. специалистами FDA и Уппсальского центра ВОЗ была изучена возможность более раннего формирования сигнала путем выявления сообщений из социальных сетей, чем при использовании официальных каналов репортирования [6]. Для этого было выбрано 10 сигналов по безопасности из базы FAERS и ретроспективно отобраны публикации пользователей за 5 лет до формирования сигналов, содержащих упоминания пар «НР–ЛП»,

¹⁴ Проект «Математические модели и инструментарий для анализа социально значимой информации в русскоязычном сегменте Интернета», поддержанный грантом РНФ, период выполнения с 2018 по 2022 гг. <https://rscf.ru/project/21-11-28014/>

¹⁵ <https://otzovik.com/>

¹⁶ Признана экстремистской, запрещена на территории Российской Федерации.

¹⁷ StatCounter Global Stats, Social Media Stats Worldwide. <https://gs.statcounter.com/social-media-stats>

¹⁸ Признана экстремистской, запрещена на территории Российской Федерации.

¹⁹ Признана экстремистской, запрещена на территории Российской Федерации.

²⁰ Признана экстремистской, запрещена на территории Российской Федерации.

²¹ Pew Research Center Americans' Social Media Use. <https://www.pewresearch.org/internet/2024/01/31/americans-social-media-use/>

соответствующих выбранным сигналам²². Из более 900 тыс. сообщений из Twitter и Facebook²³ было отобрано 13. Достоверные причинно-следственные связи установлены для 2 пар «НР–ЛП», соответствующих двум сигналам, сформированным FDA: 1) лекарственно-индуцированный васкулит — дронедазон; 2) кожные ожоги — солнцезащитный крем определенной марки. Первые сообщения о возможных связях «НР–ЛП» в социальных сетях были опубликованы в то же время, когда в FAERS поступили первые спонтанные сообщения. Таким образом, возможность более раннего выявления новой НР при использовании социальных сетей в отношении отобранных сигналов не была продемонстрирована.

В рамках проекта WEB-RADR была выполнена разработка алгоритмов автоматической обработки постов из социальных сетей для выявления потенциальных НР [9], проведена оценка потенциальной пользы использования социальных сетей в фармаконадзоре [10, 11] и опубликованы соответствующие рекомендации [13]. Авторы применили статистические методы выявления сигналов, основанные на оценке диспропорциональности сообщений, к сообщениям из неспециализированных социальных сетей и базы данных Vigibase [11]. Результаты сравнительного анализа показали, что информация из социальных сетей часто не содержит достаточное для статистической оценки количество упоминаний ЛП и в целом в них можно обнаружить значительно меньшее количество потенциальных сообщений, чем в базе данных Vigibase. Исключением стали сообщения в социальных сетях об осложнениях при применении стимулятора центральной нервной системы метилфенидата.

F.V. Duval и соавт. применяли статистические методы выявления сигналов (метод диспропорциональности) в отношении доксицилина в сообщениях из социальной сети Twitter и в базе данных FAERS [19]. В сообщениях Twitter авторы выявили 8 известных взаимосвязей (сигналов) «НР–доксицилин», а также 2 новые взаимосвязи для этого препарата: алопеция и розацеа. В базе данных FAERS также имеются сообщения об алопеции и розацеа, ассоциированных с применением доксацилина. При этом статистическими методами в базе FAERS был выявлен

сигнал только в отношении пары «розацеа–доксицилин», но не для алопеции [19].

D. Wessel и соавт. изучали публикации в Twitter о ЛП, относящихся к фармакологической группе «антикоагулянты». Показано, что наиболее частым ЛП, упоминаемым в контексте развития НР, явился варфарин, за ним следовали упоминания о селективных ингибиторах фактора свертывания крови Ха (бетриксабан, эдоксабан, апиксабан, ривароксабан). Наиболее частыми НР, ассоциированными с антикоагулянтами, являлись кровотечения, боли различного генеза, синяки и инсульты, что согласуется в данными базы FAERS [20].

В неспециализированных социальных сетях, таким образом, присутствует информация о возможных НР при применении ЛП, однако в них можно обнаружить значительно меньшее количество потенциальных сообщений, чем в базах данных регуляторных агентств. Спектр НР, выявленных в социальных сетях и базах данных по фармаконадзору, сопоставим. Сообщения о развитии НР в неспециализированных социальных сетях не подходят для выявления сигналов статистическими методами (в отличие от баз данных спонтанного репортирования) и могут рассматриваться в качестве дополнительного источника спонтанных сообщений о потенциальных НР [13].

Интернет-форумы для пациентов

На интернет-форумах сообществ пациентов с различными заболеваниями пользователи могут размещать сообщения об этом заболевании, о применении ЛП, других медицинских продуктов с целью обсуждения с другими пациентами или получения врачебной консультации. В рамках французского национального проекта Vigib4Med B. Audeh и соавт. [16] проанализировали данные французских интернет-форумов для пациентов и выявили ряд закономерностей. Во-первых, пользователи социальных сетей почти всегда используют торговые наименования и очень редко — международные непатентованные наименования (МНН) ЛП. Во-вторых, наиболее часто упоминаются ЛП, связанные с женской репродуктивной функцией (контрацептивы, а также стимуляторы овуляции), поскольку наиболее широко представленная и активная группа пользователей интернет-форумов — женщины

²² Понятие «сигнал», применяемое к сообщениям пользователей социальных медиа в этой и последующих упомянутых в обзоре работах, используется в качестве определения взаимосвязи «НР–ЛП», в отношении которой наблюдается статистически значимое увеличение частоты сообщений по сравнению с сообщениями о данной НР для всех других ЛП. То есть употребление понятия «сигнал» в отношении социальных медиа не подразумевает наличия достоверной связи и новой информации.

²³ Признана экстремистской, запрещена на территории Российской Федерации.

от 18 до 45 лет²⁴. Среди других часто обсуждаемых групп ЛП: анальгетические, жаропонижающие и противовоспалительные средства (парацетамол, ибупрофен и др.), а также психотропные препараты (анксиолитики, антидепрессанты) [16]. Эти данные совпадают с результатами исследования американских интернет-форумов для пациентов, где также наиболее часто обсуждались ЛП, связанные с женской репродуктивной функцией, анальгетики, антипсихотики и антидепрессанты [21]. Примечательно, что авторы не наблюдали прямой зависимости между количеством случаев назначения ЛП и частотой его упоминания на интернет-форумах для пациентов (за исключением парацетамола) [16].

В 2018 г. исследователи французского проекта Vigi4Med совместно с двумя французскими региональными центрами фармаконадзора для выявления НР проанализировали более 60 млн постов из 22 французских интернет-форумов для пациентов за период 2000–2015 гг. Изучены сообщения о НР при применении 6 ЛП: агомелатин, баклофен, дулоксетин, эксенатид, стронция ранелат, тетразепам [15]. Достоверность выявленной связи «НР–ЛП» сравнивали с информацией французской базы данных о НР. В результате автоматической обработки и экспертной оценки специалистами фармаконадзора выявлены сообщения о 1284 НР на интернет-форумах для пациентов и о 2521 НР во французской базе данных. Сообщения, поступившие в базу данных, были более информативными и полными, чем сообщения интернет-форумов для пациентов. Также база содержала значительно больше сообщений о случаях развития серьезных НР, чем форумы для пациентов. Однако, несмотря на более высокое качество информации в базе данных, на интернет-форумах были выявлены упоминания о 193 случаях возникновения непредвиденных НР для 6 изучаемых препаратов, информация о которых отсутствовала в базе данных, в том числе 7 случаев развития серьезных НР.

В опубликованных в 2020 г. рекомендациях [14] участники проекта Vigi4Med подчеркивают, что интернет-форумы содержат много нерелевантной информации и не должны являться главным источником спонтанных сообщений, однако они могут быть полезны в качестве дополнительного источника данных, особенно в отношении недавно зарегистрированных ЛП, а также случаев применения ЛП беременными или кормящими женщинами, случаев зло-

употребления и применения не в соответствии с инструкцией по медицинскому применению. Данные интернет-форумов могут быть полезны как источники информации для анализа поведения и мотивации пациентов при принятии решений о лечении, применении ЛП, вакцинации и о других медицинских проблемах [14].

При анализе комментариев пользователей популярного в США медицинского форума WebMD²⁵ было выявлено более 4000 НР на фоне применения трамадола. Распределение НР по системно-органному классам было схожим с данными FAERS. Пользователи WebMD наиболее часто сообщали о НР, которые относились к: 1) общим нарушениям и реакциям в месте введения; 2) психическим расстройствам; 3) нарушениям со стороны нервной системы. По данным FAERS НР относились в основном к: 1) психическим расстройствам; 2) общим нарушениям и реакциям в месте введения; 3) травмам, интоксикациям и осложнениям процедур; 4) нарушениям со стороны нервной системы. Наиболее распространенными НР при применении трамадола по информации как в FAERS, и в WebMD явились отсутствие эффективности и формирование зависимости [22].

При анализе сообщений того же форума WebMD о случаях прекращения применения блокаторов рецепторов ангиотензина II и ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента (АПФ) было показано, что более чем в 90% случаев причиной этого явилось развитие НР [23]. Спектр описываемых нарушений при этом лишь частично совпадал с данными FAERS. Пользователи WebMD наиболее часто описывали следующие НР на фоне приема блокаторов рецепторов ангиотензина II: 1) нарушения со стороны мышечной, скелетной и соединительной ткани (в то время как в FAERS на первом месте по частоте были НР, относящиеся к общим нарушениям и реакциям в месте введения); 2) нарушения со стороны нервной системы (совпадало с данными FAERS); 3) общие нарушения и реакции в месте введения (в FAERS – лабораторные и инструментальные данные). Для ингибиторов АПФ распределение частоты НР в сравнении с FAERS было следующим: 1) нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения (FAERS: общие нарушения и реакции в месте введения); 2) нарушения со стороны нервной системы (совпадало с данными FAERS); 3) желудочно-кишечные нарушения (FAERS: нарушения со стороны дыхательной

²⁴ Social Media Fact Sheet Pew Research Center. 2024. <https://www.pewresearch.org/internet/fact-sheet/social-media/>

²⁵ <https://www.webmd.com/>

системы, органов грудной клетки и средостения). То есть распределение наиболее часто упоминаемых НР на интернет-форуме WebMD и в базе данных FAERS частично совпадало, при этом авторы наблюдали смещение внимания пользователей WebMD на такие НР, как боль в мышцах и суставах при применении блокаторов рецепторов ангиотензина II, кашель и боль в желудке при применении ингибиторов АПФ [23].

О. Oyeboode и соавт. провели поиск потенциальных НР, связанных с применением противодиабетических препаратов, в постах пользователей интернет-форумов для пациентов AskAPatient²⁶ и WebMD, и выявили 313 НР, ассоциированных с метформином. Полученные данные сравнили с данными открытой базы данных НР SIDER (Side Effect Resource)²⁷, в результате были обнаружены новые НР, информации о которых не было в базе SIDER: бессонница, нервозность, пневмония, инфаркт миокарда и др. [24].

Проведенный анализ результатов исследований показал, что специализированные интернет-форумы для пациентов в целом могут служить источником информации о НР, при этом необходимо учитывать направленность конкретного форума. Описания НР в сообщениях пациентов, как правило, совпадают с информацией спонтанных сообщений, поступающих в базы данных регуляторных агентств. Однако на интернет-форумах для пациентов возможно выявить информацию о новых НР, в том числе непредвиденных и серьезных.

Возможность получения данных о злоупотреблении, передозировке, применении препаратов в особых группах пациентов

С. Schuck и соавт. [25] выявили сообщения в социальных медиа о случаях применения парацетамола не по показаниям (для снятия усталости), передозировке (в некоторых случаях суточная доза составляла до 500% от рекомендованной), а также о развитии привыкания при приеме комбинации парацетамола и трамадола. J. Natter и соавт. [26] анализировали описанные в англоязычной социальной сети Reddit случаи off-label применения (по показаниям, не описанным в инструкции) мепантина для лечения тревоги, депрессии, синдрома дефицита внимания и гиперактивности, обсессивно-компульсивного расстройства, сообщения об использовании этого препарата для получения удовольствия, слу-

чай передозировки (до 140 мг при максимальной суточной дозе 20 мг), а также случаи совместного применения мепантина с психостимуляторами, антидепрессантами и др.

В. Rezaallah и соавт. [27] провели анализ онлайн-сообщений беременных и кормящих женщин с рассеянным склерозом на 21 интернет-форуме, где обсуждались темы беременности и материнства. Онлайн-сообщения содержали описание приемов ЛП, состояния здоровья новорожденных и развития болезни в течение беременности и/или кормления. Пациентки сообщали об использовании кортикостероидов, ЛП для лечения рассеянного склероза (глатирамера ацетат, диметилфумарат, финголимод, на тализумаб), применение которых при беременности и кормлении грудью не рекомендовано ввиду выявленного *in vivo* риска тератогенности. В некоторых случаях женщины описывали здоровье новорожденных и указывали на отсутствие врожденных аномалий, однако авторы не привели информацию о связи здоровья младенцев с применением описанных ЛП.

С. Golder и соавт. [28] в исследовании типа «случай–контроль» провели анализ сообщений из Twitter, в которых женщины описывали врожденные аномалии у новорожденных. Информацию сообщений, описывающих развитие врожденных аномалий у младенцев, сравнивали с данными сообщений, описывающих рождение здоровых младенцев. Было выявлено, что 36% женщин, родивших детей с врожденными аномалиями, применяли ЛП во время беременности, в то время как в контрольной группе – только 17%. Авторы отнесли применение ЛП во время беременности к факторам риска развития врожденных аномалий у новорожденных [28].

Как неспециализированные социальные сети, так и тематические интернет-форумы, таким образом, могут быть полезны для выявления информации о НР, которые возникают при злоупотреблении, передозировке, off-label использовании ЛП, а также отсутствующей информации – сведений о применении препаратов при беременности и грудном вскармливании.

Особенности социальных медиа как источника данных для фармаконадзора

Релевантность конкретной социальной сети и/или интернет-форума для выявления НР мо-

²⁶ <https://www.askapatient.com/>

²⁷ SIDER Database. <http://sideeffects.embl.de/>

жет различаться в зависимости от препарата. Участники проекта WEB-RADR в рекомендациях [13] подчеркивают необходимость предварительной оценки различных социальных медиа как источников данных для фармаконадзора в отношении конкретных препаратов.

В ряде работ отмечено, что некоторые ЛП очень редко упоминаются в социальных медиа [11, 13]. Например, ранибизумаб (показан для лечения макулярной дегенерации) за 3-летний период его использования был упомянут в социальных медиа только 105 раз, в то время как база данных VigiBase за тот же период насчитывает 10 301 сообщение о развитии НР при его применении. Метилфенидат (стимулятор центральной нервной системы) упомянут в социальных медиа 24 426 раз, что сопоставимо с количеством сообщений о нем в Vigibase — 24 042 [11]. Предположительно это связано с назначением ранибизумаба только пациентам с довольно редким заболеванием, то есть в ограниченной целевой популяции. Возможность самостоятельного применения этого ЛП исключена (путь введения ранибизумаба — инъекции в стекловидное тело), таким образом, вероятность широкого обсуждения пациентами в социальных медиа низкая.

M. Bhattacharya и соавт. показали, что для моноклонального антитела адалимумаб, комбинированного противовирусного средства омбитасвир+паритапревир+ритонавир противоопухолевого препарата лейпролид количество сообщений о случаях НР в социальных сетях было значительно меньше, чем в базе данных FAERS, таким образом, данный канал оказался малоэффективным [29]. Вероятно, пациенты, применяющие такие препараты, предпочитают не обсуждать аспекты своего лечения (например, гепатит С в случае комбинированного противовирусного препарата) открыто в социальных сетях. Также можно предположить, что информацию о развитии НР при применении подобных препаратов в основном передает лечащий врач, а не пациент. Сходную картину наблюдали G. Powell и соавт. [30] в отношении моноклональных антител деносумаб (ЛП для лечения заболеваний костей) и пембролизумаб (иммуноонкологический ЛП): количество упоминаний на интернет-форумах для пациентов было недостаточным для сравнения с данными FAERS.

S. Sadah и соавт. [21] провели сравнительный анализ социальных медиа для пациентов

с целью выявления наиболее обсуждаемых ЛП и заболеваний. Авторы показали, что спектр заболеваний и перечень ЛП, наиболее часто обсуждаемых онлайн, коррелируют с возрастной группой и полом пользователей, и эта корреляция в целом характерна как для социальных сетей, так и для интернет-форумов. Так, например, для группы до 17 лет наиболее популярными темами являются проблемы с кожей и психические расстройства: рост употребления антипсихотических препаратов подростками подтверждается данными Национального центра статистики здравоохранения США²⁸ (National Center for Health Statistics, NCHS). Для лиц в возрасте от 18 до 34 и от 35 до 44 лет актуальны темы, связанные с репродуктивной функцией и психическими расстройствами; от 45 до 64 лет — хроническая боль, в том числе мышечная, менопауза, гастрит; старше 65 лет — диабет, кардиологические заболевания, мышечная боль [21]. При этом информация на специализированных интернет-форумах для пациентов отличается от сообщений в социальных сетях более высоким качеством, использованием медицинской терминологии и меньшим количеством нерелевантных сообщений, так называемого «информационного шума», включающего рекламу, информационные объявления со ссылками на новости и др., что особенно характерно для Twitter [6, 31]. Тем не менее J. Stekelenborg и соавт. отмечают, что сообщения о НР, связанных с лекарственной терапией орфанных и онкологических заболеваний, значительно чаще встречаются на интернет-форумах для пациентов, чем в социальных сетях, в то время как о развитии НР, ассоциированных с применением ЛП при психических расстройствах, чаще сообщают пользователи неспециализированных социальных сетей [13].

В ряде исследований анализ информации Twitter для выявления НР препаратов, применяемых при хронических заболеваниях, распространенных преимущественно у пациентов пожилого и старческого возраста (например, аторвастатин, лизиноприл, амлодипин), оказался неэффективным, поскольку этой социальной сетью пользуются в основном молодые люди до 30 лет [18]. Аналогично при попытках проследить риск развития НР со стороны сердечно-сосудистой системы для препарата росиглитазон, применяемого при сахарном

²⁸ National Center for Health Statistics, Antidepressant Use among Persons Aged 12 and Over: United States, 2011–2014. <https://www.cdc.gov/nchs/products/databriefs/db283.htm>

диабете 2-го типа, в Twitter не было обнаружено подобных упоминаний [31], в то время как на интернет-форумах для пациентов PatientsLikeMe, DailyStrength и других были сведения о развитии НР [32].

Анализ информации социальных сетей и интернет-форумов позволяет выявить в основном несерьезные, но влияющие на качество жизни пациента НР [15, 23, 24]. Такая особенность в целом свойственна репортированию НР пациентами — в спонтанных сообщениях, поступивших в базы данных от пациентов, чаще описываются несерьезные НР, в то время как медицинские специалисты считают целесообразным подавать сведения только о новых серьезных НР [4, 33]. Спецификой социальных сетей является также практически полное отсутствие информации о развитии НР с летальным исходом, поскольку сообщения (за редким исключением) отправляет сам пациент [22].

Таким образом, релевантность социальных сетей и интернет-форумов для пациентов в качестве канала для получения сведений о НР, по-видимому, зависит от группы ЛП, показаний к применению, возраста пользователей. Необходимо проведение предварительной оценки ресурса перед принятием решения о включения его в процедуру рутинного мониторинга конкретного препарата.

Ограничения использования социальных медиа в фармаконадзоре

Факторами, затрудняющими получение и анализ данных из социальных сетей, являются неструктурированный «бытовой» язык при описании НР, содержащий сленг, сокращения, идиомы и образные выражения, что затрудняет идентификацию клинических проявлений НР и кодировку по Медицинскому словарю для регуляторной деятельности (Medical Dictionary for Regulatory Activities MedDRA), ошибки в написании названий ЛП, терминов, дублирование и неполнота информации, а также наличие огромного массива неструктурированных данных, для сбора и анализа которых необходимо использовать автоматические алгоритмы, в том числе методы машинного обучения и обработки естественного языка [8, 11–13].

Точность и воспроизводимость результатов выявления потенциальных НР в социальных медиа значительно варьируют в зависимости от применяемого алгоритма [13]. Авторы проекта WEB-RADR подчеркивают, что качество

извлекаемой информации и определения связи «НР–ЛП» напрямую зависит от точности и специфичности используемых алгоритмов обработки естественного языка и машинного обучения. С 2016 г. проводятся ежегодные международные соревнования Social Media Mining for Health Applications (SMM4H) по разработке и оценке автоматических методов сбора, извлечения, представления, анализа информации социальных сетей по теме здоровья, в том числе осложнений при применении ЛП. В 2023 г. самыми результативными были системы с использованием архитектуры глубоких нейронных сетей на основе моделей типа «трансформер», предварительно обученных на корпусе текстов из социальных сетей [34].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Широкая доступность социальных медиа с возможностью публикации информации об опыте применения ЛП делает эти ресурсы потенциально полезными источниками информации для пострегистрационного фармаконадзора. Анализ информации социальных сетей и интернет-форумов позволяет выявить новые НР при применении ЛП, чаще несерьезные, но влияющие на качество жизни пациента.

Эффективность социальных сетей для выявления НР может варьировать в зависимости от группы препарата, длительности его пребывания на рынке, демографических характеристик аудитории. Информация интернет-форумов для пациентов более полная и качественная, чем данные неспециализированных социальных сетей, поскольку специализированные форумы имеют медицинскую направленность и более информированную пользовательскую аудиторию. Помимо обнаружения случаев развития НР, социальные медиа могут быть полезны для выявления отсутствующей информации по безопасности (применение ЛП при беременности, злоупотребление, использование off-label), а также для получения сведений о влиянии ЛП на качество жизни пациентов.

При включении социальных медиа в стратегию мониторинга безопасности ЛП необходимо учитывать, что релевантность конкретной социальной сети или интернет-форума для пациентов для выявления НР различна в зависимости от группы препарата, показаний к применению, пола и возраста пользователей, в связи с чем необходимо проводить предварительную оценку наличия информации социальных медиа для конкретного ЛП.

