

БЕЗОПАСНОСТЬ И РИСК ФАРМАКОТЕРАПИИ

Safety and Risk of Pharmacotherapy

www.risksafety.ru



PATIENT SAFETY

ГЛАВНАЯ ТЕМА

Безопасность пациента: как доклинические данные и пострегистрационный фармаконадзор формируют современный ландшафт фармакотерапии



TOM VOL. 13

№ NO. 3

2025



Дорогие читатели!

Неотъемлемым спутником эффективной терапии является потенциальный риск развития нежелательных реакций. Парадокс фармакотерапии заключается в том, что одно и то же вещество, несущее исцеление, может одновременно представлять угрозу здоровью и жизни пациента. В настоящее время безопасность лекарственного препарата становится столь же важным параметром, как и его эффективность, а их баланс – краеугольным камнем рационального использования лекарственных средств.

Важнейшие данные о безопасности лекарственного средства анализируются на уровне доклинических исследований, где в условиях *in silico* (компьютерное моделирование), *in vitro* (на клеточных культурах) и *in vivo* (на лабораторных животных) закладываются первые представления не только о фармакологической активности,

но и о возможных токсических эффектах. Именно на этом этапе идентифицируются первые признаки органотоксичности, формируется решение о возможности перехода к клиническим исследованиям.

Однако ограниченная выборка участников клинических исследований, особенности отбора и контролируемые условия не позволяют выявить все редкие, отсроченные или возникающие у особых групп пациентов нежелательные явления. Подлинная оценка безопасности происходит лишь после вывода препарата на рынок в условиях реальной клинической практики, где начинается этап пострегистрационного надзора.

Пострегистрационные исследования и анализ спонтанных сообщений становятся главным инструментом для обнаружения ранее неизвестных нежелательных реакций. Анализ таких случаев позволяет понять механизмы развития осложнений лекарственной терапии, идентифицировать факторы риска и разработать стратегии их предотвращения и управления ими.

Данный тематический выпуск нашего журнала призван осветить весь этот непрерывный и взаимосвязанный цикл обеспечения безопасности фармакотерапии. Мы структурировали его таким образом, чтобы читатель мог совершить логический переход от фундаментальных доклинических методов прогнозирования рисков к широкомасштабному анализу нежелательных явлений и, наконец, к точечному, детальному разбору конкретных клинических ситуаций.

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

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

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

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

Заместители главного редактора

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

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

Ответственный секретарь

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Сычев Дмитрий Алексеевич, академик РАН, д-р мед. наук, профессор, 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, издателя и редакции

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

Редакция

Тел.: +7 (499) 190-18-18 (доб. 63-34, 63-45)
e-mail: birf@expmed.ru
<https://www.risksafety.ru>

Шеф-редактор

Федотова Ольга Федоровна
Fedotovaof@expmed.ru
тел.: +7 (495) 121-06-00 (доб. 63-05)

Ответственный редактор

Гойкалова Ольга Юрьевна, канд. биол. наук, доцент

Научные редакторы

Смирнова Юлия Анатольевна, канд. фарм. наук
Березкина Елена Сергеевна, канд. биол. наук

Редактор

Калиничев Сергей Анатольевич, канд. фарм. наук

Редактор перевода

Агафоновичева Тамара Владимировна

Менеджер по развитию

Мжельский Александр Анатольевич

Исполнитель

ООО «НЭИКОН ИСП»: 115114, Москва,
ул. Летниковская, д. 4, стр. 5

Типография

ООО «Издательство «Триада»:
170034, Тверь, пр. Чайковского, д. 9, оф. 514

Тираж

100 экз. Цена свободная

Подписано в печать

24.09.2025

Дата выхода в свет

07.10.2025

Подписной индекс

в каталоге «Пресса России» – 57940,
в каталоге агентства «Урал-Пресс» – 57940

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

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

Журнал входит в Единый государственный перечень научных изданий (ЕГПНИ) – «Белый список» (уровень 2), а также в Перечень рецензируемых научных изданий, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук, на соискание ученой степени доктора наук (категория К1).