Литература / References

- Banovac M, Candore G, Slattey J, Houÿez F, Haerry D, Genov G, Arlett P. Patient reporting in the EU: analysis of EudraVigilance data. *Drug Saf.* 2017;40(7):629–45. <https://doi.org/10.1007/s40264-017-0534-1>
- Valinciute-Jankauskiene A, Kubiliene L. Adverse drug reaction reporting by patients in 12 European countries. *Int J Environ Res Public Health.* 2021;18(4):1507. <https://doi.org/10.3390/ijerph18041507>
- Hjollund NH. Fifteen years' use of patient-reported outcome measures at the group and patient levels: trend analysis. *J Med Internet Res.* 2019;21(9):e15856. <https://doi.org/10.2196/15856>
- Adopo D, Daynes P, Benkebil M, Debs A, Jonville-Bera AP, Polard E, et al. Patient involvement in pharmacovigilance: determinants and evolution of reporting from 2011 to 2020 in France. *Eur J Clin Pharmacol.* 2023;79(2):229–36. <https://doi.org/10.1007/s00228-022-03422-y>
- Sinclair M, Lagan BM, Dolk H, McCullough JEM. An assessment of pregnant women's knowledge and use of the Internet for medication safety information and purchase. *J Adv Nurs.* 2018;74(1):137–47. <https://doi.org/10.1111/jan.13387>
- Pierce CE, Bourri K, Pamer C, Proestel S, Rodriguez HW, Van Le H, et al. Evaluation of Facebook and Twitter monitoring to detect safety signals for medical products: an analysis of recent FDA safety alerts. *Drug Saf.* 2017;40(4):317–31. <https://doi.org/10.1007/s40264-016-0491-0>
- Freifeld CC, Brownstein JS, Menone CM, Bao W, Filice R, Kass-Hout T, Dasgupta N. Digital drug safety surveillance: monitoring pharmaceutical products in Twitter. *Drug Saf.* 2014;37(5):343–50. <https://doi.org/10.1007/s40264-014-0155-x>
- Brajovic S, Blaser DA, Zisk M, Caligian C, Okun S, Hall M, Pamer CA. Validating a framework for coding patient-reported health information to the Medical Dictionary for Regulatory Activities Terminology: an evaluative study. *JMIR Med Inform.* 2018;6(3):e42. <https://doi.org/10.2196/medinform.9878>
- Dietrich J, Gattepaille LM, Grum BA, Jiri L, Lerch M, Sartori D, Wisniewski A. Adverse events in Twitter-development of a benchmark reference dataset: results from IMI WEB-RADR. *Drug Saf.* 2020;43(5):467–78. <https://doi.org/10.1007/s40264-020-00912-9>
- Gattepaille LM, Hedfors Vidlin S, Bergvall T, Pierce CE, Ellenius J. Prospective evaluation of adverse event recognition systems in Twitter: results from the Web-RADR project. *Drug Saf.* 2020;43(8):797–808. <https://doi.org/10.1007/s40264-020-00942-3>
- Caster O, Dietrich J, Kürzinger ML, Lerch M, Maskell S, Norén GN, et al. Assessment of the utility of social media for broad-ranging statistical signal detection in pharmacovigilance: results from the WEB-RADR project. *Drug Saf.* 2018;41(12):1355–69. <https://doi.org/10.1007/s40264-018-0699-2>
- Brosch S, de Ferran AM, Newbould V, Farkas D, Lengsavath M, Tregunno P. Establishing a framework for the use of social media in pharmacovigilance in Europe. *Drug Saf.* 2019;42(8):921–30. <https://doi.org/10.1007/s40264-019-00811-8>
- van Stekelenborg J, Ellenius J, Maskell S, Bergvall T, Caster O, Dasgupta N, et al. Recommendations for the use of social media in pharmacovigilance: lessons from IMI WEB-RADR. *Drug Saf.* 2019;42(12):1393–407. <https://doi.org/10.1007/s40264-019-00858-7>
- Audeh B, Bellet F, Beyens MN, Lillo-Le Louët A, Bousquet C. Use of social media for pharmacovigilance activities: key findings and recommendations from the Vigi4Med project. *Drug Saf.* 2020;43(9):835–51. <https://doi.org/10.1007/s40264-020-00951-2>
- Karapetiantz P, Bellet F, Audeh B, Lardon J, Leprovost D, Aboukhamis R, et al. Descriptions of adverse drug reactions are less informative in forums than in the French Pharmacovigilance Database but provide more unexpected reactions. *Front Pharmacol.* 2018;9:439. <https://doi.org/10.3389/fphar.2018.00439>
- Audeh B, Calvier FE, Bellet F, Beyens MN, Pariente A, Lillo-Le Louët A, Bousquet C. Pharmacology and social media: potentials and biases of web forums for drug mention analysis-case study of France. *Health Informatics J.* 2020;26(2):1253–72. <https://doi.org/10.1177/1460458219865128>
- Tutubalina E, Alimova I, Miftahutdinov Z, Sakhovskiy A, Malykh V, Nikolenko S. The Russian drug reaction corpus and neural models for drug reactions and effectiveness detection in user reviews. *Bioinformatics.* 2021;37(2):243–9. <https://doi.org/10.1093/bioinformatics/btaa675>
- Zhou Z, Hultgren KE. Complementing the US Food and Drug Administration Adverse Event Reporting System with adverse drug reaction reporting from social media: comparative analysis. *JMIR Public Health Surveill.* 2020;6(3):e19266. <https://doi.org/10.2196/19266>
- Duval FV, Silva FABD. Mining in Twitter for adverse events from malaria drugs: the case of doxycycline. *Cad Saude Publica.* 2019;35(5):e00033417 [In English, Portuguese, Spanish]. <https://doi.org/10.1590/0102-311X00033417>
- Wessel D, Pogrebnikov N. Using social media as a source of real-world data for pharmaceutical drug development and regulatory decision making. *Drug Saf.* 2024;47(5):495–511. <https://doi.org/10.1007/s40264-024-01409-5>
- Sadah SA, Shahbazi M, Wiley MT, Hristidis V. Demographic-based content analysis of web-based health-related social media. *J Med Internet Res.* 2016;18(6):e148. <https://doi.org/10.2196/jmir.5327>
- Park S, Choi SH, Song YK, Kwon JW. Comparison of online patient reviews and national pharmacovigilance data for tramadol-related adverse events: comparative observational study. *JMIR Public Health Surveill.* 2022;8(1):e33311. <https://doi.org/10.2196/33311>

23. Micale C, Golder S, O'Connor K, Weissenbacher D, Gross R, Hennessy S, Gonzalez-Hernandez G. Patient-reported reasons for antihypertensive medication change: a quantitative study using social media. *Drug Saf.* 2024;47(1):81–91. <https://doi.org/10.1007/s40264-023-01366-5>
24. Oyebo O, Orji R. Identifying adverse drug reactions from patient reviews on social media using natural language processing. *Health Informatics J.* 2023;29(1):14604582221136712. <https://doi.org/10.1177/14604582221136712>
25. Schück S, Roustamal A, Gedik A, Voillot P, Foulquie P, Penfornis C, Job B. Assessing patient perceptions and experiences of paracetamol in France: infodemiology study using social media data mining. *J Med Internet Res.* 2021;23(7):e25049. <https://doi.org/10.2196/25049>
26. Natter J, Michel B. Memantine misuse and social networks: a content analysis of Internet self-reports. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2020;29(9):1189–93. <https://doi.org/10.1002/pds.5070>
27. Rezaallah B, Lewis DJ, Pierce C, Zeilhofer HF, Berg BI. Social media surveillance of multiple sclerosis medications used during pregnancy and breastfeeding: content analysis. *J Med Internet Res.* 2019;21(8):e13003. <https://doi.org/10.2196/13003>
28. Golder S, Chiuve S, Weissenbacher D, Klein A, O'Connor K, Bland M, et al. Pharmacoepidemiologic evaluation of birth defects from health-related postings in social media during pregnancy. *Drug Saf.* 2019;42(3):389–400. <https://doi.org/10.1007/s40264-018-0731-6>
29. Bhattacharya M, Snyder S, Malin M, Truffa MM, Marinic S, Engelmann R, Raheja RR. Using social media data in routine pharmacovigilance: a pilot study to identify safety signals and patient perspectives. *Pharm Med.* 2017;31:167–74. <https://doi.org/10.1007/s40290-017-0186-6>
30. Powell G, Kara V, Painter JL, Schifano L, Merico E, Bate A. Engaging patients via online healthcare fora: three pharmacovigilance use cases. *Front Pharmacol.* 2022;13:901355. <https://doi.org/10.3389/fphar.2022.901355>
31. Coloma PM, Becker B, Sturkenboom MC, van Mulligen EM, Kors JA. Evaluating social media networks in medicines safety surveillance: two case studies. *Drug Saf.* 2015;38(10):921–30. <https://doi.org/10.1007/s40264-015-0333-5>
32. Yelleswarapu S, Rao A, Joseph T, Saipradeep VG, Srinivasan R. A pipeline to extract drug-adverse event pairs from multiple data sources. *BMC Med Inform Decis Mak.* 2014;14:13. <https://doi.org/10.1186/1472-6947-14-13>
33. O'Donovan B, Rodgers RM, Cox AR, Krska J. Identifying and managing adverse drug reactions: qualitative analysis of patient reports to the UK yellow card scheme. *Br J Clin Pharmacol.* 2022;88(7):3434–46. <https://doi.org/10.1111/bcp.15263>
34. Klein AZ, Banda JM, Guo Y, Schmidt AL, Xu D, Amaro JIF, et al. Overview of the 8th Social Media Mining for Health Applications (#SMM4H) shared tasks at the AMIA 2023 annual symposium. *medRxiv.* 2023.11.06.23298168. <https://doi.org/10.1101/2023.11.06.23298168>

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

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

ОБ АВТОРАХ / AUTHORS

Нежурина Елизавета Константиновна

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

Мильчаков Кирилл Сергеевич, канд. мед. наук, доцент

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

Абрамова Анна Андреевна

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

Поступила 12.03.2024

После доработки 08.07.2024

Принята к публикации 11.09.2024

Online first 19.09.2024

Elizaveta K. Nezhurina

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

Kirill S. Milchakov, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor

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

Anna A. Abramova

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

Received 12 March 2024

Revised 8 July 2024

Accepted 11 September 2024

Online first 19 September 2024



Доклиническая оценка безопасности противоопухолевых препаратов на основе живых непатогенных энтеровирусов

К.В. Сивак¹, К.И. Стосман^{1,✉}, Е.Ю. Калинина¹, М.М. Любишин¹, Я.Р. Оршанская¹,
Т.Н. Саватеева-Любимова¹, С.Б. Казакова¹, Д.М. Федосеева², А.С. Назаров², Е.И. Радион²,
С.М. Юдин², А.А. Кескинов², В.В. Макаров², В.С. Юдин², А.О. Желтухин³, П.О. Воробьев³,
Д.В. Кочетков³, Г.В. Ильинская³, А.В. Липатова³, П.М. Чумаков³

¹ Федеральное государственное бюджетное учреждение
«Научно-исследовательский институт гриппа имени А.А. Смородинцева»
Министерства здравоохранения Российской Федерации,
ул. Профессора Попова, д. 15/17, Санкт-Петербург, 197376, Российская Федерация

² Федеральное государственное бюджетное учреждение
«Центр стратегического планирования и управления медико-биологическими рисками здоровью»
Федерального медико-биологического агентства,
ул. Погодинская, д. 10, стр. 1, Москва, 119121, Российская Федерация

³ Федеральное государственное бюджетное учреждение науки
«Институт молекулярной биологии им. В.А. Энгельгардта» Российской академии наук,
ул. Вавилова, д. 32, Москва, 119991, Российская Федерация

✉ Стосман Кира Иосифовна kira.stosman@influenza.spb.ru

РЕЗЮМЕ

ВВЕДЕНИЕ. Создание новых препаратов на основе непатогенных штаммов энтеровирусов, обладающих онкотропными и онколитическими свойствами, является одним из современных и безопасных подходов к комплексному лечению онкологических заболеваний и профилактике постоперационного метастазирования. Необходимый этап доклинических исследований — изучение фармакологической безопасности лекарственных препаратов.

ЦЕЛЬ. Изучение общетоксического (при однократном и многократном введении), местнораздражающего действия, фармакологической безопасности и пирогенности как этапа регистрационных доклинических исследований безопасности препаратов на основе непатогенных штаммов энтеровирусов ЖЭВ4, ЖЭВ7, ЖЭВ8, ЖЭВ14 и Russo.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ. Препараты представляли собой высокоочищенные энтеровирусы групп А, В, С, выращенные в культуре клеток Vero, титр вируса: 2×10^7 – 5×10^8 ЦПД₅₀/мл (ЦПД₅₀ — цитопатогенная доза вируса, лизирующая 50% клеток); растворитель — изотонический раствор натрия хлорида. Исследование безопасности препаратов проводили на 220 мышах BALB/c и 440 крысах линии Wistar обоего пола, 18 кроликах самцах породы «Советская шиншилла». Препараты вводили внутривенно в дозах 1×10^5 и 1×10^6 ЦПД₅₀/особь однократно или в течение 90 суток 1 раз в неделю при исследовании токсичности при многократном введении в вышеуказанных дозах. Клинико-лабораторные, патоморфологические исследования проводили на 45 и 91 сутки эксперимента. Статистическую обработку результатов осуществляли с использованием пакета статистических программ GraphPad Prism 8.0 (GraphPad Software, Inc., США).

РЕЗУЛЬТАТЫ. Установлено, что после однократного введения мышам и крысам каждого из пяти препаратов на основе энтеровирусов не наблюдалось летальности, отмечалась позитивная динамика набора массы тела, не было выявлено макроскопических и микроскопических патологических изменений мозга, селезенки, печени, почек, легких, места введения. При многократном введении в изученных дозах пре-

параты не вызвали функциональных изменений со стороны органов и систем. Все изучаемые показатели находились в пределах физиологической нормы для самцов и самок крыс. При гистологическом исследовании не отмечалось каких-либо патологических изменений, специфического цитолитического и/или цитопатического вирусного действия. Местнораздражающее действие отсутствовало. Все исследуемые препараты не обладали пирогенным эффектом.

ВЫВОДЫ. Результаты проведенных доклинических исследований продемонстрировали безопасность противоопухолевых препаратов ЖЭВ4, ЖЭВ7, ЖЭВ8, ЖЭВ 14 и Russo на основе живых непатогенных энтеровирусов.

Ключевые слова: противоопухолевые препараты; энтеровирусы; онколитические вирусы; онколитические штаммы; фармакологическая безопасность; токсичность; крысы; мыши; кролики; доклиническое исследование

Для цитирования: Сивак К.В., Стосман К.И., Калинина Е.Ю., Любишин М.М., Оршанская Я.Р., Саватеева-Любимова Т.Н., Казакова С.Б., Федосеева Д.М., Назаров А.С., Радион Е.И., Юдин С.М., Кескинов А.А., Макаров В.В., Юдин В.С., Желтухин А.О., Воробьев П.О., Кочетков Д.В., Ильинская Г.В., Липатова А.В., Чумаков П.М. Доклиническая оценка безопасности противоопухолевых препаратов на основе живых непатогенных энтеровирусов. *Безопасность и риск фармакотерапии*. 2024;12(4):444–462. <https://doi.org/10.30895/2312-7821-2024-415>

Финансирование. Исследование проводилось при финансовой поддержке ФГБУ «ЦСП» ФМБА России, договор № 037310012210000079 от 03.11.2020 «Доклиническое изучение общетоксического, местнораздражающего действия, фармакологической безопасности, пирогенности, иммунотоксичности и аллергизирующих свойств препаратов из штаммов непатогенных онколитических вирусов».

Потенциальный конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Preclinical Safety Assessment of Antineoplastic Agents Based on Live Non-Pathogenic Enteroviruses

Konstantin V. Sivak¹, Kira I. Stosman^{1✉}, Elena Yu. Kalinina¹, Mikhail M. Lyubishin¹, Yana R. Orshanskaya¹, Tatiana N. Savateeva-Lyubimova¹, Svetlana B. Kazakova¹, Daria M. Fedoseeva², Anton S. Nazarov², Elizaveta I. Radion², Sergey M. Yudin², Anton A. Keskinov², Valentin V. Makarov², Vladimir S. Yudin², Andrei O. Zheltukhin³, Pavel O. Vorobyev³, Dmitry V. Kochetkov³, Galina V. Ilyinskaya³, Anastasia V. Lipatova³, Peter M. Chumakov³

¹ Smorodintsev Research Institute of Influenza,
15/17 Professor Popov St., St Petersburg 197376, Russian Federation

² Centre for Strategic Planning and Management of Biomedical Health Risks,
10/1 Pogodinskaya St., Moscow 119121, Russian Federation

³ Engelhardt Institute of Molecular Biology,
32 Vavilov St., Moscow 119991, Russian Federation

✉ Kira I. Stosman kira.stosman@influenza.spb.ru

ABSTRACT

INTRODUCTION. Developing novel medicines based on non-pathogenic enterovirus strains exhibiting oncotropic and oncolytic properties represents an up-to-date and safe approach to complex cancer treatment and postoperative metastasis prevention. Safety pharmacology studies are a necessary step in the preclinical development of medicinal products.

AIM. The study aimed to investigate the single and repeated-dose general toxicity, local tolerance, safety pharmacology, and pyrogenicity of medicinal products based on non-pathogenic LEV4, LEV7, LEV8, LEV14, and Russo enterovirus strains as part of preclinical safety studies.

MATERIALS AND METHODS. The study used medicinal products of highly purified group A, B, and C enteroviruses at a titre of 2×10^7 – 5×10^8 CPD₅₀/mL (CPD₅₀ is a cytopathogenic dose of the virus causing 50% cell lysis) and normal saline as a diluent. The viruses were propagated in Vero cells. The safety study used 220 male and female BALB/c mice, 440 male and female Wistar rats, and 18 male Soviet chinchilla rabbits. The study animals received an intravenous dose of 1×10^5 or 1×10^6 CPD₅₀/animal once (single-dose toxicity) or weekly for 90 days (repeated-dose toxicity). Clinical examination, laboratory testing, and necropsy were performed on Days 45 and 91 of the experiment. Statistical data processing was performed using Prism 8.0 software (GraphPad Software, Inc., USA).

RESULTS. Upon single administration of each of the five enterovirus medicinal products to mice and rats, the authors observed complete survival, upward trends in body weight gain, and no gross or histopathological changes in the brain, spleen, liver, kidneys, lungs, or at the injection site. Upon repeated administration at the study doses, the medicinal products caused no functional changes in the organs and systems. All the studied parameters were within the normal physiological ranges for male and female rats. Histopathological examination revealed no pathological changes or specific cytolytic and/or cytopathic effects. No local irritation was observed. None of the investigational medicinal products showed pyrogenicity.

CONCLUSIONS. The obtained preclinical results demonstrate the safety of antineoplastic agents based on live non-pathogenic LEV4, LEV7, LEV8, LEV14, and Russo enteroviruses.

Keywords: antineoplastic agents; enteroviruses; oncolytic viruses; oncolytic strains; safety pharmacology; toxicity; rats; mice; rabbits; preclinical study

For citation: Sivak K.V., Stosman K.I., Kalinina E.Yu., Lyubyshin M.M., Orshanskaya Ya.R., Savateeva-Lyubimova T.N., Kazakova S.B., Fedoseeva D.M., Nazarov A.S., Radion E.I., Yudin S.M., Keskinov A.A., Makarov V.V., Yudin V.S., Zheltukhin A.O., Vorobyev P.O., Kochetkov D.V., Ilyinskaya G.V., Lipatova A.V., Chumakov P.M. Preclinical safety assessment of antineoplastic agents based on live non-pathogenic enteroviruses. *Safety and Risk of Pharmacotherapy*. 2024;12(4):444–462. <https://doi.org/10.30895/2312-7821-2024-415>

Funding. The study was funded by the Centre for Strategic Planning and Management of Biomedical Health Risks of the Federal Medical and Biological Agency under Agreement No. 037310012210000079 of 03.11.2020 (Preclinical study of general toxicity, local tolerance, safety pharmacology, pyrogenicity, immunotoxicity, and allergenicity of medicinal products based on non-pathogenic oncolytic virus strains).

Disclosure. The authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Несмотря на значительный прогресс в борьбе со злокачественными новообразованиями, поиск эффективных и более безопасных методов лечения, вызывающих селективную гибель опухолевых клеток, все еще остается актуальным. Основными методами лечения рака являются хирургическая резекция опухолей, химиотерапия и лучевая терапия, имеющие как преимущества, так и серьезные побочные эффекты. Лекарственная таргетная химиотерапия более предпочтительна, но ее возможности ограничены не только токсичностью противоопухолевых средств, но и лекарственной устойчивостью опухолей. Применение онколитических вирусов, представляющих собой класс терапевтических средств, которые позволяют эффективно разрушать злокачественные трансформируемые клетки (онколизы), не затрагивая здоровые ткани организма, является одним из перспективных методов профилактики метастазирования после резекции опухолей и лечения онкологических заболеваний [1–3]. Благодаря механизмам, отличным от действия существующих противоопухолевых препаратов, онколитические вирусы

расширяют возможности лечения опухолей различных локализаций [4]. С развитием технологий генной инженерии онколитические вирусы стали использоваться в качестве универсальной платформы для разработки новых противоопухолевых стратегий, которые могут применяться как отдельно, так и в сочетании с другими методами лечения [5]. Кроме прямого воздействия на опухолевые клетки онколитические вирусы способны активировать противоопухолевый иммунитет, защиту от ускользания опухолевых клеток от иммунного контроля [6–12].

В качестве одного из наиболее перспективных агентов для противоопухолевой терапии можно рассматривать энтеровирусы человека из семейства *Picornaviridae* [13, 14]. Многие представители энтеровирусов практически непатогенны для людей, что позволило на их основе создать живые энтеровирусные вакцины (ЖЭВ), которые применялись для профилактики и лечения сезонных вирусных заболеваний за счет феномена интерференции с болезнетворными вирусами [15, 16]. При этом наблюдался позитивный клинический эффект и в отношении злокачественных заболеваний вплоть до полного

исчезновения опухоли и метастазов [17–19]. Непатогенные штаммы энтеровирусов человека используют несколько альтернативных клеточных рецепторов для проникновения в клетку, что может определять их способность заражать опухолевые клетки, на которых в достаточном количестве экспрессируется соответствующий рецептор [8].

Ликвидация неопластических клеток может происходить за счет способности онколитических вирусов размножаться в клетках злокачественных опухолей и вызывать их лизис. Онколитические вирусы обладают не только прямой цитотоксической активностью, но и стимулируют иммунные реакции организма хозяина, что приводит к разрушению остаточных злокачественных клеток, а также к установлению прочного противоопухолевого иммунитета и индукции образования интерферона [20]. Онколитические вирусы губительно действуют на устойчивые к апоптозу опухолевые клетки и в связи с этим не имеют перекрестной резистентности к применяемой стандартной противоопухолевой терапии. Есть данные, подтверждающие, что онколитические вирусы вызывают повышение чувствительности опухолевых клеток к химио- и лучевой терапии, а также к ингибиторам контрольных иммунных точек [21–25].

Доклинические и клинические исследования препаратов на основе онколитических вирусов показали высокую эффективность лечения ряда онкологических заболеваний при сравнительно малой токсичности [26]. Однако более перспективным является использование онколитических вирусов как платформы для иммунотерапии злокачественных новообразований. Так, в настоящее время созданы рекомбинантные штаммы онколитических вирусов с целью повышения их онкоселективности и иммуногенности [27–30].

Штаммы онколитических вирусов ЖЭВ4, ЖЭВ7, ЖЭВ14 (энтеровирус В) и ЖЭВ8 (энтеровирус А) ранее испытывались как живые энтеровирусные вакцины, они представляют собой непатогенные энтеровирусные штаммы, выделенные из фекалий здоровых детей в возрасте от 2 до 5 лет [31–33]. Рекомбинантный штамм полиовируса 3 типа Russo (энтеровирус С) был сконструирован на основе вакцинного штамма Сэбина путем замены 5'-концевого регуляторного участка внутренней посадки рибосом на гомологичный сегмент непатогенного энтеровирусного штамма ЖЭВ14. Подобная модификация устраняет присутствующий

в полиовирусном геноме участок, способствующий репликации вируса в нейронах, что обеспечивает дополнительную безопасность вируса [34, 35]. Противоопухолевая и репликативная активность этих лекарственных средств была изучена *in vitro* с помощью титрования на культуре клеток почки обезьяны Vero. Показано, что данные вирусные штаммы обладают способностью активно реплицироваться и оказывать избирательное цитотоксическое (онколитическое) действие на неопластические клетки многих злокачественных заболеваний: глиальных опухолей головного мозга, рака яичника, легкого, молочной железы, толстого кишечника, шейки матки, простаты, почки, желудка, меланомы, мезотелиомы, миеломы, нескольких видов сарком, лимфом и ряда других патологий. При заражении опухолевых клеток вирусным препаратом происходит образование новых вирусных частиц, способных к дальнейшему распространению внутри опухоли с переходом на отдаленные опухолевые очаги (метастазы). Важной активностью препаратов является их способность уничтожать опухоль-инициирующие стволовые клетки, снижая вероятность рецидивов заболевания [36]. Приведенные сведения обосновывают актуальность разработки и проведения регистрационных исследований новых препаратов на основе апатогенных онколитических вирусов в России.

Цель работы — изучение общетоксического действия (при однократном и многократном введении), местнораздражающего действия, фармакологической безопасности и пирогенности как этапа регистрационных доклинических исследований безопасности препаратов на основе непатогенных штаммов энтеровирусов ЖЭВ4, ЖЭВ7, ЖЭВ8, ЖЭВ 14 и Russo.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Изучаемые препараты. Доклиническое исследование безопасности противоопухолевых препаратов на основе непатогенных энтеровирусов ЖЭВ4, ЖЭВ7, ЖЭВ8, ЖЭВ14 и Russo, ранее полученных д.б.н., чл.-корр. РАН П.М. Чумаковым в Институте молекулярной биологии имени В.А. Энгельгардта РАН, было проведено в лаборатории безопасности лекарственных средств ФГБУ «НИИ гриппа им. А.А. Смородинцева». Результаты исследования частично представлены в данной статье.

Штамм ЖЭВ4 — энтеровирус В. Используемые клеточные рецепторы — ITGA2 и ICAM-1. Штамм адаптирован к репликации в клетках HEK293T

и RD. При адаптации отмечено 5 нуклеотидных замен, приводящих к заменам синонимических кодонов без изменения аминокислотной структуры белка. Штамм по нуклеотидному составу наиболее близок вирусу Echo 1, штамм Farouk (79,3% гомологии).

Штамм ЖЭВ7 — энтеровирус В. Используемые клеточные рецепторы — CD55 и FCGRT. Штамм адаптирован к репликации в клетках HEK293T, NCI-H1299 и RD. При адаптации отмечено 8 нуклеотидных замен, приводящих к заменам синонимических кодонов без изменения аминокислотной структуры белка. Штамм по нуклеотидному составу наиболее близок вирусу Echo 12, штамм Travis (81,27% гомологии).

Штамм ЖЭВ8 — энтеровирус А. Используемые клеточные рецепторы — SCARB2 и CD55. Штамм адаптирован к репликации в клетках HEK293T, RD и Vero. При адаптации отмечены 3 нуклеотидные замены, приводящие к заменам синонимических кодонов без изменения аминокислотной структуры белка. Штамм по нуклеотидному составу близок вирусу Coxsackie A7, штамм Parker (96,14% гомологии).

Штамм ЖЭВ14 — энтеровирус В. Используемые клеточные рецепторы — CD55 и CXADR. Штамм адаптирован к репликации в клетках HEK293T и Vero. При адаптации отмечено 4 нуклеотидные замены, приводящие к заменам синонимических кодонов без изменения аминокислотной структуры белка. Штамм по нуклеотидному составу близок вирусу Coxsackie B5, штамм Faulkner (82,47% гомологии) и везикулярному вирусу свиней SVDV (79,12% гомологии).

Штамм Russo — рекомбинантный энтеровирус на основе вакцинного штамма полио 3 (энтеровирус С) и штамма ЖЭВ 14 (энтеровирус В). Используемый клеточный рецептор — PVR/CD155. Рекомбинантный вирус получен на основе вакцинного штамма полиовируса 3 типа (штамм Sabin). Природный 5'-концевой IRES полиовируса заменен на композитный синтетический IRES, имеющий на 5'-конце 88 нуклеотидный участок IRES полиовируса 3 типа и далее 707 нуклеотидов от IRES вируса Coxsackie B5, и дистальный участок IRES полиовируса 3 типа размером 36 нуклеотидов. Композитный IRES не содержит участок, связывающий трансляционные факторы, необходимые для репликации вируса в клетках нейронального происхождения. Штамм получен путем оживления на матрице синтетической ДНК копии рекомбинантного вируса.

Каждый из 5 препаратов является лекарственным средством для терапии онкологических заболеваний человека в лекарственной форме раствор для внутриопухолевого, внутримышечного и внутривенного введения, а также для введения в область операционной раны после хирургического удаления опухоли.

Препараты представляют собой высокоочищенные живые непатогенные энтеровирусы групп А, В или С. В 2 мл каждого раствора препарата содержится энтеровирус, выращенный в культуре клеток почки обезьяны Vero. Титр вируса: 2×10^7 – 5×10^8 ЦПД₅₀/мл (ЦПД₅₀ — цитопатогенная доза вируса, лизирующая 50% клеток). В качестве вспомогательного вещества (растворителя) использовали изотонический раствор натрия хлорида. Препараты не содержат консерванты, антибиотики, стимуляторы и другие потенциально токсические вещества. Каждый препарат представляет собой бесцветную прозрачную жидкость, хранящуюся при температуре -20 ± 2 °С, расфасованную в стеклянную ампулу, которую непосредственно перед использованием следует разморозить до комнатной температуры и встряхнуть. Стандартизацию препаратов перед исследованием проводили индивидуально для каждого штамма. Титр вируса определяли методом конечного разведения через 24 ч после инфицирования.

Животные. Экспериментальное исследование проводили с соблюдением этических принципов обращения с лабораторными животными в соответствии с Директивой 2010/63/EU Европейского парламента и Совета Европейского союза от 22.09.2010 по охране животных, используемых в научных целях. Протокол исследования был одобрен биоэтической комиссией ФГБУ «НИИ гриппа им. А.А. Смородинцева» (протокол заседания от 12.05.2021 № 41). В работе использовали 220 мышей BALB/c и 440 крыс линии Wistar обоего пола, 18 кроликов самцов породы «Советская шиншилла», полученных из сертифицированного питомника лабораторных животных.

Дизайн исследования. Проведена оценка общетоксических свойств, местнораздражающего действия препаратов, изучена их фармакологическая безопасность (в отношении центральной нервной, сердечно-сосудистой, дыхательной систем, почек, печени и селезенки). Согласно руководству по доклиническому исследованию биотехнологических лекарственных средств¹

¹ ICH guideline S6 (R1) — preclinical safety evaluation of biotechnology-derived pharmaceuticals. EMA/CHMP/ICH/731268/1998. EMA; 2011.

способ и частота введения должны быть максимально приближены к тем, которые предлагаются для клинического применения. Частота введения препарата лабораторным животным может быть увеличена по сравнению с предлагаемой для человека, чтобы компенсировать более быструю скорость клиренса. В клинической практике предполагается еженедельное или один раз в 2–3 недели введение препаратов в течение 12 недель в зависимости от типа патологии. Согласно проекту инструкции, составленному разработчиком препаратов, эффективная для человека доза — 1×10^5 ЦПД₅₀. В связи с этим для исследования безопасности на животных было использовано два уровня доз — 1×10^5 ЦПД₅₀/особь и в 10 раз ее превышающая (1×10^6 ЦПД₅₀/особь).

После рандомизации животные были разделены на группы согласно дизайну эксперимента (табл. 1). Для оценки токсичности при однократном введении было сформировано 11 экспериментальных групп, включающих мышей и крыс (1 группа — плацебо, 10 групп — животные), которым вводили однократно внутривенно препараты в двух дозах 1×10^5 и 1×10^6 ЦПД₅₀/особь.

Каждая группа содержала по 10 самцов и 10 самок каждого вида животных. Плацебо (0,9% раствор натрия хлорида) вводили внутривенно в объеме 0,2 мл/особь. Длительность наблюдения за животными составила 14 сут. В течение этого периода регистрировали массу тела, клиническую картину (общее состояние животных, особенности их поведения, интенсивность и характер двигательной активности, наличие судорог, координация движений, тонус скелетных мышц, реакция на тактильные, болевые, звуковые и световые раздражители, частота и глубина дыхательных движений, ритм сердечных сокращений, состояние шерстного и кожного покрова, окраска слизистых оболочек, размер зрачка, положение хвоста, консистенция фекальных масс, окраска мочи), наличие летальности. После эвтаназии (в CO₂-боксе для эвтаназии, VetTech Solutions, Великобритания) проводили визуальный осмотр органов. У животных, получавших препараты в максимальной дозе, проводили гистологическое исследование тканей в месте введения препаратов, а также мозга, сердца, почек, печени, легких и селезенки.

Таблица 1. Дизайн эксперимента

Table 1. Study design

Тип исследования <i>Study type</i>	Животные <i>Animals</i>	Группа <i>Group</i>	Доза <i>Dose</i>	Количество введений <i>Number of injections</i>	Количество и пол животных в группе <i>Number and sex of animals in the group</i>
Токсичность при однократном введении <i>Single-dose toxicity</i>	Мыши, крысы <i>Mouse, rat</i>	Плацебо <i>Placebo</i>	0	1	10 М + 10 F
		Штаммы ЖЭВ4, ЖЭВ7, ЖЭВ8, ЖЭВ14, Russo <i>LEV4, LEV7, LEV8, LEV14, Russo</i>	1×10^5 ЦПД ₅₀ /особь <i>1×10^5 CPD₅₀/animal</i>	1	10 М + 10 F
			1×10^6 ЦПД ₅₀ /особь <i>1×10^6 CPD₅₀/animal</i>	1	10 М + 10 F
Токсичность при многократном введении <i>Repeated-dose toxicity</i>	Крысы <i>Rat</i>	Плацебо <i>Placebo</i>	0	13 (1 раз в неделю) <i>13 (once a week)</i>	10 М + 10 F
		Штаммы ЖЭВ4, ЖЭВ7, ЖЭВ8, ЖЭВ14, Russo <i>LEV4, LEV7, LEV8, LEV14, Russo</i>	1×10^5 ЦПД ₅₀ /особь <i>1×10^5 CPD₅₀/animal</i>		10 М + 10 F
			1×10^6 ЦПД ₅₀ /особь <i>1×10^6 CPD₅₀/animal</i>		10 М + 10 F
Пирогенность <i>Pyrogen test</i>	Кролики <i>Rabbit</i>	Плацебо <i>Placebo</i>	0	1	3 М
		Штаммы ЖЭВ4, ЖЭВ7, ЖЭВ8, ЖЭВ14, Russo <i>LEV4, LEV7, LEV8, LEV14, Russo</i>	1×10^5 ЦПД ₅₀ /особь <i>1×10^5 CPD₅₀/animal</i>	1	3 М

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

Примечание. ЦПД — цитопатогенная доза; ЦПД₅₀ — доза вируса, лизирующая 50% клеток; ЖЭВ — живой энтеровирус; Russo — рекомбинантный энтеровирус; М — самцы; F — самки.

Note. CPD, cytopathogenic dose; CPD₅₀, virus dose causing 50% cell lysis; LEV, live enterovirus; Russo, recombinant enterovirus; M, males; F, females.

При изучении токсичности при многократном введении² препараты вводили крысам внутривенно в дозах 1×10^5 и 1×10^6 ЦПД₅₀/особь на протяжении 90 сут с интервалом 7 сут. Животные были разделены на 11 групп (1 группа — плацебо, 10 групп — животные, которым вводили препараты в двух разных дозах), каждая из которых содержала по 10 самцов и 10 самок. Оценивали летальность, клиническую картину, массу и температуру тела, потребление корма и воды. Анализ мочи, гематологические и биохимические исследования проводили на 45 и 91 сут после начала исследования. Изучали структуру поведения в тесте «открытое поле» (латентный период, горизонтальные перемещения, вертикальные стойки, количество заглядываний в отверстия, болюсов, время неподвижности, груминг), используя установку «Открытое поле» (ООО «НПК Открытая Наука», Россия). Электрокардиографически (с помощью электронного блока «Поли-Спектр-8/В», Россия) оценивали функциональное состояние сердечно-сосудистой системы (частоту сердечных сокращений, интервалы PQ, QT (QTc), QRS, RR, амплитуду зубцов P, R, T), а также частоту дыхания (пальпаторно).

Анализ крови проводили на автоматическом гематологическом анализаторе Abacus (Diatron, Австрия — Венгрия) и регистрировали следующие показатели: количество эритроцитов, концентрация гемоглобина, гематокрит, среднее содержание гемоглобина в клетке, средняя концентрация гемоглобина в клетке, количество лейкоцитов, лейкоцитарная формула, количество тромбоцитов. Скорость оседания эритроцитов оценивали на анализаторе Ves-Matic 10 (Diesse, Италия).

Биохимические показатели (альбумин, глобулины, общий белок, аланининовая трансаминаза (АЛТ), аспарагиновая трансаминаза (АСТ), щелочная фосфатаза (ЩФ), общий билирубин, глюкоза, общий холестерин, триглицериды (ТАГ), мочевины, креатинин) определяли с помощью готовых наборов для клинической биохимии на автоматическом биохимическом анализаторе KeyLab (BPC BioSed, Италия), электролиты (калий, натрий, хлориды и кальций) — на анализаторе E-Lyte Plus (High Technology Inc., США).

Протромбиновое время, активированное парциальное тромбoplastиновое время и фибриноген определяли на гемокоагулометре Coag 4D

(Diagon, Венгрия). Протромбиновый индекс и международное нормализованное отношение рассчитывались автоматически на приборе.

Анализ мочи проводили на 45 и 90 сут эксперимента. Для сбора мочи крыс помещали в обменные клетки (Tecniplast, Италия) на 16–24 ч при свободном доступе к питьевой воде. Оценивали объем диуреза, уровень глюкозы, белка, билирубина, уробилиногена, кетонов, pH, плотность, количество лейкоцитов, эритроцитов, наличие слизи. Клинический анализ мочи осуществляли с помощью тест-полосок на анализаторе Aution Eleven 4020 (Arkgray, Япония). Уровень белка и креатинина в моче определяли на биохимическом анализаторе URICKAN-БК («Эйлитон», Россия). Микроскопический анализ мочи осуществляли методом суправитальной окраски с подсчетом клеточных элементов в слайд-планшете при увеличении $\times 100$ и $\times 400$ на светоптическом микроскопе DM1000 (Leica, Германия).

После окончания эксперимента (на 91 сут) проводили патоморфологическое исследование органов (головной мозг, сердце, легкие, тимус, селезенка, костный мозг, печень, почки, надпочечники, желудок, двенадцатиперстная кишка, поджелудочная железа, яички и яичники) и места введения препаратов. Были рассчитаны массовые коэффициенты каждого органа (головного мозга, тимуса, сердца, легких, селезенки, печени, почек, надпочечников, яичек или яичников), представляющие собой отношение массы органа к массе тела животного (мг/г).

Для гистологического исследования ткани фиксировали в 10% забуференном растворе формалина («Биовитрум», Россия) и подвергали стандартной проводке в гистопроцессоре Histo-Tek VP1 (Sakura, Япония) с последующим заключением в парафин. Из парафиновых блоков делали срезы 5 мкм и стандартно окрашивали их гематоксилином и эозином. Препараты исследовали в световом микроскопе Leica DM1000 (Германия).

Пирогенность препаратов изучали на кроликах самцах породы «Советская шиншилла»³. Животные были разделены на 6 групп (1 группа — плацебо, остальные группы — 5 изучаемых препаратов), содержащих по 3 особи каждая (табл. 1). Препараты вводили внутривенно в дозе 1×10^5 ЦПД₅₀/особь. Измерение температуры проводили с интервалом 30 мин на протяжении 3 ч.

Статистическая обработка данных. Обработку полученных результатов выполняли

² Миронов АН, ред. Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств. Ч. 2. М.: Гриф и К; 2012.

³ ОФС.1.2.4.0005.15 Пирогенность. Государственная фармакопея Российской Федерации. XIV изд. Т. 1. М.; 2018.

с использованием пакета статистических программ Prism 8.0 (GraphPad Software, Inc., США). Данные представлены в виде среднего значения (*Mean*) и его стандартного отклонения ($\pm SD$). Проверку на нормальность распределения проводили методом Шапиро–Уилка. Для выявления различий между независимыми группами использовали непараметрические критерии Краскела–Уоллиса, а при попарном сравнении критерии Данна, Бонферрони и считали значимыми при уровне $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Оценка токсичности при однократном введении

При изучении токсичности при однократном введении каждый из препаратов вводили внутривенно мышам и крысам обоего пола в дозах 1×10^5 и 1×10^6 ЦПД₅₀/особь с целью регистрации нежелательных реакций, развивающихся в первые дни введения, и признаков токсичности. В течение 14 сут наблюдения у животных не регистрировалось изменений поведенческих реакций, отмечалась позитивная динамика изменения массы тела. Летальность отсутствовала. Клиническая картина у всех экспериментальных животных соответствовала таковой для здоровых особей. Изменений в величине массовых коэффициентов внутренних органов и головного мозга опытных мышей и крыс, получивших препараты в обеих дозах, по сравнению с животными из группы плацебо не было обнаружено.

Макроскопический осмотр мышей и крыс после эвтаназии не выявил внешних повреждений наружных покровов и органов. При гистологическом исследовании патологических изменений, а также специфического цитолитического и/или цитопатического вирусного действия во внутренних органах не было зарегистрировано, местнораздражающее действие отсутствовало.

Оценка токсичности при многократном введении

При оценке токсичности при многократном введении на протяжении всего эксперимента летальности крыс, получавших тестируемые препараты в обеих дозах, не отмечалось. Наблюдение за опытными животными не выявило каких-либо отклонений в их состоянии и поведении. Крысы оставались активными,

регулярно потребляли корм и воду. Осмотр каждой особи не выявил слезотечения, саливации, закрытия века, аномалии дыхательных движений, кровоизлияний. Шерстный покров, цвет слизистых оболочек были без особенностей. Судорог, тремора, аномальных движений, нетипичного положения тела отмечено не было. Наблюдалась позитивная динамика изменения массы тела по отношению к фону. Хотя следует отметить, что у крыс, получавших изучаемые препараты, отмечалась небольшая задержка в наборе веса по сравнению с животными в группе плацебо (рис. 1), которую регистрировали в основном у самцов: у особей, получавших ЖЭВ4 в дозе 1×10^6 ЦПД₅₀/особь, и у животных, получавших ЖЭВ14 в дозе 1×10^5 ЦПД₅₀/особь, — с 21 сут и до окончания эксперимента; у особей, получавших ЖЭВ8 в обеих дозах и ЖЭВ14 в дозе 1×10^6 ЦПД₅₀/особь — с 35 сут и до окончания эксперимента. У самок, которым вводили ЖЭВ14 в максимальной изученной дозе, этот эффект наблюдался только на 14 и 21 сут. Все выявленные изменения не выходили за пределы диапазона нормы.

Изучение динамики потребления корма показало наличие положительного прироста данного показателя по отношению к фону у животных из всех тестируемых групп. Наряду с этим нужно отметить статистически достоверное изменение уровня потребления корма у самцов, получавших ЖЭВ4 в обеих дозах и ЖЭВ7 в дозе 1×10^6 ЦПД₅₀/особь, и сниженный уровень этого показателя у самок, которым вводили все изучаемые препараты, по отношению к группе плацебо (табл. 2). Практически во всех опытных группах отмечался сниженный уровень потребления воды по отношению к группе плацебо (табл. 3). Все выявленные статистически значимые изменения не выходили за пределы диапазона нормы для крыс⁴.

Оценка фармакологической безопасности

Токсического воздействия тестируемых препаратов на систему терморегуляции, на функциональное состояние центральной нервной системы крыс, оцененное в тесте «Открытое поле», не выявлено. Соотношение актов, составляющих структуру поведенческого паттерна, соответствовало нормальным значениям, присущим здоровым крысам, как на 45 сут эксперимента, так и по окончании введения препаратов.

⁴ Юшков БГ, Корнева ЕА, Черешнев ВА. Понятие нормы в физиологии и патофизиологии. Физиологические константы лабораторных животных. Екатеринбург: УрО РАН; 2021.

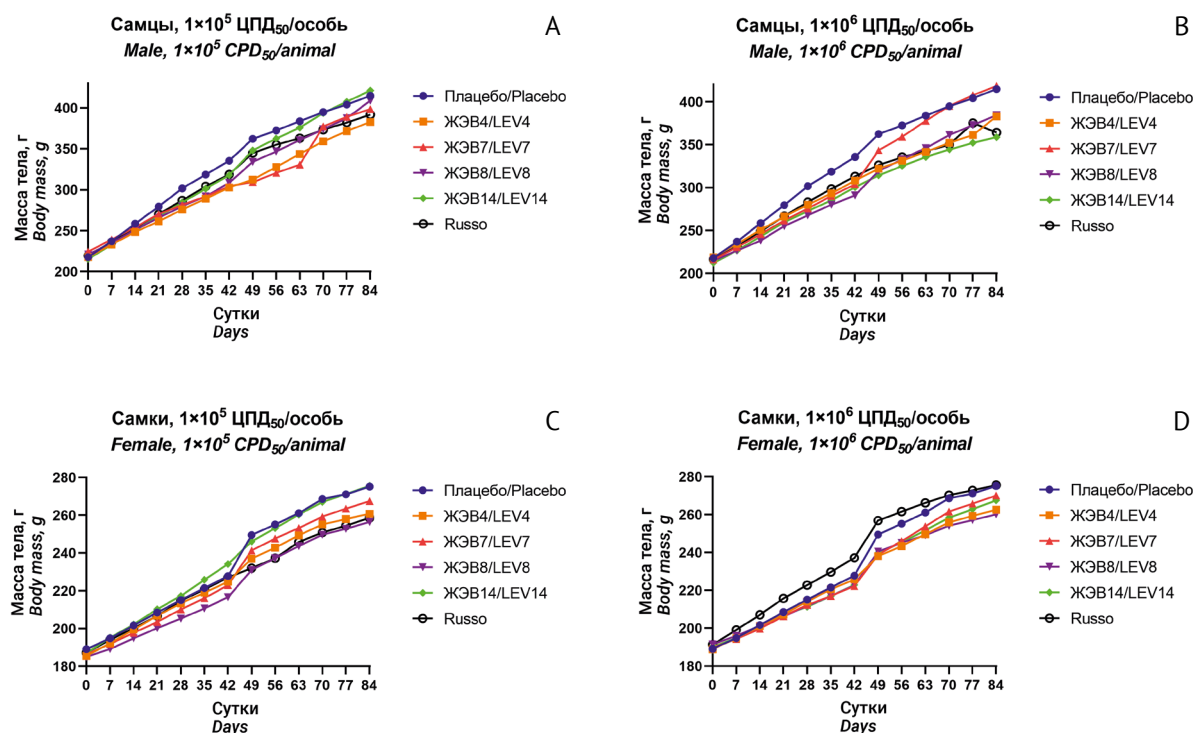


Рисунок подготовлен авторами по собственным данным / The figure is prepared by the authors using their own data

Рис. 1. Динамика изменения массы тела крыс ($n=10$), получавших препараты на основе живых непатогенных энтеровирусов. А – самцы, 1×10^5 ЦПД₅₀/особь; В – самцы, 1×10^6 ЦПД₅₀/особь; С – самки, 1×10^5 ЦПД₅₀/особь; D – самки, 1×10^6 ЦПД₅₀/особь. ЦПД₅₀ – доза вируса, лизирующая 50% клеток; ЖЭВ – живой энтеровирус; Russo – рекомбинантный энтеровирус

Fig. 1. Time course of body weight changes in rats ($n=10$) treated with medicinal products based on live non-pathogenic enteroviruses. A: males, 1×10^5 CPD₅₀/animal; B: males, 1×10^6 CPD₅₀/animal; C: females, 1×10^5 CPD₅₀/animal; D: females, 1×10^6 CPD₅₀/animal. CPD₅₀, virus dose causing 50% cell lysis; LEV, live enterovirus; Russo, recombinant enterovirus

При электрокардиографическом исследовании было показано, что у всех животных имел место правильный синусный ритм сердцебиения, признаков эктопических аритмий, нарушений внутрисердечной проводимости не наблюдалось. В сердце крыс при гистологическом исследовании не было обнаружено патоморфологических изменений, гистоархитектоника миокарда и стромы соответствовала видовой норме.

Повреждающее действие тестируемых препаратов на функциональное состояние дыхательной системы крыс отсутствовало. Различий между частотой дыхательных движений у особей из всех экспериментальных групп зарегистрировано не было. В легких крыс при гистологическом исследовании не было обнаружено патоморфологических изменений, гистоархитектоника воздухоносного и дыхательного отделов соответствовала видовой норме.

Клинико-лабораторные исследования

Анализ мочи не показал клинически значимых различий между показателями функциональной активности почек у опытных животных и крыс из группы плацебо как в середине эксперимента, так и по окончании введения препаратов. Гистологическое изучение почек не выявило патологических изменений гломерулярно-эндотелиального и тубулоинтерстициального компартмента почечной ткани. Стенки сосудов органа были без признаков склероза, гиалиноза и плазматического пропитывания, капилляры – умеренного кровенаполнения, просветы канальцев – свободные, ровные, очагов воспаления или дистрофии не отмечалось. Все вышеописанное позволило говорить об отсутствии повреждающего действия тестируемых препаратов на функциональное состояние мочевыделительной системы.