Двухлетний импакт-фактор РИНЦ – 0,826.

Журнал индексируется в российских и международных реферативных и индексных базах данных: Scopus, Chemical Abstracts (CAS), Embase, Российский индекс научного цитирования (РИНЦ), RUSMED. Архив включен в базы крупнейших агрегаторов научных ресурсов и библиотек: Российская государственная библиотека, КиберЛенинка, ЭБС ЛАНЬ, DOAJ, WorldCat, Академия Google (Google Scholar), Base, Lens.org и др.

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

Плата за публикацию статьи и рецензирование рукописи не взимается.

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

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

На обложке лицензированное изображение фото-банка ООО «Фотодженика» <https://photogenica.ru/zoom/PHX128265960/>, <https://photogenica.ru/zoom/PHX694927902/>

© Составление, оформление. ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России, 2025

Safety and Risk of Pharmacotherapy

Bezopasnost' i risk farmakoterapii

A peer-reviewed research and practice journal

Founded in 1994

Published quarterly (four issues per year)

Editor-in-Chief

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

Editorial Board

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Deputy Editors-in-Chief

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

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

Executive Secretary

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Founder and publisher

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

Postal address of the founder, publisher and editorial office

8/2 Petrovsky Blvd, Moscow 127051

Editorial office

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

e-mail: birf@expmed.ru

<https://www.risksafety.ru>

Managing Editor

Olga F. Fedotova

Fedotovaof@expmed.ru

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

Executive Editor

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

Science Editors

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

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

Editor

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

Translation Editor

Tamara V. Agafonycheva

Development Manager

Alexander A. Mzhelsky

Contract publisher

NEICON ISP LLC:

4/5 Letnikovskaya St., Moscow 115114

Printing company

Triada Publishing House LLC:

9 Tchaikovsky Ave, office 514, Tver 170034

Print run

100 copies. Free price

Passed for printing

24.09.2025

Date of publication

07.10.2025

Subscription codes

Pressa Rossii catalogue: 57940

Ural-Press agency catalogue: 57940

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

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

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

The journal's two-year RISC impact factor is 0.826.

The journal is indexed in Russian and international abstracting and indexing databases: Scopus, Chemical Abstracts (CAS), Embase, Russian 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 or reviewing a manuscript.

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

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

The cover image is a licensed image from the Photogenica image bank <https://photogenica.ru/zoom/PHX128265960/>, <https://photogenica.ru/zoom/PHX694927902/>

© Compilation, design. Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products, 2025

ГЛАВНАЯ ТЕМА:
БЕЗОПАСНОСТЬ ПАЦИЕНТА:
КАК ДОКЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ
И ПОСТРЕГИСТРАЦИОННЫЙ ФАРМАКОНАДЗОР
ФОРМИРУЮТ СОВРЕМЕННЫЙ ЛАНДШАФТ
ФАРМАКОТЕРАПИИ

Доклинические исследования современных радиофармацевтических лекарственных препаратов: экспертные подходы к оценке результатов
Г.Н. Енгальчева, Р.Д. Сяубаев, А.В. Куликова

Оценка безопасности лекарственных средств в отношении сердечно-сосудистой системы в доклинических исследованиях *in vivo*: обзор
К.Т. Султанова, М.В. Мирошников, А.Ю. Бородина, Е.В. Симонова, Ж.Ю. Устенко, Е.В. Мазукина, К.Л. Крышень, А.А. Матичин, М.Н. Макарова, В.Г. Макаров

Фармакогенетическое тестирование — инструмент для предотвращения гепатотоксических реакций изониазида при терапии туберкулеза легких: клинический случай
Н.М. Краснова, Э.А. Емельянова, А.А. Егорова, Е.С. Прокопьев, А.И. Венгеровский, Д.А. Сычев