Таблица 2. Динамика потребления корма крысами при многократном введении препаратов на основе живых непатогенных энтеровирусов (количество животных $n=10$)

Table 2. Time course of changes in feed consumption in rats ($n=10$) treated with repeated doses of medicinal products based on live non-pathogenic enteroviruses

Группа <i>Group</i>	Пол <i>Sex</i>	Количество потребляемого крысами корма, г <i>Amount of feed consumed by rats, g</i>						
		Фон <i>Baseline</i>	21 сутки <i>Day 21</i>	35 сутки <i>Day 35</i>	49 сутки <i>Day 49</i>	63 сутки <i>Day 63</i>	77 сутки <i>Day 77</i>	84 сутки <i>Day 84</i>
Плацебо <i>Placebo</i>	М	18,3±1,3	19,4±1,5	19,7±1,5	21,3±0,9	21,6±0,9	21,8±0,8	22,0±0,8
	Ф	13,3±0,8	13,9±0,9	19,8±1,5	21,1±1,1	21,4±1,2	21,6±1,2	21,7±1,2
ЖЭВ4, 1×10^5 ЦПД ₅₀ /особь <i>LEV4, 1×10^5 CPD₅₀/animal</i>	М	18,4±1,1	18,6±1,1*	19,1±1,1*	19,9±0,7*	20,2±0,8*	20,5±0,7*	20,7±0,8*
	Ф	14,0±1,4	14,8±1,3	15,1±1,3*	15,2±1,2*	15,5±1,2	15,7±1,2*	15,8±1,2*
ЖЭВ4, 1×10^6 ЦПД ₅₀ /особь <i>LEV4, 1×10^6 CPD₅₀/animal</i>	М	17,4±1,9	17,8±1,9*	18,2±1,9	18,8±2,3	19,1±2,3	19,3±2,3	19,4±2,3
	Ф	14,3±1,4	14,9±1,5	15,2±1,5*	15,8±1,7*	16,1±1,6	16,3±1,5	16,4±1,5*
ЖЭВ7, 1×10^5 ЦПД ₅₀ /особь <i>LEV7, 1×10^5 CPD₅₀/animal</i>	М	17,0±1,6	17,8±1,5	18,3±1,5*	19,4±0,8	16,3±7,9	20,1±0,5	20,2±0,5
	Ф	13,8±1,5	14,8±2,2	15,1±2,1*	14,3±1,5*	14,5±1,6	14,7±1,5*	14,9±1,5*
ЖЭВ7, 1×10^6 ЦПД ₅₀ /особь <i>LEV7, 1×10^6 CPD₅₀/animal</i>	М	18,5±1,6	20,0±2,3*	20,3±2,3	21,4±2,1	21,5±2,0	21,7±2,0	22,0±2,1
	Ф	14,0±1,1	14,6±1,1	14,9±1,1*	14,9±1,0*	15,1±1,0	15,4±1,0*	15,5±1,0*
ЖЭВ8, 1×10^5 ЦПД ₅₀ /особь <i>LEV8, 1×10^5 CPD₅₀/animal</i>	М	18,1±1,0	18,9±1,2	19,3±1,2	20,4±0,7	20,6±0,7	20,9±0,7	21,1±0,7
	Ф	13,9±1,5	14,5±1,7	14,7±2,2*	14,7±1,5*	14,9±1,4	15,2±1,4*	15,3±1,5*
ЖЭВ8, 1×10^6 ЦПД ₅₀ /особь <i>LEV8, 1×10^6 CPD₅₀/animal</i>	М	17,4±1,8	17,9±2,8	18,2±2,1	19,8±1,9	20,1±1,9	20,4±1,9	20,6±1,9
	Ф	14,0±1,1	14,5±1,1	14,8±1,1*	15,2±1,6*	15,3±1,5	15,6±1,5*	15,8±1,4*
ЖЭВ14, 1×10^5 ЦПД ₅₀ /особь <i>LEV14, 1×10^5 CPD₅₀/animal</i>	М	17,3±1,9	18,3±2,3	18,8±3,2	20,4±2,5	20,6±2,5	20,9±2,5	21,1±2,6
	Ф	13,3±1,7	14,2±1,4	14,5±1,3*	13,6±0,7*	13,9±0,6	14,2±0,6*	14,4±0,6*
ЖЭВ14, 1×10^6 ЦПД ₅₀ /особь <i>LEV14, 1×10^6 CPD₅₀/animal</i>	М	18,0±2,0	18,9±2,4	19,2±2,6	20,7±2,7	20,9±2,7	21,1±2,6	21,3±2,6
	Ф	13,7±1,4	14,3±1,5	14,6±1,5*	14,1±1,6*	14,3±1,6	14,6±1,6*	14,8±1,6*
Russo, 1×10^5 ЦПД ₅₀ /особь <i>Russo, 1×10^5 CPD₅₀/animal</i>	М	17,8±1,9	18,4±2,2	18,6±2,1	19,8±2,3	20,1±2,3	20,4±2,3	20,6±2,2
	Ф	17,3±1,6*	17,9±1,6*	18,1±1,6*	19,1±2,0	15,7±7,1	19,0±2,0*	19,2±2,0*
Russo, 1×10^6 ЦПД ₅₀ /особь <i>Russo, 1×10^6 CPD₅₀/animal</i>	М	17,5±1,8	18,2±1,9	18,4±1,9	19,2±2,1	19,4±2,2	19,7±2,2	19,9±2,2
	Ф	14,3±1,4*	15,2±2,4	15,4±2,4*	15,3±1,5*	15,6±1,4	15,9±1,4*	16,1±1,5*

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

Примечание. Данные представлены в формате $Mean \pm SD$ – среднее и стандартное отклонение. М – самцы; Ф – самки; ЦПД – цитопатогенная доза; ЦПД₅₀ – доза вируса, лизирующая 50% клеток; ЖЭВ – живой энтеровирус; Russo – рекомбинантный энтеровирус.

* Различия статистически значимы ($p < 0,05$) по отношению к плацебо.

Note. The data are presented as $Mean \pm SD$ (mean value and standard deviation). M, males; F, females, CPD, cytopathogenic dose; CPD₅₀, virus dose causing 50% cell lysis; LEV, live enterovirus; Russo, recombinant enterovirus.

* Asterisks denote statistically significant differences from the placebo ($p < 0.05$).

Таблица 3. Динамика потребления воды крысами при многократном введении препаратов на основе живых непатогенных энтеровирусов (количество животных $n=10$)

Table 3. Time course of changes in water consumption in rats ($n=10$) treated with repeated doses of medicinal products based on live non-pathogenic enteroviruses

Группа <i>Group</i>	Пол <i>Sex</i>	Количество потребляемой крысами воды, г <i>Amount of water consumed by rats, g</i>					
		Фон <i>Baseline</i>	35 сутки <i>Day 35</i>	49 сутки <i>Day 49</i>	63 сутки <i>Day 63</i>	77 сутки <i>Day 77</i>	84 сутки <i>Day 84</i>
Плацебо <i>Placebo</i>	M	27,8±2,1	31,6±2,0	34,3±0,7	35,5±0,7	36,7±0,6	37,6±0,5
	F	23,0±2,7	31,6±1,7	34,1±1,1	35,1±1,0	36,8±1,2	37,6±1,0
ЖЭВ4, 1×10^5 ЦПД ₅₀ /особь <i>LEV4, 1×10^5 CPD₅₀/animal</i>	M	28,0±1,1	30,2±1,6*	32,2±1,5*	33,5±1,3	35,4±1,5*	35,1±1,2*
	F	22,0±2,5	26,7±3,1*	27,0±2,9*	29,2±2,3*	31,3±2,1*	32,3±2,0*
ЖЭВ4, 1×10^6 ЦПД ₅₀ /особь <i>LEV4, 1×10^6 CPD₅₀/animal</i>	M	23,4±3,4*	27,6±3,0*	28,8±1,6*	30,5±1,8*	32,3±1,7*	33,7±1,9*
	F	22,1±2,7	27,4±2,6*	30,2±2,7*	31,7±2,5*	33,7±2,6*	35,0±2,6*
ЖЭВ7, 1×10^5 ЦПД ₅₀ /особь <i>LEV7, 1×10^5 CPD₅₀/animal</i>	M	24,2±2,1	29,0±2,3*	30,8±3,0*	33,6±4,7*	34,7±4,1	35,6±4,0
	F	21,4±1,2	29,4±2,0	32,2±1,6	33,1±1,4*	34,9±1,6*	36,2±1,3*
ЖЭВ7, 1×10^6 ЦПД ₅₀ /особь <i>LEV7, 1×10^6 CPD₅₀/animal</i>	M	25,6±3,0	29,8±2,7*	32,5±2,4	33,8±2,0*	35,3±1,9	36,1±1,5
	F	23,7±2,8	27,3±2,6	31,1±1,4	32,5±1,0*	33,6±1,2*	35,1±1,6
ЖЭВ8, 1×10^5 ЦПД ₅₀ /особь <i>LEV8, 1×10^5 CPD₅₀/animal</i>	M	28,3±2,0	32,6±2,2*	35,9±1,0	37,0±0,8*	38,4±0,8*	39,2±0,5*
	F	22,1±2,3	26,1±2,5	27,5±2,2*	28,5±2,1*	30,4±1,9	31,5±1,7*
ЖЭВ8, 1×10^6 ЦПД ₅₀ /особь <i>LEV8, 1×10^6 CPD₅₀/animal</i>	M	24,9±3,1	29,7±2,7*	31,2±1,8	32,3±1,4*	34,1±1,5*	35,2±0,9
	F	23,6±2,9	26,9±3,1	30,5±3,1*	31,2±3,1*	32,6±3,0*	34,0±2,7*
ЖЭВ14, 1×10^5 ЦПД ₅₀ /особь <i>LEV14, 1×10^5 CPD₅₀/animal</i>	M	24,7±3,3	28,2±3,3*	29,3±2,4	30,5±2,6*	32,3±2,4*	33,6±1,9*
	F	21,2±1,3	25,4±1,8	27,7±1,9*	29,3±1,8*	30,4±1,9*	31,5±1,7*
ЖЭВ14, 1×10^6 ЦПД ₅₀ /особь <i>LEV14, 1×10^6 CPD₅₀/animal</i>	M	26,3±3,1	29,7±2,8*	32,1±2,3*	33,3±2,1*	34,5±1,9*	35,7±1,7*
	F	21,3±1,3	25,5±1,7	28,5±1,9*	29,8±2,0*	31,5±2,1*	32,3±1,9*
Russo, 1×10^5 ЦПД ₅₀ /особь <i>Russo, 1×10^5 CPD₅₀/animal</i>	M	20,0±2,9	31,5±2,1	33,7±1,2	34,9±1,2*	36,2±0,8	36,9±0,8
	F	25,3±3,2*	29,2±2,8	30,6±1,3	34,2±5,1	33,5±1,3	34,7±1,0
Russo, 1×10^6 ЦПД ₅₀ /особь <i>Russo, 1×10^6 CPD₅₀/animal</i>	M	24,6±3,3	28,2±3,0	30,6±1,7	31,7±1,9*	33,6±1,7*	34,8±1,2*
	F	22,8±2,9	28,0±2,7	29,0±1,4*	31,4±1,4	33,4±1,4	34,5±1,5

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

Примечание. Данные представлены в формате *Mean±SD* – среднее и стандартное отклонение. М – самцы; F – самки; ЦПД – цитопатогенная доза; ЦПД₅₀ – доза вируса, лизирующая 50% клеток; ЖЭВ – живой энтеровирус; Russo – рекомбинантный энтеровирус.

* Различия статистически значимы ($p<0,05$) по отношению к плацебо.

Note. The data are presented as *Mean±SD* (mean value and standard deviation). M, males; F, females, CPD, cytopathogenic dose; CPD₅₀, virus dose causing 50% cell lysis; LEV, live enterovirus; Russo, recombinant enterovirus.

* Asterisks denote statistically significant differences from the placebo ($p<0.05$).

Морфологический состав крови (всех ростков кроветворения) и показатели системы плазменного гемостаза (фибриноген и протромбиновый комплекс) животных, получавших препараты, в целом соответствовали физиологической норме для крыс. По окончании введения наблюдались небольшие, но статистически значимые изменения, не выходящие за пределы физиологической нормы и не носившие дозозависимого характера⁵. В крови самцов, получавших ЖЭВ8 в дозе 1×10^6 ЦПД₅₀/особь, регистрировалось увеличение абсолютного, но не относительного количества лимфоцитов. При этом процентное соотношение лимфоцитов, средних

клеток и гранулоцитов не отличалось от такового в группе плацебо. У самцов, получавших ЖЭВ14 в дозе 1×10^5 ЦПД₅₀/особь, но не в дозе, превышающей ее, имело место сниженное количество тромбоцитов (табл. 4). Выявленная тромбоцитопения наблюдалась на фоне отсутствия различий в показателях свертываемости крови по отношению к животным из группы плацебо. Кроме этого, в абсолютном выражении количество тромбоцитов у данных животных соответствовало физиологической норме для крыс линии Wistar⁶.

По окончании введения изучаемых препаратов наблюдались статистически достоверные

Таблица 4. Гематологические показатели по окончании введения препаратов на основе живых непатогенных энтеровирусов у самцов крыс на 91 сутки эксперимента (количество животных $n=5$)

Table 4. Haematological parameters of male rats ($n=5$) upon termination of treatment with medicinal products based on live non-pathogenic enteroviruses on Day 91

Показатель <i>Parameter</i>	Группа <i>Group</i>		
	Плацебо <i>Placebo</i>	ЖЭВ8, 1×10^6 ЦПД ₅₀ /особь <i>LEV8, 1×10^6 CPD₅₀/animal</i>	ЖЭВ14, 1×10^5 ЦПД ₅₀ /особь <i>LEV14, 1×10^5 CPD₅₀/animal</i>
Лимфоциты, 10^9 /л <i>Lymphocytes, 10^9/L</i>	9,20±2,28	12,9±1,6*	10,7±3,6
Тромбоциты, 10^9 /л <i>Platelets, 10^9/L</i>	781,4±102,2	692,6±115,4	632,0±55,4*
Лимфоциты, % <i>Lymphocytes, %</i>	68,4±7,2	65,5±9,0	73,9±9,2
Средние клетки, % <i>Medium cells, %</i>	3,06±1,97	6,58±4,73	5,26±4,68
Гранулоциты, % <i>Granulocytes, %</i>	28,3±7,0	28,9±4,9	20,8±6,6
Протромбиновое время, с <i>Prothrombin time, s</i>	12,8±1,1	12,9±0,8	12,8±1,5
Протромбиновый индекс, % <i>Prothrombin index, %</i>	88,8±12,9	87,6±8,5	90,6±21,1
Международное нормализованное отношение (МНО) <i>International normalised ratio</i>	1,02±0,09	1,03±0,07	1,02±0,12
АЧТВ, с <i>aPTT, s</i>	29,5±7,8	29,6±6,1	30,7±8,2
Фибриноген, г/л <i>Fibrinogen, g/L</i>	2,43±0,56	2,36±0,40	2,36±0,38

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

Примечание. Данные представлены в формате *Mean±SD* – среднее и стандартное отклонение. ЦПД – цитопатогенная доза; ЦПД₅₀ – доза вируса, лизирующая 50% клеток; ЖЭВ – живой энтеровирус; Russo – рекомбинантный энтеровирус; АЧТВ – активированное частичное тромбопластиновое время.

* Различия статистически значимы ($p<0,05$) по отношению к плацебо.

Note. The data are presented as *Mean±SD* (mean value and standard deviation). CPD, cytopathogenic dose; CPD₅₀, virus dose causing 50% cell lysis; LEV, live enterovirus; Russo, recombinant enterovirus; aPTT, activated partial thromboplastin time.

* Asterisks denote statistically significant differences from the placebo ($p<0.05$).

⁵ Юшков БГ, Корнева ЕА, Черешнев ВА. Понятие нормы в физиологии и патофизиологии. Физиологические константы лабораторных животных. Екатеринбург: УрО РАН; 2021.

Макаров ВГ, Макарова МН, ред. Физиологические, биохимические и биометрические показатели нормы экспериментальных животных. Справочник. СПб: ЛЕМА; 2013.

⁶ Юшков БГ, Корнева ЕА, Черешнев ВА. Понятие нормы в физиологии и патофизиологии. Физиологические константы лабораторных животных. Екатеринбург: УрО РАН; 2021.

отличия некоторых биохимических показателей по отношению к плацебо у животных из опытных групп, не выходящие за пределы физиологической нормы⁷. Результаты эксперимента представлены в *таблице 5*. Так, у самцов, получавших ЖЭВ8 в дозе 1×10^5 ЦПД₅₀/особь, но не в дозе, превышающей ее, имело место сниженное содержание общего белка и глобулинов; у самок, получавших ЖЭВ7 в дозе 1×10^5 ЦПД₅₀/особь, но не в дозе, превышающей ее, — повышенное

содержание глобулинов, а у самцов, получавших этот же препарат в дозе 1×10^6 ЦПД₅₀/особь, — увеличенная активность АЛТ; у самцов, получавших ЖЭВ4 в дозе 1×10^6 ЦПД₅₀/особь, и у самок, получавших ЖЭВ8 также в максимальной дозе, — увеличенное содержание билирубина; у самок, получавших ЖЭВ7 и ЖЭВ8 в дозе 1×10^5 ЦПД₅₀/особь, и самок, получавших Russo в дозе 1×10^6 ЦПД₅₀/особь, — сниженное содержание креатинина.

Таблица 5. Показатели обмена веществ у крыс по окончании введения препаратов на основе живых непатогенных энтеровирусов на 91 сутки эксперимента (количество животных $n=5$)

Table 5. Metabolism parameters in rats ($n=5$) upon termination of treatment with medicinal products based on live non-pathogenic enteroviruses on Day 91

Группа Group	Пол Sex	Общий белок, г/л Total protein, g/L	Глобулины, г/л Globulins, g/L	АЛТ, Е/л ALT, U/L	Билирубин, мкмоль/л Bilirubin, μmol/L	ТАГ, ммоль/л Triglycerides, mmol/L	Креатинин, мкмоль/л Creatinine, μmol/L
Плацебо Placebo	М	72,8±3,4	34,3±4,2	75,9±8,7	3,66±1,65	0,59±0,11	76,1±5,7
	Ф	75,4±2,6	34,3±3,6	89,9±12,9	3,82±1,68	0,63±0,11	79,1±1,8
ЖЭВ4, 1×10^5 ЦПД ₅₀ /особь LEV4, 1×10^5 CPD ₅₀ /animal	М	68,6±1,9	31,2±2,2	107,5±13,7	5,42±0,41	0,98±0,25*	70,6±2,1
	Ф	75,7±6,0	35,9±5,2	81,0±10,4	5,36±0,52	1,37±0,23*	71,9±5,5
ЖЭВ4, 1×10^6 ЦПД ₅₀ /особь LEV4, 1×10^6 CPD ₅₀ /animal	М	68,1±6,1	31,1±2,2	108,8±23,5	7,26±1,77*	1,32±0,57	71,3±3,3
	Ф	77,3±3,6	36,9±3,1	94,2±11,3	5,88±2,43	1,52±1,02	75,3±6,3
ЖЭВ7, 1×10^5 ЦПД ₅₀ /особь LEV7, 1×10^5 CPD ₅₀ /animal	М	74,0±3,7	35,3±3,7	99,0±13,5	4,94±0,80	1,12±0,43*	85,0±3,0
	Ф	81,2±3,8	40,3±3,4*	86,1±14,9	5,34±1,20	1,18±0,55	71,5±1,6*
ЖЭВ7, 1×10^6 ЦПД ₅₀ /особь LEV7, 1×10^6 CPD ₅₀ /animal	М	66,6±4,9	28,7±3,9	117,8±25,9*	5,36±0,74	0,85±0,30	69,5±1,8*
	Ф	72,9±4,9	33,7±3,7	90,0±21,7	6,18±2,13	0,86±0,31	71,1±3,5*
ЖЭВ8, 1×10^5 ЦПД ₅₀ /особь LEV8, 1×10^5 CPD ₅₀ /animal	М	61,0±6,7*	27,1±2,5*	68,2±16,8	4,18±0,89	0,77±0,37	69,0±4,0
	Ф	79,9±5,6	39,0±3,9	73,9±24,1	5,64±1,46	1,33±0,85	74,3±1,5*
ЖЭВ8, 1×10^6 ЦПД ₅₀ /особь LEV8, 1×10^6 CPD ₅₀ /animal	М	69,4±4,1	32,1±1,9	245,6±40,1	3,34±0,62	0,57±0,07	77,1±3,5
	Ф	76,7±3,6	36,3±3,1	232,2±28,4	7,50±1,80*	2,39±0,85*	79,8±6,3
ЖЭВ14, 1×10^5 ЦПД ₅₀ /особь LEV14, 1×10^5 CPD ₅₀ /animal	М	69,9±2,6	31,4±2,9	124,8±32,4	4,88±0,68	1,10±0,18*	76,5±2,7
	Ф	78,9±2,5	37,5±2,5	83,7±13,1	5,86±1,41	1,72±0,43*	81,9±3,8
ЖЭВ14, 1×10^6 ЦПД ₅₀ /особь LEV14, 1×10^6 CPD ₅₀ /animal	М	70,4±3,3	32,0±2,9	134,2±16,4	4,42±1,16	1,07±0,30*	72,5±3,8
	Ф	75,8±4,7	36,2±3,5	91,5±29,1	6,62±2,77	2,09±0,98*	77,6±5,4
Russo, 1×10^5 ЦПД ₅₀ /особь Russo, 1×10^5 CPD ₅₀ /animal	М	71,4±1,7	31,8±1,6	102,8±16,1	5,18±0,48	0,88±0,14*	71,8±3,5
	Ф	75,0±5,2	35,6±4,1	96,9±15,2	4,14±0,90	0,78±0,08	75,7±3,4
Russo, 1×10^6 ЦПД ₅₀ /особь Russo, 1×10^6 CPD ₅₀ /animal	М	68,8±1,6	34,4±2,5	95,2±20,6	3,48±0,66	0,88±0,14*	70,7±2,4
	Ф	75,2±4,0	35,3±3,3	86,3±7,7	3,86±0,78	0,78±0,08	54,2±4,0*

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

Примечание. Данные представлены в формате $Mean \pm SD$ — среднее и стандартное отклонение. М — самцы; Ф — самки; АЛТ — аланиновая трансаминаза; ТАГ — триглицериды; ЦПД — цитопатогенная доза; ЦПД₅₀ — доза вируса, лизирующая 50% клеток; ЖЭВ — живой энтеровирус; Russo — рекомбинантный энтеровирус.

* Различия статистически значимы ($p < 0,05$) по отношению к плацебо.

Note. The data are presented as $Mean \pm SD$ (Mean value and standard deviation). M, males; F, females; ALT, alanine transaminase; CPD, cytopathogenic dose; CPD₅₀, virus dose causing 50% cell lysis; LEV, live enterovirus; Russo, recombinant enterovirus.

* Asterisks denote statistically significant differences from the placebo ($p < 0.05$).

⁷ Там же.

У животных из опытных групп также было выявлено статистически достоверное повышение уровня триглицеридов, не выходявшее за пределы диапазона нормы для крыс⁸. Исключение составили самки, получавшие ЖЭВ8 в максимальной изученной дозе, и самки, которым вводили ЖЭВ14 в обеих дозах, у которых уровень триглицеридов был превышен в 1,5–2,5 раза. В то же время однозначно судить о нарушении липидного профиля не представляется возможным, так как содержание холестерина у животных из данных групп соответствовало норме и составляло $1,76 \pm 0,14$, $1,78 \pm 0,16$ и $2,01 \pm 0,28$ ммоль для ЖЭВ8 в дозе 1×10^6 ЦПД₅₀/особь и для ЖЭВ14 в дозах 1×10^5 и 1×10^6 ЦПД₅₀/особь соответственно. Истинная гипертриглицеридемия могла быть обусловлена потреблением корма или нарушением всасывания липидов из кишечника, что требует дальнейшего уточняющего изучения.

Различий во влиянии на биохимические показатели, связанные с уровнем дозирования или продолжительностью введения препаратов, не было установлено.

Статистический анализ результатов изучения величины массовых коэффициентов органов свидетельствовал об отсутствии различий между животными из всех экспериментальных групп. Патоморфологическое исследование подтвердило отсутствие дистрофических, атрофических, воспалительных и некробиотических изменений печени, почек и иммунокомпетентных органов. Стенки сосудов печени и почек были без признаков склероза, гиалиноза и плазматического пропитывания, перивасальное пространство — без явлений отека, ткань не содержала непрофильной инфильтрации. Гистоархитектоника всех органов соответствовала видовой норме. Все это позволило утверждать, что выявленные отклонения со стороны белкового, углеводного, липидного, азотистого, пигментного и электролитного обменов веществ не были связаны с морфологическими изменениями внутренних органов. Препараты не проявляли гепатотоксического или нефротоксического действия.

У всех пяти исследуемых препаратов показано отсутствие пирогенного эффекта при внутривенном введении⁹, так как ни в одной экспериментальной группе суммарное максимальное изменение температуры не превышало $1,2^\circ\text{C}$, а индивидуальное повышение температуры было не больше $0,5^\circ\text{C}$. Так, у животных,

получавших ЖЭВ4, ЖЭВ7 и ЖЭВ8, суммарное максимальное изменение температуры в группе составило $0,3^\circ\text{C}$, у кроликов, получавших ЖЭВ14 — $0,2^\circ\text{C}$, а у особей, которым вводили штамм Russo, — $0,6^\circ\text{C}$.

Данные патоморфологического обследования

Макроскопический осмотр наружных покровов, внутренних полостей и органов животных из контрольной и опытных групп как в середине эксперимента, так и по его окончании продемонстрировал типичное строение всех особей, отсутствие внешних повреждений. По результатам микроскопического исследования повреждающего действия препаратов на органы и системы, а также местнораздражающего действия выявлено не было.

Микроскопическое исследование органов гемопоэза не выявило каких-либо патологических изменений. Эритропоэтический островок костного мозга был образован преимущественно полихромными и оксифильными эритробластами. Эритропоэз соответствовал нормобластическому типу. Гранулоцитоэтические островки были представлены базофильными миелоцитами и метамиелоцитами, лимфоцитарный росток — пролимфоцитами, моноцитарный росток — единичными промоноцитами, тромбоцитоэтические островки — мегакариоцитами. В клеточном составе коркового вещества тимуса преобладали лимфоциты и плазматические клетки, также определялись апоптотические лимфоциты, макрофаги с базофильными цитоплазматическими включениями. Мозговое вещество было инфильтровано лимфоцитами, макрофагами и эпителиоретикулярными клетками. Белая пульпа селезенки была представлена лимфоидными фолликулами. Красная пульпа содержала эритроциты и большую популяцию моноцитов, макрофагов и плазматических клеток. Таким образом, полученные данные свидетельствуют о том, что гематотоксическое и иммунотоксическое действие у тестируемых препаратов отсутствует.

Большинство онколитических вирусов индуцируют терапевтический эффект без развития тяжелых побочных эффектов, что показано в многочисленных доклинических и клинических исследованиях по изучению токсичности различных препаратов на основе

⁸ Юшков БГ, Корнева ЕА, Черешнев ВА. Понятие нормы в физиологии и патофизиологии. Физиологические константы лабораторных животных. Екатеринбург: УрО РАН; 2021.

⁹ ОФС.1.2.4.0005.15 Пирогенность. Государственная фармакопея Российской Федерации. XIV изд. Т. 1. М.; 2018.

онколитических вирусов, в том числе и из семейства *Picornaviridae* [37–43].