Терапевтический потенциал мио-инозитола при недостаточности мужской репродуктивной функции: коррекция параметров сперматогенеза и окислительного стресса (обзор)
С.М. Голахмедова, А.А. Дружинина, О.С. Аляутдина, Е.М. Елисеева, А.А. Чистохина

Безопасность двойной антитромбоцитарной терапии после острого инфаркта миокарда и приверженность пациентов лечению: анализ данных ЕМИАС
С.Б. Фитилев, И.И. Шкробнева, Д.А. Клюев, А.В. Возжаев, А.О. Оваева

Лекарственно-индуцированная аллергия у взрослых в многопрофильном стационаре: оценка распространенности методом глобальных триггеров
В.Р. Коваль, О.И. Бутранова, Т.Г. Константинова, А.К.Ш. Аль-Майяхи

Система фармаконадзора медицинских организаций: региональный опыт репортирования о нежелательных реакциях и новые требования Росздравнадзора
Е.О. Кочкина, Н.В. Верлан, А.А. Коновалова, И.В. Коробейников, Д.Н. Корнилов

Фатальный рhabdomyолиз после модификации дозы розувастатина в рамках терапии острого коронарного синдрома: клинический случай
Т.А. Макарова, К.А. Загородникова, И.А. Макаров, Н.В. Добрынина, Е.Е. Свентицкая, Ю.Н. Лобачева

Циркулирующие микроРНК — перспективные биомаркеры для оценки риска развития антипсихотик-индуцированного метаболического синдрома (обзор): часть 1
Н.А. Шнайдер, Р.Ф. Насырова, Н.А. Пекарец, В.В. Гречкина, М.М. Петрова

MAIN TOPIC:
PATIENT SAFETY: THE WAY PRECLINICAL DATA
AND POST-AUTHORISATION PHARMACOVIGILANCE
SHAPE MODERN PHARMACOTHERAPEUTIC
LANDSCAPE

247 Preclinical Studies of Modern Radiopharmaceuticals: Expert Approaches to Evaluating the Results
G.N. Engalycheva, R.D. Syubaev, A.V. Kulikova

263 Cardiovascular Safety Assessment of Medicines in Preclinical *In vivo* Studies: A Review
K.T. Sultanova, M.V. Miroshnikov, A.Yu. Borodina, E.V. Simonova, Zh.Yu. Ustenko, E.V. Mazukina, K.L. Kryshen, A.A. Matichin, M.N. Makarova, V.G. Makarov

279 Pharmacogenetic Testing as a Tool to Prevent Isoniazid-Induced Hepatotoxicity in Pulmonary Tuberculosis Therapy: A Case Report
N.M. Krasnova, E.A. Emelyanova, A.A. Egorova, E.S. Prokopiev, A.I. Vengerovskii, D.A. Sychev

290 Therapeutic Potential of Myo-Inositol in Male Infertility: Correction of Spermatogenesis Parameters and Oxidative Stress (Review)
S.M. Giulakhmedova, A.A. Druzhinina, O.S. Alyautdina, E.M. Eliseeva, A.A. Chistokhina

300 Safety of Post-Infarction Dual Antiplatelet Therapy and Patient Adherence: EMIAS Data Analysis
S.B. Fitilev, I.I. Shkrubneva, D.A. Klyuev, A.V. Vozzhaev, A.O. Ovaeva

313 Drug Allergy in Adults at a Multidisciplinary Hospital: Prevalence Assessment Using the Global Trigger Tool
V.R. Koval, O.I. Butranova, T.G. Konstantinova, A.Q.S. Al-Mayahi

324 Pharmacovigilance in Medical Organisations: Regional Reporting Experience on Adverse Drug Reactions and New Roszdravnadzor Requirements
E.O. Kochkina, N.V. Verlan, A.A. Konovalova, I.V. Korobeinikov, D.N. Kornilov

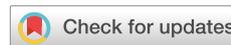
333 Fatal Rhabdomyolysis after Rosuvastatin Dose Modification in Acute Coronary Syndrome: A Case Report
T.A. Makarova, K.A. Zagorodnikova, I.A. Makarov, N.V. Dobrynina, E.E. Sventitskaya, Yu.N. Lobacheva

344 Circulating MicroRNAs Are Promising Biomarkers for Assessing the Risk of Antipsychotic-Induced Metabolic Syndrome (Review): Part 1
N.A. Shnyder, R.F. Nasyrova, N.A. Pekarets, V.V. Grechkina, M.M. Petrova

УДК 615.015:57.084

<https://doi.org/10.30895/2312-7821-2025-13-3-247-262>

Научно-методическая статья | Scientific methodology article



Доклинические исследования современных радиофармацевтических лекарственных препаратов: экспертные подходы к оценке результатов

Г.Н. Енгальчева[✉], Р.Д. Сюбаев, А.В. Куликова

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. Необходимым условием для создания эффективных и безопасных радиофармацевтических лекарственных препаратов (РФЛП) является наличие юридически, организационно и научно обоснованной регуляторной системы их обращения. В связи с отсутствием как национального российского, так и действующего в Евразийском экономическом союзе (ЕАЭС) руководства по доклинической разработке РФЛП были рассмотрены международные подходы к объему доклинических исследований (ДКИ) и экспертному рассмотрению полученных результатов.

ЦЕЛЬ. Актуализация экспертных подходов к оценке результатов ДКИ современных РФЛП на основе анализа научно-методических рекомендаций, регуляторных требований и экспертного опыта в Российской Федерации и за рубежом.

ОБСУЖДЕНИЕ. Практически во всем мире РФЛП рассматриваются как лекарственные средства. Для ввода в обращение оригинального препарата необходима реализация полного цикла разработки, включая оценку специфической активности, токсических свойств, фармакокинетических и фармакодинамических параметров. К ДКИ РФЛП применимы общие принципы доклинической разработки, изложенные в соответствующих руководствах ЕАЭС с обязательным учетом особого свойства таких препаратов – радиоактивности. Специфическими ДКИ таргетных РФЛП являются: определение мишени фармакологического действия; выбор и разработка таргетирующих векторов для доставки радионуклида; выбор хелаторов для присоединения радионуклидов к векторам; выбор радионуклида; оценка специфичности связывания и активности *in vitro*; оценка цитотоксичности; выбор релевантной модели *in vivo* для оценки биораспределения и терапевтической эффективности или визуализации; дозиметрия; токсикологические исследования; подготовка к трансляции в клинические исследования. Общий формат отчета Европейского союза по оценке результатов ДКИ РФЛП в целом соответствует форме экспертного отчета по оценке результатов доклинических (неклинических) исследований ЕАЭС.

ВЫВОДЫ. Подходы к проведению ДКИ РФЛП и экспертной оценке их результатов в ЕАЭС и Европейском союзе имеют принципиальное сходство. Существует возможность формирования базовых регуляторных и экспертных требований и общих рекомендаций по доклинической разработке РФЛП. Наряду с разработкой общих методических рекомендаций целесообразно составление приложений по отдельным группам РФЛП на основе актуальных научных данных и регуляторного опыта в Российской Федерации и за рубежом.

Ключевые слова: ядерная медицина; радиофармацевтические препараты; таргетные радиофармпрепараты; тераностика; доклинические исследования; радиоизотопы; регуляторные требования; экспертная оценка; безопасность лекарственных препаратов

© Г.Н. Енгальчева, Р.Д. Сюбаев, А.В. Куликова, 2025

Для цитирования: Енгальчева Г.Н., Сюбаев Р.Д., Куликова А.В. Доклинические исследования современных радиофармацевтических лекарственных препаратов: экспертные подходы к оценке результатов. *Безопасность и риск фармакотерапии*. 2025;13(3):247–262.