Полученные нами результаты оценки фармакологической безопасности исследуемых препаратов на основе живых непатогенных энтеровирусов в дозах 1×10^5 и 1×10^6 ЦПД₅₀/особь свидетельствуют об отсутствии нефротоксического, гепатотоксического, кардиотоксического действия и негативного влияния на дыхательную систему. Показатели обмена веществ, системы гемостаза, а также морфологический состав крови у животных соответствовали физиологической норме. Все выявленные в ходе эксперимента статистически значимые изменения не выходили за пределы диапазона нормы для самцов и самок крыс. Исключение составил повышенный уровень триглицеридов у самок, получавших ЖЭВ8 в дозе 1×10^6 ЦПД₅₀/особь, и у самок, которым вводили ЖЭВ14 в обеих изученных дозах, наблюдавшийся на фоне нормального содержания холестерина. Существенные изменения величин массовых коэффициентов органов и их морфологии отсутствовали. Местнораздражающее действие не выявлено. Все тестируемые препараты на основе онколитических штаммов энтеровирусов в изученной дозе не обладали пирогенным эффектом. Доза, не вызвавшая патологических изменений (по observed adverse effect level, NOAEL), составила 1×10^6 ЦПД₅₀/особь.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведенное экспериментальное доклиническое исследование безопасности новых противоопухолевых препаратов на основе живых непатогенных энтеровирусов штаммов ЖЭВ4, ЖЭВ7, ЖЭВ8, ЖЭВ14 и Russo показало, что их однократное и многократное внутривенное введение мышам и крысам в дозах 1×10^5 и 1×10^6 ЦПД₅₀/особь не приводило к летальному исходу, нарушению структуры поведения, не влияло на величину массовых коэффициентов внутренних органов. Местнораздражающее действие отсутствовало. Не наблюдалось пирогенного эффекта при внутривенном введении всех препаратов в дозе 1×10^5 ЦПД₅₀/особь. Не выявлено повреждающее воздействие тестируемых препаратов в отношении систем, функции которых критически важны для жизнедеятельности организма (дыхательная, сердечно-сосудистая и центральная нервная система).

При оценке органов и систем, функции которых могут быть временно нарушены вследствие неблагоприятных фармакодинамических эффектов без причинения необратимого вреда

(мочевыделительная система, системы крови и обмена веществ), установлено, что в крови самцов, получавших ЖЭВ8 в дозе 1×10^6 ЦПД₅₀/особь, регистрировалось увеличение абсолютного, но не относительного, количества лимфоцитов. При этом процентное соотношение лимфоцитов, средних клеток и гранулоцитов не отличалось от такового у животных в группе плацебо. У самцов, получавших ЖЭВ14 в дозе 1×10^5 ЦПД₅₀/особь, наблюдалось сниженное количество тромбоцитов. При введении препарата в более высокой дозе такого эффекта не отмечалось. Тромбоцитопения у животных, которым вводили ЖЭВ14 в дозе 1×10^5 ЦПД₅₀/особь, наблюдалась на фоне отсутствия различий в показателях свертываемости крови по отношению к животным из группы плацебо, при этом в абсолютном выражении количество тромбоцитов у животных данной группы соответствовало физиологической норме.

По окончании введения изучаемых препаратов наблюдались статистически достоверные отличия некоторых биохимических показателей у животных из опытных групп и групп плацебо, не выходящие за пределы физиологической нормы. Так, у самцов, получавших ЖЭВ8 в дозе 1×10^5 ЦПД₅₀/особь, но не в дозе, ее превышающей, имело место сниженное содержание общего белка и глобулинов; у самок, получавших ЖЭВ7 в дозе 1×10^5 ЦПД₅₀/особь, но не в дозе, ее превышающей, — повышенное содержание глобулинов, а у самцов, получавших этот же препарат в дозе 1×10^6 ЦПД₅₀/особь, — увеличенный уровень АЛТ; у самцов, получавших ЖЭВ4 в дозе 1×10^6 ЦПД₅₀/особь, и у самок, получавших ЖЭВ8 также в максимальной дозе, — повышенное содержание билирубина; у самок, получавших ЖЭВ7 и ЖЭВ8 в дозе 1×10^5 ЦПД₅₀/особь, и самок, получавших Russo в дозе 1×10^6 ЦПД₅₀/особь, — сниженная концентрация в крови креатинина. У животных из опытных групп было выявлено статистически значимое повышение уровня триглицеридов (один из показателей липидного обмена), не выходящее за пределы диапазона нормы для крыс. Исключение составили самки, получавшие ЖЭВ8 в максимальной изученной дозе, и самки, которым вводили ЖЭВ14 в обеих дозах. В крови этих животных уровень триглицеридов был выше в 1,5–2,5 раза, в то же время содержание холестерина соответствовало норме. Различий во влиянии на биохимические показатели, связанные с уровнем дозирования или продолжительностью введения препаратов, не было установлено. При этом дистрофические,

атрофические, воспалительные и некробиотические изменения печени, почек и иммунокомпетентных органов отсутствовали.

По совокупности полученных результатов все изучаемые препараты являются перспективными для проведения дальнейших исследований.

Литература / References

1. Глухов АИ, Сивохин ДА, Серяк ДА, Родионова ТС, Камынина МИ. Онколитические вирусы как иммунотерапевтические агенты в лечении злокачественных новообразований. *Вестник РАМН*. 2019;74(2):108–17. Glukhov AI, Sivokhin DA, Seriak DA, Rodionova TS, Kamynina MI. Oncolytic viruses as immunotherapeutic agents for the treatment of malignant tumors. *Annals of the Russian Academy of Medical Sciences*. 2019;74(2):108–17 (In Russ.). <https://doi.org/10.15690/vramn1091>
2. de la Nava D, Selvi KM, Alonso MM. Immunovirotherapy for pediatric solid tumors: a promising treatment that is becoming a reality. *Front Immunol*. 2022;13:866892. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.866892>
3. Воробьева ИВ, Жирнов ОП. Современные подходы к лечению рака онколитическими вирусами. *Microbiology Independent Research Journal*. 2022;9(1):91–112. Vorobjeva IV, Zhirnov OP. Modern approaches to treating cancer with oncolytic viruses. *Microbiology Independent Research Journal*. 2022;9(1):91–112 (In Russ.). <https://doi.org/10.18527/2500-2236-2022-9-1-91-112>
4. Чернякова АП, Бороздина СА. Механизмы действия и клинические эффекты препаратов онколитических аденовирусов, герпесвирусов, реовирусов и вируса кори. *Juvenis Scientia*. 2020;6(6):6–17. Cherniakova AP, Borozdina SA. Mechanisms and clinical effects of drugs based on oncolytic adenoviruses, herpes viruses, reoviruses and measles virus. *Juvenis Scientia*. 2020;6(6):6–17 (In Russ.). <https://doi.org/10.32415/jscientia.2020.6.6.6-17>
5. Lin D, Shen Y, Liang T. Oncolytic virotherapy: basic principles, recent advances and future directions. *Signal Transduct Target Ther*. 2023;8(1):156. <https://doi.org/10.1038/s41392-023-01407-6>
6. Yang L, Gu X, Yu J, Ge Sh, Fan X. Oncolytic virotherapy: from bench to bedside front. *Cell Dev Biol*. 2021;9:790150. <https://doi.org/10.3389/fcell.2021.790150>
7. Ramelyte E, Tastanova A, Balázs Z, Ignatova D, Turko P, Menzel U, et al. Oncolytic virotherapy-mediated anti-tumor response: a single-cell perspective. *Cancer Cell*. 2021;39(3):394–406.e4. <https://doi.org/10.1016/j.ccell.2020.12.022>
8. Russell SJ, Bell JC, Engeland CE, McFadden G. Advances in oncolytic virotherapy. *Commun Med (Lond)*. 2022;2:33. <https://doi.org/10.1038/s43856-022-00098-4>
9. Чумаков ПМ. Обеспечат ли онколитические вирусы революцию в онкологии? *Вестник РАН*. 2019;89(5):475–84. Chumakov PM. Could oncolytic viruses provide a breakthrough in oncology? *Herald of the Russian Academy of Sciences*. 2019;89(5):475–84 (In Russ.). <https://doi.org/10.31857/S0869-5873895475-484>
10. Shalhout SZ, Miller DM, Emerick KS, Kaufman HL. Therapy with oncolytic viruses: progress and challenges. *Nat Rev Clin Oncol*. 2023;20(3):160–77. <https://doi.org/10.1038/s41571-022-00719-w>
11. Rahman MM, McFadden G. Oncolytic viruses: newest frontier for cancer immunotherapy. *Cancers (Basel)*. 2021;13(21):5452. <https://doi.org/10.3390/cancers13215452>
12. Bommarreddy PK, Shettigar M, Kaufman HL. Integrating oncolytic viruses in combination cancer immunotherapy. *Nat Rev Immunol*. 2018;18(8):498–513. <https://doi.org/10.1038/s41577-018-0014-6>
12. Malogolovkin A, Gasanov N, Egorov A, Weener M, Ivanov R, Karabelsky A. Combinatorial approaches for cancer treatment using oncolytic viruses: projecting the perspectives through clinical trials outcomes. *Viruses*. 2021;13:1271. <https://doi.org/10.3390/v13071271>
13. McCarthy C, Jayawardena N, Burga LN, Bostina M. Developing picornaviruses for cancer therapy. *Cancers*. 2019;11:685. <https://doi.org/10.3390/cancers11050685>
14. Леа ТХ, Липатова АВ, Вольская МА, Тихонова ОА, Чумаков ПМ. Состояние сигнального пути JAK/STAT влияет на чувствительность опухолевых клеток к онколитическим энтеровирусам. *Молекулярная биология*. 2020;54(4):634–42. Lea TH, Lipatova AV, Volskaya MA, Tikhonova OA, Chumakov PM. The state of the JAK/STAT signaling pathway affects the sensitivity of tumor cells to oncolytic enteroviruses. *Molecular Biology*. 2020;54(4):634–42 (In Russ.). <https://doi.org/10.31857/S0026898420040102>
15. Ворошилова МК. Энтеровирусные инфекции человека. М.: Медицина; 1979. Voroshilova MK. *Human enterovirus infections*. Moscow: Meditsina; 1979 (In Russ.).
16. Чумаков МП, Ворошилова МК, Анцупова АС, Бойко ВМ, Блинова МИ, Приймаги ЛС и др. Живые энтеровирусные вакцины для экстренной профилактики массовых респираторных заболеваний во время осенне-зимних эпидемий гриппа и острых респираторных заболеваний. *Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии*. 1992;69(11–12):37–40. Chumakov MF, Voroshilova MK, Antsupova AS, Boiko VM, Blinova MI, Priimiagi LS, et al. Live enterovirus vaccines for emergency prophylaxis of mass respiratory diseases during fall and winter epidemics of influenza and acute respiratory diseases. *Journal of Microbiology, Epidemiology and Immunobiology*. 1992;69(11–12):37–40 (In Russ.). EDN: ZXJVL
17. Нетесов СВ, Кочнева ГВ, Локтев ВБ, Святченко ВА, Сергеев АН, Терновой ВА и др. Онколитические вирусы: достижения и проблемы. *Медицинский алфавит. Эпидемиология и санитария*. 2011;(3):26–33. Netyosov SV, Kochneva GV, Loktev VB, Svyatchenko VA, Sergeev AN, Ternovoj VA, et al. Oncolytic viruses: advances and challenges. *Medical Alphabet. Epidemiology and Sanitation*. 2011;(3):26–33 (In Russ.). EDN: OXGJHP
18. Ворошилова МК. Вирусологические и иммунологические аспекты применения ЖЭВ при онкологиче-

- ских заболеваниях. В кн.: *Полезные для организма непатогенные штаммы энтеровирусов: профилактическое и лечебное их применение*. М.: Изд-во Минздрава СССР; 1988. С. 24–9.
- Voroshilova MK. Virologic and immunologic aspects of LEV use in cancer. In: *Non-pathogenic strains of enteroviruses beneficial to health: prophylactic and therapeutic application*. Moscow: Publishing house of the USSR Ministry of Health; 1988. P. 24–9 (In Russ.).
19. Чумаков ПМ, Морозова ВВ, Бабкин ИВ, Байков ИК, Нетесов СВ, Тикунова НВ. Онколитические энтеровирусы. *Молекулярная биология*. 2012;46(5):712–25. Chumakov PM, Morozova VB, Babkin IV, Baikov IK, Netesov SV, Tikunova NV. Oncolytic enteroviruses. *Molecular Biology*. 2012;46(5):712–25 (In Russ.). <https://doi.org/10.1134/S0026893312050032>
20. Клаан НК, Акиншина ЛП, Пронина ТА. Онколитические вирусы в терапии злокачественных новообразований. *Российский биотерапевтический журнал*. 2018;17(4):6–19. Klaan NK, Akin'shina LP, Pronina TA. Oncolytic viruses in the therapy of malignant neoplastic diseases. *Russian Journal of Biotherapy*. 2018;17(4):6–19 (In Russ.). <https://doi.org/10.17650/1726-9784-2018-17-4-6-19>
21. Chiu M, Armstrong EJJ, Jennings V, Foo S, Crespo-Rodriguez E, Bozhanova G, et al. Combination therapy with oncolytic viruses and immune checkpoint inhibitors. *Expert Opin Biol Ther*. 2020;20(6):635–52. <https://doi.org/10.1080/14712598.2020.1729351>
22. Martin NT, Bell JC. Oncolytic virus combination therapy: killing one bird with two stones. *Mol Ther*. 2018;26(6):1414–22. <https://doi.org/10.1016/j.ymthe.2018.04.001>
23. Ghonime MG, Cassady KA. Combination therapy using ruxolitinib and oncolytic HSV renders resistant MPNSTs susceptible to virotherapy. *Cancer Immunol Res*. 2018;6(12):1499–510. <https://doi.org/10.1158/2326-6066>
24. Tanaka R, Goshima F, Esaki S, Sato Y, Murata T, Nishiyama Y, et al. The efficacy of combination therapy with oncolytic herpes simplex virus HF10 and dacarbazine in a mouse melanoma model. *Am J Cancer Res*. 2017;7(8):1693–703. PMID: 28861325
25. O'Donoghue C, Doecker MP, Zager JS. Talimogene laherparepvec: overview, combination therapy and current practices. *Melanoma Manag*. 2016;3(4):267–72. <https://doi.org/10.2217/mmt-2016-002>
26. Zhang S, ed. *Progress in cancer immunotherapy*. Springer; 2016. <https://doi.org/10.1007/978-94-017-7555-7>
27. Chiocca EA, Rabkin SD. Oncolytic viruses and their application to cancer immunotherapy. *Cancer Immunol Res*. 2014;2(4):295–300. <https://doi.org/10.1158/2326-6066.CIR-14-0015>
28. Shakiba Y, Vorobyev PO, Mahmoud M, Hamad A, Kochetkov DV, Yusubalieva GM, et al. Recombinant strains of oncolytic vaccinia virus for cancer immunotherapy. *Biochemistry (Mosc)*. 2023;88(6):823–41. <https://doi.org/10.1134/S000629792306010X>
29. Lal G, Rajala MS. Recombinant viruses with other anti-cancer therapeutics: a step towards advancement of oncolytic virotherapy. *Cancer Gene Ther*. 2018;25(9–10):216–26. <https://doi.org/10.1038/s41417-018-0018-1>
30. Gromeier M, Nair SK. Recombinant poliovirus for cancer immunotherapy. *Annu Rev Med*. 2018;69:289–99. <https://doi.org/10.1146/annurev-med-050715-104655>
31. Voroshilova MK. Interferon-producing enterovirus vaccines (Live enterovirus vaccines, their interfering and interferonogenic activity and their use for prophylaxis of enteroviral and respiratory infections). *Crit Rev Clin Lab Sci*. 1970;117–8.
32. Voroshilova MK. Potential use of nonpathogenic enteroviruses for control of human disease. *Prog Med Virol*. 1989;36:191–202. PMID: 2555836
33. Ворошилова МК, Магазаник СС, Чумаков ПМ. *Полезные вирусы человека. Актуальные вопросы эпидемиологии, микробиологии и инфекционных заболеваний*. Ташкент: Медицина; 1980. Voroshilova MK, Magazanik SS, Chumakov PM. Useful human viruses. *Actual questions of epidemiology, microbiology and infectious diseases*. Tashkent: Meditsina; 1980 (In Russ.).
34. Gromeier M, Alexander L, Wimmer E. Internal ribosomal entry site substitution eliminates neurovirulence in intergeneric poliovirus recombinants. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1996;93(6):2370–5. <https://doi.org/10.1073/pnas.93.6.2370>
35. Gromeier M, Lachmann S, Rosenfeld MR, Gutin PH, Wimmer E. Intergeneric poliovirus recombinants for the treatment of malignant glioma. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2000;97(12):6803–8. <https://doi.org/10.1073/pnas.97.12.6803>
36. Soboleva AV, Seryak DA, Gabdrakhmanova AF, Sosnovtseva AO, Le TH, Kochetkov DV, et al. Glioblastoma multiforme stem cells are highly sensitive to some human non-pathogenic enteroviruses. *J Pharm Sci Res*. 2018;10(4):936–9. <https://doi.org/10.5281/zenodo.1285619>
37. Lawler SE, Speranza MC, Cho CF, Chiocca EA. Oncolytic viruses in cancer treatment: a review. *JAMA Oncol*. 2017;3(6):841–49. <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2016.2064>
38. Pol J, Buque A, Aranda F, Bloy N, Cremer I, Eggermont A, et al. Trial watch — oncolytic viruses and cancer therapy. *Oncoimmunology*. 2016;5(2):e1117740. <https://doi.org/10.1080/2162402x.2015.1117740>
39. Warner SG, O'Leary MP, Fong Y. Therapeutic oncolytic viruses: clinical advances and future directions. *Curr Opin Oncol*. 2017;29(5):359–65. <https://doi.org/10.1097/cco.0000000000000388>
40. Jia Y, Miyamoto S, Soda Y, Takishima Y, Sagara M, Liao J, et al. Extremely low organ toxicity and strong antitumor activity of miR-34-regulated oncolytic coxsackievirus B3. *Mol Ther Oncolytics*. 2019;12:246–58. <https://doi.org/10.1016/j.omto.2019.01.003>
41. Sakamoto A, Inoue H, Miyamoto S, Ito S, Soda Y, Tani K. Coxsackievirus A11 is an immunostimulatory oncolytic virus that induces complete tumor regression in a human non-small cell lung cancer. *Sci Rep*. 2023;13(1):5924. <https://doi.org/10.1038/s41598-023-33126-x>
42. Lin D, Shen Y, Liang T. Oncolytic virotherapy: basic principles, recent advances and future directions. *Signal Transduct Target Ther*. 2023;8(1):156. <https://doi.org/10.1038/s41392-023-01407-6>

Вклад авторов. Все авторы подтверждают соответствие своего авторства критериям ICMJE. Наибольший вклад распределен следующим образом: *К.В. Сивак* — дизайн и планирование эксперимента, общее научное руководство, анализ полученных результатов, доработка текста рукописи; *К.И. Стосман* — анализ литературы, написание текста рукописи, анализ полученных результатов; *Е.Ю. Калинина* — проведение патоморфологических исследований; *М.М. Любышин* — оценка пирогенности препаратов, проведение электрокардиографии; *Я.Р. Оршанская* — получение данных и статистический анализ; *Т.Н. Саватеева-Любимова* — изучение токсичности при однократном и многократном введении, анализ полученных результатов, доработка текста рукописи; *С.Б. Казакова* — изучение поведения животных; *Д.М. Федосеева*, *А.С. Назаров*, *Е.И. Радион* — экспертный анализ результатов, доработка текста рукописи; *С.М. Юдин* — разработка концепции использования панелей онколитических энтеровирусов для повышения терапевтической эффективности; *А.А. Кескинов*, *В.В. Макаров*, *В.С. Юдин* — дизайн исследования; *А.О. Желтухин* — наработка препаратов онколитических энтеровирусов в культуре клеток; *П.О. Воробьев* — очистка препаратов онколитических энтеровирусов; *Д.В. Кочетков* — оценка специфической инфекционной активности препаратов онколитических энтеровирусов на всех стадиях наработки и очистки; *Г.В. Ильинская* — проведение контроля качества и чистоты препаратов онколитических энтеровирусов; *А.В. Липатова* — дизайн и разработка рекомбинантного полиовируса Russo, разработка методики очистки препаратов онколитических энтеровирусов; *П.М. Чумаков* — разработка концепции использования панелей онколитических энтеровирусов для повышения, терапевтической эффективности, доработка текста рукописи.

Соответствие принципам этики. Все исследования были выполнены в соответствии с принципами надлежащей лабораторной практики (Решение Совета Евразийской экономической комиссии от 03.11.2016 № 81 «Об утверждении Правил надлежащей лабораторной практики Евразийского экономического союза в сфере обращения лекарственных средств») и рекомендациями Директивы 2010/63/EU Европейского парламента и Совета Европейского союза по охране животных, используемых в научных целях. Исследования были одобрены на заседаниях биоэтической комиссии ФГБУ «Института гриппа им. А.А. Смородинцева» (протокол заседания от 12.05.2021 № 41).

Authors' contributions. All the authors confirm that they meet the ICMJE criteria for authorship. The most significant contributions were as follows. *Konstantin V. Sivak* designed and planned the study, provided general scientific guidance, analysed the study results, and finalised the manuscript. *Kira I. Stosman* analysed literature, drafted the manuscript, and analysed the study results. *Elena Yu. Kalinina* performed necropsy. *Mikhail M. Lyubishin* performed pyrogen tests and electrocardiography. *Yana R. Orshanskaya* obtained data and performed statistical analysis. *Tatiana N. Savateeva-Lyubimova* performed single and repeated-dose toxicity experiments, analysed the study results, and finalised the manuscript. *Svetlana B. Kazakova* conducted the behavioral study. *Daria M. Fedoseeva*, *Anton S. Nazarov*, *Elizaveta I. Radion* reviewed the study results and finalised the manuscript. *Sergey M. Yudin* developed the concept of using panels of oncolytic enteroviruses to increase therapeutic efficacy. *Anton A. Keskinov*, *Valentin V. Makarov*, *Vladimir S. Yudin* designed the study. *Andrei O. Zheltukhin* produced the oncolytic enterovirus preparations in cell culture. *Pavel O. Vorobyev* purified the oncolytic enterovirus preparations. *Dmitry V. Kochetkov* assessed the infectivity of the oncolytic enterovirus preparations at all stages of production and purification. *Galina V. Ilyinskaya* controlled the quality and purity of the oncolytic enterovirus preparations. *Anastasia V. Lipatova* designed and developed the Russo recombinant poliovirus strain and the purification procedure for the oncolytic enterovirus preparations. *Peter M. Chumakov* developed the concept of using panels of oncolytic enteroviruses to increase therapeutic efficacy and finalised the manuscript.

Ethics approval. All the experiments were performed according to the principles of good laboratory practice (Eurasian Economic Commission Council decision No. 81 of 03.11.2016 on approval of the Rules of Good Laboratory Practice of the Eurasian Economic Union) and the recommendations of Directive 2010/63/EU of the European Parliament and of the Council on the protection of animals used for scientific purposes. The studies were approved by the Bioethics Committee at the Smorodintsev Research Institute of Influenza (Approval No. 41 of 12.05.2021).