<https://doi.org/10.30895/2312-7821-2025-13-3-247-262>

Финансирование. Работа выполнена в рамках государственного задания ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России № 056-00001-25-00 на проведение прикладных научных исследований (номер государственного учета НИР 124022300127-0).

Потенциальный конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Preclinical Studies of Modern Radiopharmaceuticals: Expert Approaches to Evaluating the Results

Galina N. Engalycheva✉, Rashid D. Syubaev, Anna V. Kulikova

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

✉ Galina N. Engalycheva engalycheva@expmed.ru

ABSTRACT

INTRODUCTION. Development of safe and efficacious radiopharmaceutical medicines (radiopharmaceuticals) requires a legally, organisationally and scientifically sound regulatory system. Due to the lack of current Russian and Eurasian Economic Union (EAEU) guidelines for preclinical development of radiopharmaceuticals, international approaches to the scope of preclinical research and expert review of the obtained results.

AIM. The study aimed to update expert approaches to preclinical studies of modern radiopharmaceuticals by analysing the relevant scientific recommendations, current regulatory requirements, and expertise in Russia and abroad.

DISCUSSION. In general, radiopharmaceuticals are considered as medicinal products in most countries. To introduce an originator product on the market, a full development cycle is required, including assessment of specific activity, toxic properties, pharmacokinetic and pharmacodynamic parameters. General principles of preclinical studies set out in the relevant EAEU guidelines are applicable to research of radiopharmaceuticals, with radioactivity being a special property that requires consideration. Specific preclinical studies of targeted radiopharmaceuticals include: defining pharmacological target; selecting and developing targeting vectors for radionuclide delivery; selecting chelators for coupling radionuclides to vectors; choosing a radionuclide; assessing *in vitro* binding specificity and activity; assessing cytotoxicity; selecting a relevant *in vivo* model for assessing biodistribution and therapeutic efficacy or imaging; dosimetry; toxicological studies; and preparing for translation into clinical trials. General form of the European Union's non-clinical assessment report of preclinical mostly coincides with the EAEU expert report on preclinical (non-clinical) study results.

CONCLUSIONS. The approach to conducting preclinical studies of radiopharmaceuticals and assessing their results is fundamentally similar in the EAEU and the European Union. Basic regulatory and expert requirements can be defined, alongside with the general recommendations for preclinical development of radiopharmaceuticals. Together with common methodological recommendations, it is reasonable to compile appendices for certain radiopharmaceutical groups based on current scientific data and regulatory experience in the Russian Federation and abroad.

Keywords: nuclear medicine; radiopharmaceuticals; targeted radiopharmaceuticals; theranostics; preclinical studies; radioisotopes; regulatory requirements; expert assessment; drug safety

For citation: Engalycheva G.N., Syubaev R.D., Kulikova A.V. Preclinical studies of modern radiopharmaceuticals: Expert approaches to evaluating the results. *Safety and Risk of Pharmacotherapy*. 2025;13(3):247–262.

<https://doi.org/10.30895/2312-7821-2025-13-3-247-262>

Funding. The study was conducted by the Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal as part of the applied research funded under State Assignment No. 056-00001-25-00 (R&D Registry No. 124022300127-0).

Disclosure. The authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Ядерная медицина — раздел медицинской радиологии, связанный с применением при оказании медицинской помощи открытых источников ионизирующих излучений (радионуклидов и радиофармпрепаратов на их основе) в лучевой терапии и в лучевой диагностике¹. Незаменимостью и преимуществами методов ядерной медицины для лечения ряда заболеваний обусловили устойчивое развитие данной отрасли на протяжении нескольких последних десятилетий как неотъемлемой части мировой клинической практики [1].