ОБ АВТОРАХ / AUTHORS

Сивак Константин Владимирович, д-р биол. наук
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4064-5033>
Стосман Кира Иосифовна, канд. биол. наук
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7959-2376>
Калинина Елена Юрьевна, канд. мед. наук
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7077-3584>
Любишин Михаил Михайлович, канд. биол. наук
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2447-5222>
Оршанская Яна Рафаеловна
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0216-7931>
Саватеева-Любимова Татьяна Николаевна, д-р мед. наук, профессор
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4516-3308>
Казакова Светлана Борисовна, канд. биол. наук
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7286-3778>
Федосеева Дарья Михайловна, канд. биол. наук
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3479-8252>
Назаров Антон Сергеевич, канд. хим. наук
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4864-3462>
Радион Елизавета Ивановна, канд. биол. наук
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3225-434X>
Юдин Сергей Михайлович, д-р мед. наук
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7942-8004>
Кескинов Антон Артурович, канд. мед. наук
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7378-983X>
Макаров Валентин Владимирович, канд. биол. наук
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9495-0266>
Юдин Владимир Сергеевич, канд. биол. наук
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9199-6258>
Желтухин Андрей Олегович, канд. биол. наук
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2292-8382>
Воробьев Павел Олегович, канд. биол. наук
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7567-913X>
Кочетков Дмитрий Владимирович, канд. биол. наук
ORCID: <https://orcid.org/0009-0006-9696-8113>
Ильинская Галина Владимировна, канд. биол. наук
ORCID: <https://orcid.org/0009-0007-0016-8902>
Липатова Анастасия Валерьевна, канд. биол. наук
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4501-8514>
Чумаков Петр Михайлович, член-корреспондент РАН, д-р биол. наук, профессор
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8078-2908>

Поступила 25.12.2023

После доработки 20.02.2024

Принята к публикации 06.03.2024

Online first 04.06.2024

Konstantin V. Sivak, Dr. Sci. (Biol.)
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4064-5033>
Kira I. Stosman, Cand. Sci. (Biol.)
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7959-2376>
Elena Yu. Kalinina, Cand. Sci. (Med.)
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7077-3584>
Mikhail M. Lyubishin, Cand. Sci. (Biol.)
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2447-5222>
Yana R. Orshanskaya
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0216-7931>
Tatiana N. Savateeva-Lyubimova, Dr. Sci. (Med.), Professor
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4516-3308>
Svetlana B. Kazakova, Cand. Sci. (Biol.)
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7286-3778>
Daria M. Fedoseeva, Cand. Sci. (Biol.)
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3479-8252>
Anton S. Nazarov, Cand. Sci. (Chim.)
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4864-3462>
Elizaveta I. Radion, Cand. Sci. (Biol.)
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3225-434X>
Sergey M. Yudin, Dr. Sci. (Med.)
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7942-8004>
Anton A. Keskinov, Cand. Sci. (Med.)
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7378-983X>
Valentin V. Makarov, Cand. Sci. (Biol.)
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9495-0266>
Vladimir S. Yudin, Cand. Sci. (Biol.)
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9199-6258>
Andrei O. Zheltukhin, Cand. Sci. (Biol.)
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2292-8382>
Pavel O. Vorobyev, Cand. Sci. (Biol.)
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7567-913X>
Dmitry V. Kochetkov, Cand. Sci. (Biol.)
ORCID: <https://orcid.org/0009-0006-9696-8113>
Galina V. Ilyinskaya, Cand. Sci. (Biol.)
ORCID: <https://orcid.org/0009-0007-0016-8902>
Anastasia V. Lipatova, Cand. Sci. (Biol.)
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4501-8514>
Peter M. Chumakov, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Dr. Sci. (Biol.), Professor
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8078-2908>

Received 25 December 2023

Revised 20 February 2024

Accepted 6 March 2024

Online first 4 June 2024

УДК 615.015:57.084

<https://doi.org/10.30895/2312-7821-2024-12-4-463-476>

Обзор | Review



WoE-анализ и ключевые факторы риска при доклинической разработке лекарственных препаратов: обзор

Г.Н. Енгальчева , Р.Д. Сюбаев

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

✉ Енгальчева Галина Нинелевна engalychева@expmed.ru

РЕЗЮМЕ

ВВЕДЕНИЕ. В последние годы в нормативных документах Евразийского экономического союза и Российской Федерации используется понятие «весомость доказательств» (weight of evidence, WoE). Зарубежные регуляторные органы уделяют большое внимание прозрачности данных при документировании и оценке весомости доказательств, что отражено в соответствующих нормативных документах. В то же время не существует единой русскоязычной терминологии, четкого понимания принципов анализа и методики практического применения данного подхода при разработке лекарственных средств и проведении экспертизы результатов доклинических исследований, что требует систематизации информации и подготовки практических рекомендаций по применению WoE-анализа.

ЦЕЛЬ. Анализ нормативных документов и научно-методических источников, освещающих понятие и методы WoE-анализа, для оценки его возможностей и практического применения при разработке лекарственных средств и проведении экспертизы полученных результатов.

ОБСУЖДЕНИЕ. В статье уточняется смысл понятий WoE и WoE-анализ, представленных в документах Международного совета по гармонизации технических требований к фармацевтическим препаратам для использования человеком (ICH), Организации экономического сотрудничества и развития (OECD), Европейского химического агентства (ECHA) и других, с учетом особенностей русскоязычной терминологии. На примере исследований иммуотоксичности, репродуктивной токсичности и канцерогенности представлена классификация ключевых факторов риска, которые необходимо учитывать при оценке весомости доказательств. Анализ этих данных является критически важным для планирования и интерпретации результатов доклинических исследований и проведения экспертизы безопасности лекарственных средств. Приведены примеры WoE-анализа при рассмотрении вопроса о необходимости проведения дополнительных исследований на неполовозрелых животных при разработке препаратов на основе малых молекул и моноклональных антител для применения у детей.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ. Рассмотренные алгоритмы и критерии оценки при проведении WoE-анализа могут быть внедрены организаторами и исполнителями доклинических исследований лекарственных средств и применяться при проведении экспертизы лекарственных средств.

Ключевые слова: разработка лекарственных средств; весомость доказательств; WoE-анализ; доклинические исследования; оценка риска; факторы риска; иммуотоксичность; репродуктивная токсичность; канцерогенность; неполовозрелые животные

Для цитирования: Енгальчева Г.Н., Сюбаев Р.Д. WoE-анализ и ключевые факторы риска при доклинической разработке лекарственных препаратов: обзор. *Безопасность и риск фармакотерапии*. 2024;12(4):463–476. <https://doi.org/10.30895/2312-7821-2024-12-4-463-476>

Финансирование. Работа выполнена в рамках государственного задания ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России № 056-00026-24-01 на проведение прикладных научных исследований (номер государственного учета НИР 124022300127-0).

Потенциальный конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

© Г.Н. Енгальчева, Р.Д. Сюбаев, 2024

WoE Analysis and Key Risk Factors in Preclinical Development of Medicinal Products: A Review

Galina N. Engalycheva✉, Rashid D. Syubaev

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

✉ Galina N. Engalycheva engalycheva@expmed.ru

ABSTRACT

INTRODUCTION. In recent years, the Russian Federation and the Eurasian Economic Union have included the concept of 'weight of evidence' (WoE) in regulatory documents. International regulators place great emphasis on data transparency in documenting and assessing the WoE, and their position is reflected in the relevant regulatory documents. However, the Russian Federation has faced the absence of consistent Russian-language terminology in this area, the lack of a clear vision of WoE assessment principles, and the need for a sound understanding of applied WoE methods for pharmaceutical development and regulatory review of preclinical study results. These gaps require collated information on WoE assessment and practical guidance for its use.

AIM. This study aimed to analyse regulatory documents as well as scientific and methodological publications on the WoE concept and assessment methods in order to investigate the opportunities and practical applications of WoE analysis in the development of medicines and the regulatory review of study results.

DISCUSSION. This article covers documents by the International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use (ICH), the Organisation for Economic Co-operation and Development (OECD), the European Chemicals Agency (ECHA), and other organisations. Using these documents and taking into account Russian terminology, the authors clarify the WoE as a concept and explain its assessment. Furthermore, the article classifies the key risk factors that must be considered in WoE analysis, with examples drawn from immunotoxicity, reproductive toxicity, and carcinogenicity studies. Analysing such data is critical to the design of preclinical studies, interpretation of their results, and safety evaluation of medicines. This article provides examples of WoE assessments conducted to consider the need for additional preclinical studies in juvenile animals in the development of small molecules and monoclonal antibodies for paediatric use.

CONCLUSION. The WoE assessment algorithms and criteria described in this article may be implemented by pre-clinical study initiators, their research teams, and regulatory experts evaluating medicines.

Keywords: drug development; weight of evidence; WoE assessment; preclinical studies; risk assessment; risk factors; immunotoxicity; reproductive toxicity; carcinogenicity; juvenile animals

For citation: Engalycheva G.N., Syubaev R.D. WoE analysis and key risk factors in preclinical development of medicinal products: a review. *Safety and Risk of Pharmacotherapy*. 2024;12(4):463–476.
<https://doi.org/10.30895/2312-7821-2024-12-4-463-476>

Funding. This study was conducted by the Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products as part of the applied research funded under State Assignment No. 056-00026-24-01 (R&D Registry No. 124022300127-0).

Disclosure. The authors declare having no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Одним из базовых нормативных документов, определяющих требования к объему доклинических исследований безопасности при разработке оригинальных лекарственных препаратов в Евразийском экономическом союзе (ЕАЭС), является «Руководство по доклиническим ис-

следованиям безопасности в целях проведения клинических исследований и регистрации лекарственных препаратов»¹. Этот документ разработан на основе Руководства Международного совета по гармонизации технических требований к фармацевтическим препаратам для использования человеком (International Council for

¹ Решение Коллегии Евразийской экономической комиссии от 26.11.2019 № 202 «Об утверждении Руководства по доклиническим исследованиям безопасности в целях проведения клинических исследований и регистрации лекарственных средств».

Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use, ICH) M3(R2)². Данные руководства направлены на обеспечение безопасной, этичной разработки новых лекарственных средств, своевременного проведения клинических исследований, сокращения использования в исследованиях лабораторных животных и других ресурсов в соответствии с принципами 3R: замена (replacement), улучшение (refinement), сокращение (reduction). Для реализации этих принципов предусмотрено на возможность не только оптимизации дизайна при проведении отдельных видов доклинических исследований безопасности лекарственных средств, но и в определенных случаях отказ от их проведения. Согласно Решению Коллегии Евразийской экономической комиссии (ЕЭК) от 26.11.2019 № 202 необходимость доклинического изучения, например, иммунотоксичности лекарственного препарата или необходимость проведения исследований на неполовозрелых животных определяется в индивидуальном порядке. Также указаны определенные условия, при которых необходимо обязательное проведение исследований канцерогенности лекарственного препарата.

При оптимизации доклинических исследований безопасности крайне важной становится адекватная оценка пользы и риска лекарственного препарата. В нормативных документах ICH, посвященных доклиническим исследованиям лекарственных средств, рекомендуется применять подход WoE (weight of evidence – весомость доказательств) для обоснования безопасности препарата, а также целесообразности проведения или исключения тех или иных видов токсикологических исследований³. В нормативных документах ЕАЭС, посвященных стратегии проведения доклинических исследований

безопасности лекарственных средств, нет указаний на использование WoE-анализа. Понятие «весомость доказательств» используется в Рекомендации Коллегии ЕЭК от 03.10.2023 № 26, рассматривающей оценку особой значимости для здоровья населения лекарственных препаратов⁴, в Решении Коллегии ЕЭК от 14.01.2020 № 1, посвященном установлению допустимых пределов воздействия на здоровье при производстве лекарственных средств⁵, а также в ряде ГОСТов⁶. Общим недостатком документов ЕАЭС и ГОСТов является то, что в них содержится только общая ссылка на WoE-подход, но нет конкретных указаний о том, как проводить оценку весомости доказательств. Таким образом, необходимы практические рекомендации по применению WoE-анализа для обоснования безопасности, которые могут быть использованы при разработке и проведении экспертизы лекарственных средств.

Цель работы – анализ нормативных документов и научно-методических источников, освещающих понятие и методы WoE-анализа, для оценки его возможностей и практического применения при разработке лекарственных средств и проведении экспертизы полученных результатов.

ОСНОВНАЯ ЧАСТЬ

Определение термина «весомость доказательств»: WoE и WoE-анализ

Весомость доказательств – это распространенный термин в научной и нормативной литературе, который чаще всего рассматривается в контексте оценки рисков (risk assessment) [1]. Поскольку по мере доклинической и клинической разработки лекарственного препарата поступает новая информация, которую необхо-

² ICH Topic M3(R2): Non-clinical Safety Studies for the Conduct of Human Clinical Trials and Marketing Authorisation for Pharmaceuticals. CPMP/ICH/286/95. EMA; 2008.

³ ICH S1B(R1): Testing for Carcinogenicity of Pharmaceuticals. EMA/774371/2022. EMA; 2022.

ICH S11: Nonclinical Safety Testing in Support of Development of Paediatric Pharmaceuticals. EMA/CHMP/ICH/616110/2018. EMA; 2020.

ICH S5(R3) Detection of Reproductive and Developmental Toxicity for Human Pharmaceuticals. EMA/CHMP/ICH/544278/1998. EMA; 2020.

⁴ Рекомендация Коллегии Евразийской экономической комиссии от 03.10.2023 № 26 «О Руководстве по оценке особой значимости для здоровья населения лекарственных препаратов в целях проведения ускоренной экспертизы при их регистрации».

⁵ Решение Коллегии Евразийской экономической комиссии от 14.01.2020 № 1 «Об утверждении Руководства по установлению допустимых пределов воздействия на здоровье в целях идентификации рисков при производстве лекарственных средств на общих производственных (технологических) линиях».

⁶ ГОСТ 32436-2020 Методы испытания по воздействию химической продукции на организм человека. Испытания по оценке острого раздражающего/разъедающего действия на кожу.

ГОСТ 34661-2020 Методы испытания по воздействию химической продукции на организм человека. Испытания по оценке канцерогенной активности.

ГОСТ 34658-2020 Методы испытания по воздействию химической продукции на организм человека. Оценка раздражающего/разъедающего воздействия на глаза.

димо учитывать, оценка рисков представляет собой непрерывный процесс⁷. Анализ сведений из различных источников требует объединения множества фактических данных прежде, чем можно будет сделать выводы. Для оценки информации из нескольких независимых источников при проведении интегративной оценки безопасности, например химических веществ, специалисты по оценке рисков традиционно используют WoE-анализ [2].

Агентство по охране окружающей среды США (Environmental Protection Agency, EPA) впервые представило WoE в качестве компонента оценки риска для здоровья в 1986 г. при анализе канцерогенности и мутагенности химических веществ [2]. В международных нормативных документах по доклиническим исследованиям лекарственных средств также рекомендуется использовать WoE-подходы при оценке риска (документы ICH будут рассмотрены ниже в разделе статьи «Использование WoE-анализа в доклинических исследованиях безопасности лекарственных средств»).

Несмотря на широкое использование понятия WoE, многие авторы указывают на отсутствие консенсуса относительно его значения⁸ [3, 4] и рекомендаций по проведению WoE-анализа [4, 5]. Для решения данной проблемы были предприняты определенные усилия. В 2018 г. был проведен анализ нормативных документов и источников литературы по применению WoE-подходов для идентификации опасности в интересах французского Агентства по пищевой, экологической и профессиональной гигиене и безопасности (Agency for Food, Environmental and Occupational Health and Safety, ANSES) [4]. В 2019 г. Организация экономического сотрудничества и развития (Organisation for Economic Co-operation and Development, OECD) выпустила руководство, посвященное принципам и ключевым элементам при определении весомости данных при оценке безопасности химиче-

ской продукции⁹. Научный комитет по рискам для здоровья и окружающей среды (Scientific Committee on Health and Environmental Risks, SCHEER) в 2018 г. представил пересмотренную версию Меморандума о весомости доказательств и неопределенностях¹⁰. В 2019 г. Министерство здравоохранения Канады (Health Canada)¹¹ опубликовало руководство, посвященное основным принципам при рассмотрении весомости доказательств.

Ниже приведена информация из некоторых источников, иллюстрирующая разнообразие в определении WoE.

WoE и систематический обзор — это процессы обобщения, синтеза и интерпретации совокупности доказательств для составления выводов... Эти процессы отличаются от традиционного метода оценки рисков тем, что способствуют использованию и интеграции информации, полученной из всех имеющихся фактических данных, вместо того чтобы сосредотачиваться на одном исследовании [6].

Подход WoE заключается в комплексной оценке информации, позволяющей адекватно учитывать все последствия биологической достоверности и согласованности. Подход WoE — это процесс, с помощью которого специалисты оценивают сильные и слабые стороны информации, чтобы сделать общий вывод, который может быть неочевиден при рассмотрении отдельных данных¹².

WoE — основа для обобщения отдельных линий доказательств с использованием методов, которые являются либо качественными (изучение отличительных признаков), либо количественными (измерение аспектов с точки зрения величины), для получения выводов о степени риска [2].

WoE-анализ можно описать как поэтапный процесс/подход к сбору доказательств, оценке, обобщению и взвешиванию их для принятия решения по конкретной постановке проблемы

⁷ ICH S5(R3) Detection of Reproductive and Developmental Toxicity for Human Pharmaceuticals. EMA/CHMP/ICH/544278/1998. EMA; 2020.

⁸ Weight of Evidence: General Principles and Current Applications at Health Canada. Health Canada; 2018. <https://www.canada.ca/content/dam/hc-sc/documents/services/publications/science-research-data/weight-evidence-general-principles-current-applications/weight-evidence-general-principles-current-applications.pdf>

⁹ OECD Guiding Principles and Key Elements for Establishing a Weight of Evidence for Chemical Assessment. OECD Series on Testing and Assessment, No. 311. OECD; 2019. <https://doi.org/10.1787/f11597f6-en>

¹⁰ Memorandum on weight of evidence and uncertainties — Revision 2018. Scientific Committee on Health, Environmental and Emerging Risks (SCHEER). https://health.ec.europa.eu/system/files/2019-02/scheer_o_014_0.pdf

¹¹ Weight of Evidence Working Group. Weight of Evidence: General Principles and Current Applications at Health Canada. Prepared by the Task Force on Scientific Risk Assessment's Weight of Evidence Working Group. Health Canada; 2018. <https://www.canada.ca/en/health-canada/services/publications/science-research-data/weight-evidence-general-principles-current-applications.html>

¹² Weight-of-Evidence: Evaluating Results of EDSP Tier 1 Screening to Identify the Need for Tier 2 Testing. USEPA; 2011. <https://www.regulations.gov/document/EPA-HQ-OPPT-2010-0877-0021>

с (заранее) определенной степенью достоверности¹³.

Подход WoE основан на всесторонней оценке всей совокупности данных, относящихся к канцерогенному потенциалу, которые можно получить из открытых источников и из соответствующих исследований по разработке лекарственных средств¹⁴.

WoE: рассмотрение значимости, придаваемой каждой из собранных линий доказательств, для принятия общего решения или вывода. Взвешивание доказательств (weighing of evidence): процесс присвоения весомости собранным доказательствам, основанный на совокупном влиянии достоверности (reliability) и релевантности¹⁵.

WoE-анализ (процесс) — использование сильных и слабых сторон собранной информации в качестве основы для заключения, которое может быть неочевидным из отдельных данных¹⁶.

WoE — это подход, при котором оценивают информацию из нескольких источников, чтобы решить, есть ли достаточные доказательства в поддержку разработки фармацевтических препаратов для педиатрического применения или же необходимы дополнительные доклинические испытания для решения потенциальных проблем безопасности. Значимость, придаваемая имеющимся доказательствам, зависит от таких факторов, как качество данных, согласованность результатов, характер и серьезность последствий, а также актуальность информации. Подход, основанный на доказательствах, требует использования научных суждений и, следовательно, должен учитывать надежность различных источников данных¹⁷.

Согласно информации, размещенной на сайте Европейского химического агентства (European Chemicals Agency, ECHA)¹⁸, WoE-подход означает использование информации из нескольких независимых источников, которая должна быть адекватна, структурирована и надежна, а также требует научных суждений. Так, результаты исследований *in vivo* и *in vitro* имеют больший

вес при принятии решения, чем результаты Q(SAR)-анализа (quantitative structure-activity relationship, количественное отношение «структура-активность»). В качестве независимых источников информации указаны следующие: опубликованная литература, сравнение с химическими аналогами, (Q)SAR-прогнозы, данные исследований *in vivo*, данные исследований *in vitro*, эпидемиологические данные (human experience).

В 2019 г. OECD выпустила документ, содержащий руководящие принципы и ключевые элементы для определения весомости доказательств для химической оценки¹⁹. Поскольку протоколы OECD традиционно широко используются при проведении доклинических исследований безопасности лекарственных средств, представляется логичным рассмотреть ее подходы к WoE-оценке с точки зрения возможности их использования при оценке рисков применения лекарственных средств.

Терминология и существующие подходы к WoE различаются у разных регуляторных органов, но концептуально они почти всегда соответствуют элементам, представленным на рисунке 1.

Количественная оценка весомости доказательств (quantitative weight of evidence, QWoE) включает идентификацию, объективный анализ с использованием заранее выделенных научно обоснованных критериев определения степени весомости результатов всех потенциально важных исследований как с точки зрения их качества, так и значимости для проверки гипотезы [7]. В статье [7] гипотеза понимается как вопрос: «вызывает ли представляющее интерес химическое вещество X неблагоприятные последствия Y при условиях Z». Количественный подход (QWoE) применяется прежде всего в промышленной токсикологии для классификации и маркировки (classification and labelling, C&L) токсикантов, например при присвоении категории для тератогенных и эмбриотоксических веществ [5].

¹³ Weight of Evidence / Uncertainty in Hazard Assessment. ECHA; 2017. <https://echa.europa.eu/support/guidance-on-reach-and-clp-implementation/formats>

¹⁴ ICH S1B(R1): Testing for Carcinogenicity of Pharmaceuticals. EMA/774371/2022. EMA; 2022.

¹⁵ OECD Guiding Principles and Key Elements for Establishing a Weight of Evidence for Chemical Assessment. OECD Series on Testing and Assessment, No. 311. OECD; 2019. <https://doi.org/10.1787/f11597f6-en>

¹⁶ ГОСТ 34658-2020 Методы испытания по воздействию химической продукции на организм человека. Оценка раздражающего/разъедающего воздействия на глаза.

¹⁷ ICH S1B(R1): Testing for Carcinogenicity of Pharmaceuticals. EMA/774371/2022. EMA; 2022.

¹⁸ <https://echa.europa.eu/support/registration/how-to-avoid-unnecessary-testing-on-animals/weight-of-evidence>

¹⁹ OECD Guiding Principles and Key Elements for Establishing a Weight of Evidence for Chemical Assessment. OECD Series on Testing and Assessment, No. 311. OECD; 2019. <https://doi.org/10.1787/f11597f6-en>

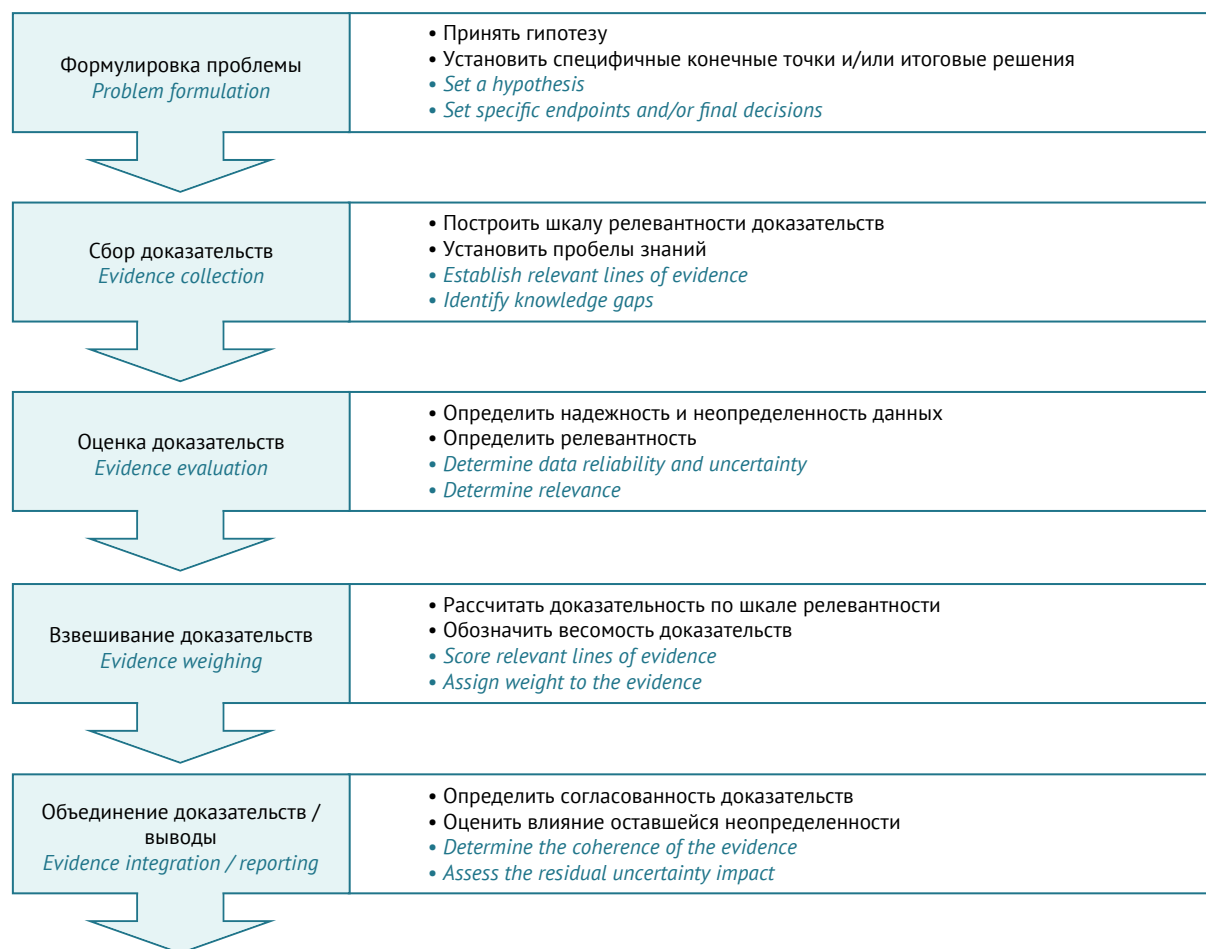


Рисунок адаптирован авторами из руководства OECD № 311 / The figure is adapted by the authors from Test No. 311, OECD

Рис. 1. Ключевые элементы для поэтапной оценки весомости доказательств

Fig. 1. Key elements for a stepwise weight-of-evidence assessment

Использование WoE-анализа в доклинических исследованиях безопасности

По данным на 2023 г. термин «весомость доказательств» 18 раз встречался в руководящих документах Управления по контролю за качеством продуктов питания и лекарственных средств (Food and Drug Administration, FDA) – в основном касающихся оценки риска репродуктивной токсичности, иммуотоксичности, генотоксичности, канцерогенности и безопас-

ности лекарственных препаратов для детей²⁰. В документах ICH рекомендуется использовать WoE-анализ при проведении исследований канцерогенности²¹, репродуктивной токсичности²², иммуотоксичности²³, при изучении педиатрических препаратов²⁴. Наиболее полное применение WoE-анализа описано в руководствах ICH, посвященных проведению доклинических исследований канцерогенности²⁵ и безопасности при разработке педиатрических препаратов.

²⁰ Weight-of-Evidence Assessments: Unpacking New Guidance on Carcinogenicity Testing. February 1, 2023. <https://premierconsulting.com/resources/blog/weight-of-evidence-assessments-unpacking-new-guidance-on-carcinogenicity-testing/>

²¹ ICH S1B(R1): Testing for Carcinogenicity of Pharmaceuticals. EMA/774371/2022. EMA; 2022.

²² ICH S5(R3) Detection of Reproductive and Developmental Toxicity for Human Pharmaceuticals. EMA/CHMP/ICH/544278/1998. EMA; 2020.

²³ ICH S8 Immunotoxicity Studies for Human Pharmaceuticals. CHMP/167235/2004. EMA; 2006.

²⁴ ICH S11: Nonclinical Safety Testing in Support of Development of Paediatric Pharmaceuticals. ICH; 2020.

²⁵ ICH S1B(R1): Testing for Carcinogenicity of Pharmaceuticals. EMA/774371/2022. EMA; 2022.

Доклиническая оценка безопасности при разработке препаратов для детей

В руководстве ICH S11²⁶, посвященном доклиническим исследованиям безопасности при разработке педиатрических препаратов, подробно описано применение WoE-анализа при решении вопроса о целесообразности проведения исследований на неполовозрелых животных. Основными ключевыми факторами, весомость которых необходимо оценить, являются:

- возраст пациента;
- влияние препарата на рост и развитие ребенка;
- объем и характер имеющихся данных;
- влияние фармакологической мишени на развитие органов и систем;
- избирательность действия препарата;
- продолжительность применения препарата.

В руководстве ICH S11 приведены примеры WoE-анализа при рассмотрении вопроса о необходимости проведения дополнительных исследований на неполовозрелых животных при разработке препаратов на основе малых молекул (рис. 2–4, опубликованы на сайте журнала²⁷) и моноклонального антитела (рис. 5, опубликован на сайте журнала²⁸).

Рисунок 2²⁹ иллюстрирует WoE-анализ гипотетического лекарственного препарата, который представляет собой малую молекулу. Фармакологическая активность препарата хорошо изучена, имеются данные о клинических исследованиях и о доклиническом изучении на взрослых животных (включая токсичность при повторном введении). Вся известная информация не указывает на риск негативного воздействия на развивающиеся органы и системы предполагаемых пациентов — подростков от 12 лет и старше. Поэтому, несмотря на низкую избирательность действия препарата, проведение дополнительных доклинических исследований на неполовозрелых животных признано нецелесообразным.

Рисунок 3³⁰ иллюстрирует WoE-анализ гипотетического лекарственного препарата, который представляет собой малую молекулу. Препарат обладает новым механизмом действия и пред-

лагается для долгосрочного применения у новорожденных детей и младенцев. Имеются ограниченные данные о доклинических исследованиях безопасности и о клинических исследованиях I фазы, каких-либо серьезных проблем с безопасностью не выявлено. При этом не исключено влияние препарата на развивающиеся органы и системы, обусловленное механизмом действия. Проведенный WoE-анализ указывает на целесообразность доклинического исследования на неполовозрелых животных с включением в качестве конечных точек целевых развивающихся органов и систем.

Рисунок 4³¹ иллюстрирует WoE-анализ гипотетического лекарственного препарата, который представляет собой малую молекулу с фармакологической мишенью, которая играет важную роль в развитии центральной нервной системы (ЦНС). Препарат предназначен для постоянного применения у детей от 6 лет и старше. Доступны доклинические и клинические данные для взрослых, в том числе адекватно охарактеризовано влияние препарата на прочие развивающиеся системы. Опасения по поводу потенциального воздействия на развитие ЦНС не могут быть решены путем клинически мониторинга и специальной терапии. Анализ WoE требует проведения исследований на ювенильных животных с включением как основных, так и дополнительных конечных точек по оценке влияния на развитие ЦНС.

Рисунок 5³² иллюстрирует WoE-анализ гипотетического лекарственного препарата, который представляет собой моноклональное антитело, нацеленное на растворимый цитокин и предназначенное для хронического применения в педиатрии при ревматологических и аллергических заболеваниях (>2 лет). Единственными выявленными эффектами являются обратимое снижение уровня Ig в сыворотке крови и периодические реакции в месте инъекции (как у животных, так и у взрослых пациентов). В расширенном исследовании пре- и постнатального развития на обезьянах воздействие на потомство было сопоставимо с воздействием на самок

²⁶ ICH S11: Nonclinical Safety Testing in Support of Development of Paediatric Pharmaceuticals. EMA/CHMP/ICH/616110/2018. EMA; 2020.

²⁷ <https://doi.org/10.30895/2312-7821-2024-12-4-463-476-fig2>
<https://doi.org/10.30895/2312-7821-2024-12-4-463-476-fig3>
<https://doi.org/10.30895/2312-7821-2024-12-4-463-476-fig4>

²⁸ <https://doi.org/10.30895/2312-7821-2024-12-4-463-476-fig5>

²⁹ <https://doi.org/10.30895/2312-7821-2024-12-4-463-476-fig2>

³⁰ <https://doi.org/10.30895/2312-7821-2024-12-4-463-476-fig3>

³¹ <https://doi.org/10.30895/2312-7821-2024-12-4-463-476-fig4>

³² <https://doi.org/10.30895/2312-7821-2024-12-4-463-476-fig5>

до 28 сут после рождения, а затем уменьшалось. Результаты Т-клеточно-зависимого гуморального ответа были аналогичны контрольной группе (через 3–6 мес. после рождения). На основании WoE-анализа сделан вывод о нецелесообразности проведения исследований на неполовозрелых животных.

Более подробно ключевые факторы риска и WoE-анализ при проведении доклинических исследований препаратов для детей были рассмотрены ранее [8].

Репродуктивная и онтогенетическая токсичность

В руководстве ICH S5(R3)³³, рассматривающем подходы к исследованию репродуктивной токсичности лекарственных препаратов, в разделе, посвященном оценке риска, указано на необходимость проведения WoE-анализа с учетом определенных факторов, установленных в результате изучения токсичности для развития и репродуктивной системы (developmental and reproductive toxicity, DART): пределы экспозиции, наличие зависимости доза–эффект (отмечено, что ее отсутствие в случае фиксации редких пороков развития не является причиной для исключения данного риска), обратимость эффектов, сбивающая с толку родительская токсичность (confounding parental toxicity), межвидовое сходство.

При WoE-анализе репродуктивной токсичности следует учитывать все конечные точки в совокупности, а не рассматривать их изолированно. Одним из примеров оценки WoE является объединение информации из нескольких исследований репродуктивной токсичности на животных, которые по отдельности могут иметь недостатки, не позволяющие всесторонне оценить потенциальные эффекты (например, краткие отчеты, небольшой размер группы, ограниченный диапазон оцениваемых конечных точек, уровни доз или график введения препарата)³⁴.

Для биофармацевтических препаратов, которые не проявляют активности в организме грызунов или кроликов, релевантной моделью для оценки эмбриофетальной токсичности часто являются нечеловекообразные приматы. Проведение исследований на нечеловекообраз-

ных приматах достаточно сложно. Так, в литературе указывают на нехватку половозрелых особей, недостаточное аппаратное обеспечение, высокий уровень самопроизвольных абортов у обезьян *cynomolgus* (*Macaca fascicularis*), что существенно усложняет интерпретацию полученных данных [9]. В 2019 г. FDA выпустило руководство по изучению репродуктивной токсичности онкологических препаратов³⁵. В разделе «Общие рекомендации» этого документа указано на целесообразность использования WoE-подхода для маркировки препаратов, предназначенных для лечения рака, с учетом риска эмбриотоксичности. Рекомендуется учитывать следующие аспекты.

1. Наличие доступной информации о репродуктивной токсичности у человека (например, класс-специфические эффекты известных препаратов).

2. Результаты исследований на генетически модифицированных животных или на моделях с фармакологическим ингибированием.

3. Данные, полученные с использованием суррогатной молекулы, если биологическая мишень у животных соответствует человеческой.

4. Данные литературы о свойствах биологической мишени у человека или животных с учетом экспрессии мишени и ее роли в процессах эмбриофетального развития, а также прочей важной информации (например, роль мишени в развитии плаценты, трансплацентарный перенос, переносимость материнским организмом и др.).

5. Использование альтернативных методов (опыты *in vitro*, *ex vivo* или эксперименты на видах животных, не являющихся млекопитающими).

В отношении биотехнологических препаратов отмечено, что если результаты WoE-анализа не позволяют оценить риск, достаточным является проведение исследования эмбриотоксичности на одном релевантном виде животных (при его наличии).

Иммунотоксичность

Согласно Решению Коллегии ЕЭК № 202 оценка иммунотоксичности новых лекарственных препаратов проводится на «основе анализа значимости доказательств потенциальной иммунотоксичности». В соответствующем документе

³³ ICH S5(R3) Detection of Reproductive and Developmental Toxicity for Human Pharmaceuticals. EMA/CHMP/ICH/544278/1998. EMA; 2020.

³⁴ Guidance on the Biocidal Products Regulation Volume III Human Health – Assessment & Evaluation (Parts B+C). Version 4.0. ECHA; 2017.

³⁵ Oncology Pharmaceuticals: Reproductive Toxicity Testing and Labeling Recommendations. Guidance for Industry. FDA-2017-D-2165. FDA; 2019.

ICH M3(R2)³⁶ указано на необходимость проведения оценки иммуотоксичности на основе WoE-обзора (WoE review). Подробно подходы к проведению WoE-анализа изложены в руководстве ICH S8³⁷. В данном руководстве также описаны иммуопосредованные сигналы, которые выявляют при проведении стандартных токсикологических исследований, приведены факторы, которые следует учитывать при анализе весомости доказательств (WoE) при оценке риска потенциальной иммуотоксичности, и приведены примеры дополнительных исследований. Ответственностью заявителя является предоставление в регистрационном досье на лекарственный препарат обзора весомости доказательств. Цель такого обзора — подробный анализ всех ключевых факторов для оценки риска развития иммуотоксических реакций у человека. Если дополнительные исследования иммуотоксичности не проводили, заявитель обязан предоставить обоснование нецелесообразности их проведения.

Канцерогенность

В регионах ICH вопросам проведения исследований канцерогенности уделено большое внимание. Существуют три руководства, посвященные данному виду исследований. Руководство ICH S1A³⁸ рассматривает условия, при которых долгосрочные исследования канцерогенности необходимы. Руководство ICH S1C(R2)³⁹ посвящено выбору доз для проведения исследований канцерогенности. В руководстве ICH S1B(R1)⁴⁰ обсуждаются вопросы целесообразности и нецелесообразности проведения долгосрочных исследований канцерогенности лекарственных препаратов на двух видах грызунов. Новая редакция руководства ICH S1B(R1) была опубликована в августе 2022 г. Необходимо отметить, что исторически в регионах Европейского союза, Японии и США нормативные документы предусматривали проведение долгосрочных исследований канцерогенности на мышах и крысах. Поскольку эти исследования являются высокочувствительными как с точки зрения их стоимости, так и количества экспериментальных животных, задача ICH при подготовке новой редакции руководства ICH S1B состояла в том, чтобы изучить

возможность использования критериев доказательности WoE для прогнозирования результатов двухлетнего исследования канцерогенности на крысах. Чтобы определить нормативную осущест्वимость данного подхода, Рабочая группа экспертов (Expert Working Group, EWG) ICH провела проспективное оценочное исследование (prospective evaluation study), в котором сравнивали результаты WoE-анализа с данными, полученными в двухлетних исследованиях канцерогенности [10]. Пересмотренное руководство ICH S1B(R1) содержит приложение, в котором описан комплексный подход для определения необходимости проведения двухлетних исследований канцерогенности на крысах с учетом результатов WoE-анализа. Выделено шесть факторов риска, которые образуют интегрированную целостную синергетическую систему анализа и оценки канцерогенной безопасности лекарственного препарата [11].

1. Целевые биологические эффекты:

- данные о первичной фармакодинамике препарата и его основных метаболитов у человека и крыс;
- информация, полученная с использованием генно-инженерных моделей;
- данные о генотоксичности;
- информация из баз данных о канцерогенности;
- информация о класс-специфических канцерогенных свойствах (при наличии).

2. **Вторичная фармакодинамика:** результаты скрининговых исследований вторичной фармакодинамики исходного лекарственного средства и его основных метаболитов для демонстрации селективности и нецелевого связывания, особенно определяющие риск канцерогенности (например, связывание с ядерными рецепторами).

3. **Гистопатологические данные:** данные гистопатологических исследований, полученные в результате изучения токсичности при повторном введении, с особым упором на 6-месячное исследование на крысах, включая оценку запаса безопасности на основании изучения системной экспозиции в плазме крови исходного лекарственного средства и его основных метаболитов.

³⁶ ICH M3(R2) Guideline: Guidance on Nonclinical Safety Studies for the Conduct of Human Clinical Trials and Marketing Authorization for Pharmaceuticals. CPMP/ICH/286/95. EMA; 2008.

³⁷ ICH S8 Immunotoxicity Studies for Human Pharmaceuticals. 2005

³⁸ ICH S1A Guideline on the Need for Carcinogenicity studies of Pharmaceuticals. CPMP/ICH/140/95. EMA; 1996.

³⁹ ICH S1C(R2) Dose Selection for Carcinogenicity studies of Pharmaceuticals. EMEA/CHMP/ICH/383/1995. EMA; 2008.

⁴⁰ ICH S1B(R1): Testing for Carcinogenicity of Pharmaceuticals. EMA/774371/2022. EMA; 2022.

4. Гормональные эффекты: доказательства гормональных нарушений, включая знания о механизмах действия лекарственных средств на организм и компенсаторных эндокринных реакций; существенные патоморфологические и микроскопические изменения эндокринных и репродуктивных органов, полученные в результате изучения токсичности при повторном введении; а также соответствующие результаты исследований репродуктивной токсичности (при наличии). В руководстве ICH S1B(R1) разъясняется, что гормональные нарушения, зафиксированные в опытах на крысах, могут включать микроскопические изменения эндокринных или репродуктивных тканей в виде атрофии, гипертрофии и гиперплазии и/или биологически значимые изменения массы эндокринных и репродуктивных органов, которые не являются вторичными по отношению к таким процессам, как стресс или изменение массы тела. Изменения такого рода свидетельствуют о функциональных гормональных нарушениях, даже если изменения уровня гормонов не зафиксированы, и говорят о потенциальном канцерогенном риске, если не доказано обратное на основании результатов изучения их значимости для человека.

5. Генотоксичность: результаты изучения с использованием критериев тестирования на генотоксичность. Неоднозначные данные о генотоксичности увеличивают неопределенность в отношении канцерогенного потенциала. Согласно руководству ICH S1B(R1) нужно следовать рекомендациям, изложенным в руководстве ICH S2(R1) по изучению генотоксичности лекарственных препаратов.

6. Иммуномодулирующее действие: выраженная иммуносупрессия свидетельствует о риске для человека, который может быть не подтвержден результатами стандартных исследований канцерогенности на крысах и мышах. Руководство ICH S1B(R1) рекомендует следовать рекомендациям, изложенным в руководстве ICH S8 по изучению иммунотоксичности лекарственных препаратов.

WoE-анализ включает всестороннюю оценку всей совокупности данных, относящихся к канцерогенному потенциалу, которые можно получить из открытых источников и из соответствующих исследований лекарственных препаратов. Вышеперечисленных факторов WoE может быть достаточно для того, чтобы сделать

вывод о том, будет ли двухлетнее исследование на крысах полезным для оценки канцерогенного риска для человека. Однако в тех случаях, когда один или несколько факторов риска могут быть неубедительными или указывать на возможную канцерогенность, спонсор может провести специальное исследование для устранения неопределенности или повышения значимости выявленного риска для человека⁴¹.

Для определения того, будет ли двухлетнее исследование на крысах способствовать оценке канцерогенного риска для человека, следует провести комплексный анализ факторов WoE, описанных выше. Хотя все факторы будут включены в комплексный анализ, относительная важность каждого фактора будет варьировать для каждого конкретного препарата.

WoE-оценка канцерогенного риска лекарственного препарата для человека с целью принятия решения о необходимости проведения двухлетнего исследования канцерогенности представлена на рисунке 6.

Исследования на мышах, особенно на трансгенных особях, являются рекомендуемым компонентом оценки канцерогенности, даже если оценка WoE показывает, что двухлетнее исследование на крысах не принесет пользы. Это объясняется тем, что эксперименты на трансгенных мышах являются альтернативной моделью канцерогенеза, позволяющей оценить канцерогенный риск препарата для человека. Однако исследование на мышах может оказаться неинформативным, если лекарственный препарат может быть канцерогенен для человека, или наоборот, если канцерогенный риск для человека невелик, а воздействие препарата на мышей не является сравнимым с воздействием на человека.

Необходимо подчеркнуть, что окончательное решение о необходимости проведения долгосрочного исследования канцерогенности лекарственного препарата остается за регуляторным органом, выводы которого могут отличаться от выводов разработчиков препарата, что является ожидаемым, учитывая сложность объединения информации различных WoE-факторов [10]. В этой связи например, Швейцарское агентство по терапевтическим продуктам (Swiss Agency for Therapeutic Products, Swissmedic) рекомендует заявителям, которые на основании WoE-анализа делают вывод, что проведение двухлетнего исследования на крысах не позволит получить дополнительную

⁴¹ Там же.

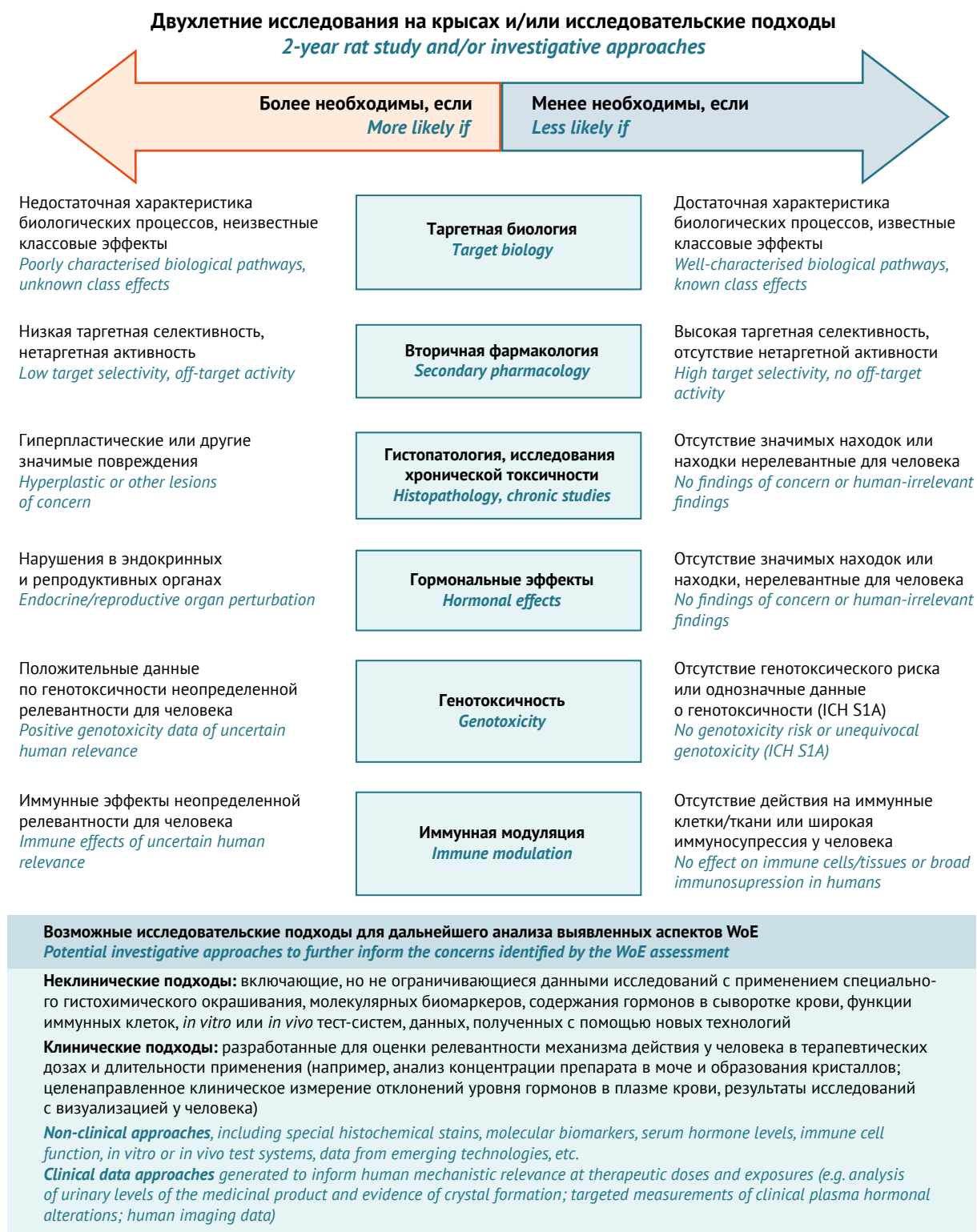


Рисунок адаптирован авторами из руководства ICH S1B(R1) / The figure is adapted by the authors from ICH S1B(R1)

Рис. 6. Ключевые WoE факторы и исследовательские подходы по дальнейшему анализу необходимости проведения 2-летних исследований на крысах для оценки канцерогенного риска у человека

Fig. 6. Key WoE factors and potential investigative approaches to further inform on the value of conducting a 2-year rat study for human carcinogenic risk assessment

информацию для оценки канцерогенного риска препарата для человека, получать консультативную помощь регуляторных органов. Вместе с запросом на научную консультацию должна быть представлена соответствующая документация, в которой рассматриваются все аспекты проведенного разработчиком WoE-анализа⁴².

Важно отметить, что даже если в конечном итоге потребуется двухлетнее исследование на крысах, проведенная WoE-оценка обеспечит лучшее понимание конкретных факторов и степени канцерогенного риска для человека, чем это может быть достигнуто с помощью только двухлетнего эксперимента на крысах [11].

WoE-подход указан в качестве новой методологии (new approach methodologies, NAMs), которая предлагается Центром оценки и исследования лекарственных средств (Center for Drug Evaluation and Research, CDER) FDA при доклинической оценке канцерогенного потенциала биотехнологических лекарственных препаратов [12]. WoE-анализ проводится с учетом конкретных биологических особенностей и обычно включает фармакологическую оценку известных лекарственных средств и токсикологические исследования конкретных соединений. Тестирование на генотоксичность для биологических препаратов, как правило, не требуется⁴³ и поэтому не включается в WoE-анализ. При наличии достаточной информации WoE-подход позволяет адекватно оценить канцерогенный потенциал и исключить необходимость проведения дополнительных исследований на грызунах независимо от того, являются ли они релевантным видом животных. Если результаты WoE-анализа подтверждают наличие канцерогенного действия (например, для иммунодепрессантов и факторов роста) или, напротив, не указывают на канцерогенный потенциал, исследования канцерогенности на грызунах, скорее всего, не позволят получить дополнительную информацию и не будут рекомендованы. Предварительное знание целевых рисков играет важную роль при разработке стратегии оценки канцерогенности каждого нового биологического вещества, поскольку неспецифическая активность таких молекул, как правило, считается низкой [12].

Если WoE-анализ недостаточен для четкой оценки канцерогенности, в соответствии с ICH

S6(R1) могут быть предложены альтернативные исследования для того, чтобы уменьшить неопределенность или устранить пробелы в данных и более четко информировать о потенциальном риске [11].

Градиацию риска, основанную на воздействии на конкретный иммунный путь, можно проиллюстрировать на примере маркировки биотерапевтических препаратов, которые предназначены для модуляции иммунной системы. Так, J.L. Vahle и соавт. [13] отмечают, что на упаковку оригинального препарата адалимумаб, который представляет собой ингибитор фактора некроза опухоли (tumour necrosis factor, TNF), нанесено выделенное жирным шрифтом предупреждение о риске развития лимфомы и других злокачественных новообразований (по данным при использовании у человека). В то же время в инструкции по медицинскому применению для препарата устекинумаб, который связывается с субъединицами p40 интерлейкинов IL-12 и IL-23, имеется предупреждение о потенциальном риске злокачественных новообразований, а для препарата секукинумаб, который ингибирует IL-17, — предупреждение о повышенном риске злокачественных новообразований отсутствует [13].

Недостатки WoE-подхода и пути их устранения

Одним из недостатков применения WoE-метода в системе здравоохранения, по мнению некоторых авторов, является субъективизм в определении критериев (факторов) для оценки и при присвоении им определенной степени весовости [14]. Указывается также на необходимость достижения определенного консенсуса для выделения ограниченной группы ключевых факторов для успешного применения WoE-анализа [3].

Необходимо подчеркнуть, что основные ключевые факторы для проведения WoE-оценки безопасности лекарственных препаратов закреплены в нормативных документах, над созданием которых в течение нескольких лет работали специалисты Рабочих групп по внедрению (Implementation Working Group, IWG) в сотрудничестве с экспертами регуляторных органов и представителями промышленности. Более того, учитывая потенциальную возможность получения противоречивых выводов в ходе

⁴² Swissmedic offers Scientific Advice for Weight-of-Evidence Approach described in the Addendum of ICH Guideline S1B(R1). <https://www.swissmedic.ch/swissmedic/en/home/news/mitteilungen/sm-bietet-scientific-advice-fuer-weight-of-evidence-approach.html>

⁴³ ICH S6(R1) Preclinical Safety Evaluation of Biotechnology-Derived Pharmaceuticals. CPMP/ICH/302/95. EMA; 2011.

Решение Совета Евразийской экономической комиссии от 03.11.2016 № 89 «Об утверждении Правил проведения исследований биологических лекарственных средств Евразийского экономического союза».

проспективного исследования, после доработки руководства S1B(R1) было рекомендовано провести тщательный мониторинг внедрения WoE-подхода для выявления любых несоответствий и в дальнейшем обсудить возможности их устранения⁴⁴.

Документирование WoE-анализа для регуляторных органов

При подготовке регистрационного досье разработчикам рекомендуется систематизировать информацию о проведенном WoE-анализе логическим образом для предоставления регуляторным органам [12]:

- резюме;
- материалы и методы;
- обоснование ключевых факторов, включенных в WoE-анализ;
- описание полученных результатов оценки риска;
- комплексная оценка рисков (выводы).

В статье [12] также подчеркивается, что в некоторых случаях может быть целесообразно в приложениях предоставлять подробную информацию по любому аспекту оценки WoE, включая резюме доклинических исследований, табличные данные, графические данные из баз данных или другую информацию.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

WoE-анализ, основанный на оценке весомости доказательств, — это системный подход, который объединяет качество, надежность, акту-

альность и согласованность данных для усиления доказательной базы при оценке риска. При проведении WoE-анализа используют информацию из нескольких независимых источников, которая должна быть адекватна, структурирована и надежна, а сам анализ требует научных суждений.

Международные нормативные руководства по доклиническим исследованиям лекарственных средств рекомендуют использовать WoE-анализ при оценке риска и решении вопроса о необходимости проведения дополнительных исследований. В связи с этим использование WoE-анализа для оценки влияния потенциальных факторов риска имеет важное значение для планирования и интерпретации результатов релевантных доклинических исследований и проведения экспертизы безопасности лекарственных средств. Разработчикам лекарственных препаратов рекомендуется систематизировать информацию о проведенном WoE-анализе логическим образом для предоставления регуляторным органам.

Рассмотренные ключевые факторы и алгоритмы оценки риска могут быть внедрены организаторами и исполнителями доклинических исследований, а также использованы при проведении экспертизы результатов доклинических исследований безопасности лекарственных средств. Представленные подходы, кроме того, могут быть использованы для обоснования целесообразности выделения дополнительных факторов риска, которые не описаны в международных нормативных документах.

Литература / References

1. Meek ME, Boobis A, Cote I, Dellarco V, Fotakis G, Munn S, et al. New developments in the evolution and application of the WHO/IPCS framework on mode of action/species concordance analysis. *J Appl Toxicol*. 2014;34(1):1–18. <https://doi.org/10.1111/j.1539-6924.2005.00699.x>
2. Linkov I, Loney D, Cormier S, Satterstrom FK, Bridges T. Weight-of-evidence evaluation in environmental assessment: review of qualitative and quantitative approaches. *Sci Total Environ*. 2009;407(19):5199–205. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2009.05.004>
3. Weed DL. Weight of evidence: a review of concept and methods. *Risk Anal*. 2005;25(6):1545–57. <https://doi.org/10.1111/j.1539-6924.2005.00699.x>
4. Martin P, Bladier C, Meek B, Bruyere O, Feinblatt E, Touvier M, et al. Weight of evidence for hazard identification: a critical review of the literature. *Environ Health Perspect*. 2018;126(7):076001. <https://doi.org/10.1289/EHP3067>
5. Dekant W, Bridges J. A quantitative weight of evidence methodology for the assessment of reproductive and developmental toxicity and its application for classification and labeling of chemicals. *Regul Toxicol Pharmacol*. 2016;82:173–85. <https://doi.org/10.1016/j.yrtph.2016.09.009>
6. Ågerstrand M, Beronius A. Weight of evidence evaluation and systematic review in EU chemical risk assessment: foundation is laid but guidance is needed. *Environ Int*. 2016;92–93:590–6. <https://doi.org/10.1016/j.envint.2015.10.008>
7. Dekant W, Bridges J. Assessment of reproductive and developmental effects of DINP, DnHP and DCHP using quantitative weight of evidence. *Regul*

⁴⁴ S1B(R1) Final Concept Paper S1B(R1) Testing for Carcinogenicity of Pharmaceuticals. <https://www.ich.org/page/safety-guidelines>

- Toxicol Pharmacol.* 2016;81:397–406.
<https://doi.org/10.1016/j.yrtph.2016.09.032>
8. Енгальчева ГН, Сюбаев РД. Разработка педиатрических препаратов: ключевые факторы риска и программа доклинических исследований. *Ведомости Научного центра экспертизы средств медицинского применения. Регуляторные исследования и экспертиза лекарственных средств.* 2023;13(1):14–26. Engalycheva G.N., Syubaev R.D. Development of paediatric medicines: key risk factors and non-clinical research programmes. *Bulletin of the Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products. Regulatory Research and Medicine Evaluation.* 2023;13(1):14–26 (In Russ.).
<https://doi.org/10.30895/1991-2919-2023-500>
 9. Hoberman AM, Maki K, Mikashima F, Naota M, Wange RL, Lansita JA, Weis SL. Alternatives to monkey reproductive toxicology testing for biotherapeutics. *Int J Toxicol.* 2023;42(6):467–79.
<https://doi.org/10.1177/10915818231200859>
 10. Bourcier T, McGovern T, Cavaliero T, Ebere G, Nishikawa A, Nishimura J, et al. ICH S1 prospective evaluation study: weight of evidence approach to predict outcome and value of 2-year rat carcinogenicity studies. A report from the Regulatory Authorities Subgroup. *Front Toxicol.* 2024;6:1353783.
<https://doi.org/10.3389/ftox.2024.1353783>
 11. Bassan A, Steigerwalt R, Keller D, Beilke L, Bradley PM, Bringezu F, et al. Developing a pragmatic consensus procedure supporting the ICH S1B(R1) weight of evidence carcinogenicity assessment. *Front Toxicol.* 2024;6:1370045.
<https://doi.org/10.3389/ftox.2024.1370045>
 12. Avila AM, Bebenek I, Bonzo JA, Bourcier T, Davis Bruno KL, Carlson DB, et al. An FDA/CDER perspective on nonclinical testing strategies: classical toxicology approaches and new approach methodologies (NAMs). *Regul Toxicol Pharmacol.* 2020;114:104662.
<https://doi.org/10.1016/j.yrtph.2020.104662>
 13. Vahle JL, Dybowski J, Graziano M, Hisada S, Lebron J, Nolte T, et al. ICH S1 prospective evaluation study and weight of evidence assessments: commentary from industry representatives. *Front Toxicol.* 2024;6:1377990.
<https://doi.org/10.3389/ftox.2024.1377990>
 14. Rosen EM, Ritchey ME, Girman CJ. Can weight of evidence, quantitative bias, and bounding methods evaluate robustness of real-world evidence for regulator and health technology assessment decisions on medical interventions? *Clin Ther.* 2023;45(12):1266–76.
<https://doi.org/10.1016/j.clinthera.2023.09.010>

Дополнительная информация. Рисунки 2–5 размещены на сайте журнала «Безопасность и риск фармакотерапии».

<https://doi.org/10.30895/2312-7821-2024-12-4-463-476-fig2>
<https://doi.org/10.30895/2312-7821-2024-12-4-463-476-fig3>

Вклад авторов. Все авторы подтверждают соответствие своего авторства критериям ICMJE. Вклад распределен следующим образом: Г.Н. Енгальчева — концепция работы, анализ и систематизация данных литературы, написание текста рукописи; Р.Д. Сюбаев — критический пересмотр содержания, переработка, редактирование и утверждение окончательного варианта рукописи для публикации.

Additional information. Figures 2–5 are posted on the website of *Safety and Risk of Pharmacotherapy*.

<https://doi.org/10.30895/2312-7821-2024-12-4-463-476-fig4>
<https://doi.org/10.30895/2312-7821-2024-12-4-463-476-fig5>

Authors' contributions. All the authors confirm that they meet the ICMJE criteria for authorship. The most significant contributions were as follows. Galina N. Engalycheva conceptualised the study, analysed and systematised literature data, and drafted the manuscript. Rashid D. Syubaev critically revised the content, edited the manuscript, and approved the final version for publication.

ОБ АВТОРАХ / AUTHORS

Енгальчева Галина Нинелевна, канд. биол. наук
 ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5121-0858>

Сюбаев Рашид Даутович, д-р мед. наук
 ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6729-2349>

Поступила 16.08.2024

После доработки 28.10.2024

Принята к публикации 06.12.2024

Galina N. Engalycheva, Cand. Sci. (Biol.)
 ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5121-0858>

Rashid D. Syubaev, Dr. Sci. (Med.)
 ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6729-2349>

Received 16 August 2024

Revised 28 October 2024

Accepted 6 December 2024

<https://doi.org/10.30895/2312-7821-2024-12-4-477-477>



Исправление к статье | Erratum

Исправление к статье Вельц Н.Ю. и соавт. «Представление документов о системе фармаконадзора в составе регистрационного досье в рамках процедур ЕАЭС: анализ требований и типичных ошибок»

Редакция журнала сообщает, что в статье Вельц Н.Ю., Журавлева Е.О., Кутехова Г.В., Терешкина Н.В. «Представление документов о системе фармаконадзора в составе регистрационного досье в рамках процедур ЕАЭС: анализ требований и типичных ошибок» (*Безопасность и риск фармакотерапии*. 2024;12(3):331–340. <https://doi.org/10.30895/2312-7821-2024-12-3-331-340>) на рис. 1 (стр. 334) допущены незначительные ошибки в номерах разделов регистрационного досье:

- в блоке «Краткая характеристика системы фармаконадзора / Summary of the pharmacovigilance system» следует читать 07002 вместо 07001;
- в блоке «Письменное подтверждение наличия уполномоченного лица по фармаконадзору / Written confirmation by the marketing authorisation holder that there is a qualified person responsible for pharmacovigilance at their disposal in a Member State» следует читать 07003 вместо 07001.

Исправление не влияет на целостность, научную и методическую значимость статьи.
Исправление было внесено в онлайн-версию журнала.

Для цитирования: Исправление к статье Вельц Н.Ю. и соавт. «Представление документов о системе фармаконадзора в составе регистрационного досье в рамках процедур ЕАЭС: анализ требований и типичных ошибок». *Безопасность и риск фармакотерапии*. 2024;12(4):477–477. <https://doi.org/10.30895/2312-7821-2024-12-4-477-477>

Erratum: Velts N.Yu. et al. Submission of Documents on the Pharmacovigilance System as Part of the Registration Dossier within the Framework of the EAEU Procedures: Analysis of Requirements and Typical Errors

The editors of the journal report that *Fig. 1* on p. 334 of the article 'Submission of documents on the pharmacovigilance system as part of the registration dossier within the framework of the EAEU procedures: analysis of requirements and typical errors' by Velts N.Yu., Zhuravleva E.O., Kutekhova G.V., and Tereshkina N.V. (*Safety and Risk of Pharmacotherapy*. 2024;12(3):331–340. <https://doi.org/10.30895/2312-7821-2024-12-3-331-340>) contains minor errors in the numbers of registration dossier sections:

- The block 'Summary of the pharmacovigilance system' should have been numbered 07002 instead of 07001;
- The block 'Written confirmation by the marketing authorisation holder that there is a qualified person responsible for pharmacovigilance at their disposal in a Member State' should have been numbered 07003 instead of 07001.

The correction does not affect the integrity, scientific and methodological significance of the article.
The online version of the journal has been corrected accordingly.

For citation: Erratum: Velts N.Yu. et al. Submission of documents on the pharmacovigilance system as part of the registration dossier within the framework of the EAEU procedures: analysis of requirements and typical errors. *Safety and Risk of Pharmacotherapy*. 2024;12(4):477–477. <https://doi.org/10.30895/2312-7821-2024-12-4-477-477>

Улучшение отчетности медицинских работников о неблагоприятных лекарственных реакциях и ошибках использования лекарств

РЕЗЮМЕ

Эта статья представляет собой переведенное резюме на простом языке Кокрейновского обзора, ранее опубликованного в Кокрейновской базе данных систематических обзоров. Оригинальная публикация: Shalviri G, Mohebbi N, Mirbaha F, Majdzadeh R, Yazdizadeh B, Gholami K, Grobler L, Rose CJ, Chin WY. Improving adverse drug event reporting by healthcare professionals. Cochrane Database Syst Rev. 2024;(10): CD012594. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD012594.pub2>

Ключевые слова: неблагоприятные лекарственные реакции; ошибки использования лекарств; сообщения; отчетность; медицинские работники; Кокрейновский систематический обзор

Improving Healthcare Professionals' Reporting of Adverse Drug Reactions and Medication Errors

ABSTRACT

This article is a Russian translation of a Plain Language Summary (PLS) of a Cochrane Review previously published in the Cochrane Database of Systematic Reviews. Original publication: Shalviri G, Mohebbi N, Mirbaha F, Majdzadeh R, Yazdizadeh B, Gholami K, Grobler L, Rose CJ, Chin WY. Improving adverse drug event reporting by healthcare professionals. Cochrane Database Syst Rev. 2024;(10): CD012594. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD012594.pub2>

Keywords: adverse drug reactions; medication errors; reporting; healthcare professionals; Cochrane Systematic Review

ОСНОВНЫЕ ПОЛОЖЕНИЯ

Медицинские работники обязаны сообщать о неожиданных и повреждающих реакциях на лекарства. Эти реакции или ответы называют «неблагоприятными событиями, связанными с лекарствами», а термин включают и неблагоприятные лекарственные реакции (НЛР), и ошибки использования лекарств (ОИЛ).

Образовательные сессии (разъяснительная работа, очные семинары или по телефону), а также предоставление карточки-напоминания и формы отчета о НЛР могут существенно увеличить число поданных отчетов о НЛР.

Использование стандартизированных форм выписки с дополнительными пунктами по НЛР, которая упрощает сообщение о НЛР, может немного увеличить число представляемых отчетов о НЛР.

В будущих исследованиях следует оценить пользу (увеличение числа сообщений о неблаго-

приятных лекарственных событиях) и вред (увеличение числа ложных сообщений о неблагоприятных лекарственных событиях) вмешательств, направленных на улучшение информирования медицинских работников о неблагоприятных лекарственных событиях.

Необходимо разработать, тщательно изучить и оценить вмешательства, подходящие для использования в странах с низким и средним уровнем дохода.

ЧТО МЫ ХОТЕЛИ ВЫЯСНИТЬ?

В этом Кокрейновском обзоре изучили, эффективны ли вмешательства, направленные на медицинских работников, для улучшения их отчетности о неблагоприятных лекарственных событиях. Неблагоприятные лекарственные события включают неблагоприятные лекарственные реакции (НЛР) и любые ошибки использования лекарств (ОИЛ).

ЧТО МЫ СДЕЛАЛИ?

Мы рассмотрели данные исследований разных типов, чтобы выяснить, могут ли вмешательства, направленные на медицинских работников, увеличить число сообщений (отчетов) о неблагоприятных лекарственных событиях. Мы сравнили общее число сообщений (отчетов) о неблагоприятных событиях, связанных с лекарствами, (включая отчеты как о НЛР, так и о ОИЛ), представленных специалистами здравоохранения. Нас также интересовало число поступивших отчетов о ложных неблагоприятных лекарственных событиях. Помимо общего числа сообщений (отчетов), мы отдельно рассмотрели число отчетов, представленных о неблагоприятных лекарственных событиях, которые были отнесены к категории серьезных, с высокой степенью причинной обусловленности (т.е. с большой вероятностью быть вызванными лекарством), неожиданных (т.е. ранее неизвестных) или связанных с недавно вошедшими в применение лекарственными препаратами (т.е. использовавшимися только в течение последних пяти лет).

ЧТО МЫ ВЫЯСНИЛИ?

В этот обзор вошли 15 исследований (62389 участников), в которых сравнивали эффект различных вмешательств, направленных на медицинских работников с целью увеличения числа отчетов (сообщений) о неблагоприятных событиях, связанных с лекарствами. Все исследования были проведены в странах с высоким уровнем дохода. Ни в одном из исследований не оценивали, увеличивают ли эти вмешательства число сообщений о ложных неблагоприятных лекарственных событиях.

По сравнению с обычной практикой (спонтанные сообщения и некоторое обучение со стороны региональных подразделений, которые мониторят безопасность лекарств), образовательные сессии о том, почему и как сообщать о неблагоприятных событиях, а также напоминания о содержании сессий и предоставление формы отчета о НЛР могут увеличить число сообщений (отчетов) о НЛР, подаваемых медицинскими работниками.

По сравнению с обычной практикой (спонтанные сообщения) использование стандартизированной формы выписки с дополнительными пунктами о НЛР о том, когда произошла неблагоприятная лекарственная реакция и как она развивалась, также может немного увеличить число отчетов о НЛР. Стандартизированная форма, которую тестировали, была основана на системе «Группы, связанные с диагнозами» для регистрации диагнозов пациентов, а также медицинских и хирургических процедур, которые пациенты получали во время госпитализации.

У нас очень мало определенности в эффективности других вмешательств, которые были изучены в ходе исследований, включая:

- рассылка информационных писем или электронных сообщений врачам общей практики и медсестрам;
- вмешательства, включающие множество аспектов, в том числе финансовые и нефинансовые стимулы, штрафы, обучение и карточки-напоминания;
- внедрение государственных норм с финансовыми стимулами;
- включение форм отчетов о НЛР в ежеквартальные бюллетени и блоки по назначению лекарств (рецептурные блоки-комплекты);
- предоставление гиперссылки на форму отчетности в электронных картах пациентов больниц;
- усовершенствование метода отчетности путем реорганизации электронной веб-системы отчетности об ошибках;
- наличие в больнице клинического фармацевта, который активно выявляет неблагоприятные лекарственные события и стимулирует выявление и сообщение о неблагоприятных лекарственных событиях.

НАСКОЛЬКО АКТУАЛЕН ЭТОТ ОБЗОР?

Доказательства в этом обзоре основаны на результатах поисков, проведенных по октябрь 2022 года.

Перевод: Чепцова Татьяна Сергеевна

Редактирование: Зиганшина Лилия Евгеньевна

Координация проекта по переводу на русский язык: Кокрейн Россия – Cochrane Russia на базе Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования (РМАНПО)

По вопросам, связанным с этим переводом, пожалуйста, обращайтесь по адресу: cochraneurussia@gmail.com

Ссылка на полную версию: <https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD012594.pub2/full>

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 2024 г. объективную оценку и рекомендации авторам поступивших в редакцию рукописей дали:

Аляутдина Ольга Сергеевна (Москва)
Асадуллин Азат Раилевич (Уфа)
Батищева Галина Александровна (Воронеж)
Батуашвили Тамара Ариеловна (Москва)
Белоус София Сергеевна (Москва)
Вельц Наталья Юрьевна (Москва)
Верлан Надежда Вадимовна (Иркутск)
Власова Анна Викторовна (Москва)
Волков Владимир Петрович (Тверь)
Волкова Светлана Юрьевна (Тюмень)
Волчкова Елена Васильевна (Москва)
Воробьева Надежда Александровна (Архангельск)
Ганцгорн Елена Владимировна (Ростов-на-Дону)
Грацианская Анна Николаевна (Москва)
Гущин Ярослав Александрович (Ленинградская обл.)
Даниленко Елена Дмитриевна (Бердск)
Демидова Ольга Александровна (Москва)
Демяшкин Григорий Александрович (Москва)
Дудинская Екатерина Наильевна (Москва)
Дурнев Андрей Дмитриевич (Москва)
Дыдыкина Ирина Степановна (Москва)
Егорова Елена Александровна (Симферополь)
Елгина Светлана Ивановна (Кемерово)
Еремина Наталья Вахитовна (Москва)
Жукова Ольга Вячеславовна (Нижний Новгород)
Журавлева Марина Владимировна (Москва)
Зурдинова Аида Аширалиевна (Бишкек, Кыргызская Республика)
Иващенко Дмитрий Владимирович (Москва)
Ивкин Дмитрий Юрьевич (Санкт-Петербург)
Казаков Алексей Владимирович (Москва)
Казаков Руслан Евгеньевич (Москва)
Кардовский Александр Георгиевич (Киров)
Кляритская Ирина Львовна (Симферополь)
Кочетков Алексей Иванович (Москва)
Крышень Кирилл Леонидович (Ленинградская обл.)
Куглер Татьяна Евгеньевна (Донецк)
Кузнецов Максим Робертович (Москва)
Лазарева Наталья Борисовна (Москва)
Левитан Болеслав Наумович (Астрахань)

Логинова Светлана Яковлевна (Сергиев Посад)
Майбородин Игорь Валентинович (Новосибирск)
Макарова Марина Николаевна (Ленинградская обл.)
Малин Дмитрий Иванович (Москва)
Михеева Ирина Викторовна (Москва)
Мовсесянц Арташес Авакович (Москва)
Мубаракшина Ольга Алексеевна (Воронеж)
Остроумова Ольга Дмитриевна (Москва)
Палесский Станислав Геннадьевич (Новосибирск)
Перфилова Валентина Николаевна (Волгоград)
Пономарева Наталья Юрьевна (Москва)
Попов Владимир Сергеевич (Москва)
Потанина Ольга Георгиевна (Москва)
Прудникова Екатерина Валерьевна (Санкт-Петербург)
Рабцевич Евгения Сергеевна (Томск)
Райхельсон Карина Леонидовна (Санкт-Петербург)
Реброва Ольга Юрьевна (Москва)
Рейхерт Людмила Ивановна (Тюмень)
Рождественский Дмитрий Анатольевич (Москва)
Рожинская Людмила Яковлевна (Москва)
Романов Борис Константинович (Москва)
Саверская Елена Николаевна (Москва)
Селезнева Арина Игоревна (Москва)
Слизень Вероника Вячеславовна (Минск, Республика Беларусь)
Соколова Татьяна Михайловна (Новосибирск)
Солдатов Александр Алексеевич (Москва)
Сосин Дмитрий Николаевич (Москва)
Султанова Кира Тимуровна (Ленинградская обл.)
Сычев Дмитрий Алексеевич (Москва)
Трапкова Алла Аркадьевна (Москва)
Филиппова Ольга Всеволодовна (Москва)
Фоминых Стелла Геннадьевна (Омск)
Хорошинина Лидия Павловна (Санкт-Петербург)
Черникова Наталья Константиновна (Сергиев Посад)
Чернявская Ольга Павловна (Москва)
Чурин Алексей Александрович (Томск)
Ших Евгения Валерьевна (Москва)
Шишкина Лариса Николаевна (Новосибирск)
Шубникова Елена Владимировна (Москва)



Услуги ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России

ФГБУ «Научный центр экспертизы средств медицинского применения» Минздрава России осуществляет следующие услуги:

Экспертиза

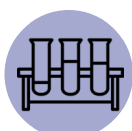


Экспертная помощь

E-mail:
expert_help@expmed.ru



Ввод в ГО



Ввод в гражданский оборот

E-mail:
osmibp@expmed.ru



Штаммы



Государственная коллекция патогенных микроорганизмов

E-mail:
general@expmed.ru



ФСО



Служба фармакопейных стандартных образцов и фармакопейных исследований

E-mail:
fso@expmed.ru



Трансфер



Центр трансфера медицинских технологий

E-mail:
ctmt@expmed.ru



Обучение



Центр образовательных программ

E-mail:
expert_help@expmed.ru



Приглашаем к сотрудничеству всех заинтересованных представителей фармацевтического сообщества



БЕЗОПАСНОСТЬ И РИСК
ФАРМАКОТЕРАПИИ