Достижения в понимании ключевых клеточных сигнальных путей и генетических факторов, влияющих на возникновение злокачественных опухолей, обусловили разработку таргетных препаратов, в том числе радиофармацевтических лекарственных препаратов (РФЛП) нового поколения [2, 3], способных блокировать рост и прогрессирование опухоли путем взаимодействия со специфичными молекулами, вовлеченными в процесс канцерогенеза [4]. Это привело к появлению множества молекул, предназначенных для доставки радиоизотопа к определенной цели на клеточном или молекулярном уровне². Обладая высокой аффинностью к связыванию с определенным типом клеток или тканей в организме, таргетные молекулы-носители позволяют уменьшить требуемую дозу вводимого РФЛП, повысить точность воздействия, эффективность лечения и минимизировать риск облучения здоровых тканей [5]. Перспективным направлением является радиофармацевтическая тераностика, концепция которой заключается в получении диагностического и терапевтического препаратов на основе целевого соединения (транспортной молекулы), меченного изотопами³. Аналитики прогнозируют дальнейший рост мирового рынка РФЛП с 15,31 млрд долларов США в 2023 г. до 25,33 в 2031 г.⁴

Российские разработчики РФЛП указывают на отсутствие в Российской Федерации и Евразийском экономическом союзе (ЕАЭС) специаль-

ных руководств по проведению доклинических исследований (ДКИ) РФЛП, что существенно тормозит развитие данной отрасли [1, 6, 7]. Поскольку ЕАЭС, не находясь в партнерских отношениях со структурами Европейского союза, фактически реализует его подходы к регулированию обращения лекарственных средств [8], представлялось целесообразным рассмотреть подходы Европейского агентства по лекарственным средствам (European Medicines Agency, EMA) к оценке результатов ДКИ современных таргетных РФЛП для определения целесообразности использования зарубежного опыта при проведении экспертизы данного класса лекарственных препаратов в Российской Федерации.

Цель работы — актуализация экспертных подходов к оценке результатов ДКИ современных РФЛП на основе анализа научно-методических рекомендаций, регуляторных требований и экспертного опыта в Российской Федерации и за рубежом.

Поиск информации осуществляли на интернет-сайтах российских и зарубежных регуляторных органов и международных организаций: Европейского агентства по лекарственным средствам (European Medicines Agency, EMA), Управления по контролю за качеством продуктов питания и лекарственных средств (Food and Drug Administration, FDA), Евразийской экономической комиссии (ЕЭК), Международного совета по гармонизации (International Council for Harmonisation, ICH), а также в библиографических базах данных eLIBRARY.RU, PubMed. В анализ включали действующие нормативные документы, руководства, научные публикации, находящиеся в открытом доступе по состоянию на июль 2025 г.

ОСНОВНАЯ ЧАСТЬ

Практически во всем мире РФЛП рассматриваются как лекарственные средства вне зависимости от их применения в качестве диагностического или терапевтического средства [9]. Современный РФЛП состоит из нескольких

¹ Постановление Правительства Российской Федерации от 16.03.2020 № 287 «Об утверждении Федеральной научно-технической программы развития синхротронных и нейтронных исследований и исследовательской инфраструктуры на 2019–2027 годы».

² Guidance for preclinical studies with radiopharmaceuticals. IAEA Radioisotopes and radiopharmaceuticals series No. 8 IAEA/22-01558. IAEA; 2023.

³ Global radiopharmaceuticals market size, share, and trends analysis report — Industry overview and forecast to 2032. <https://www.databridgemarketresearch.com/reports/global-radiopharmaceuticals-market>

⁴ Там же.

компонентов: радионуклид, линкер, бифункциональный хелатор, биологический вектор [10]. Таргетирующие векторы для доставки радионуклида к мишени весьма разнородны: антитела, их фрагменты и производные, пептиды, нуклеиновые кислоты, малые молекулы, наночастицы и др. [5, 11]. Для ввода в обращение оригинального препарата необходима реализация полного цикла разработки, включая оценку специфической активности, токсических свойств, фармакокинетических и фармакодинамических параметров [12].

Нормативные и научно-методические документы по доклиническим исследованиям РФЛП

Российская Федерация

На территории Российской Федерации регулирование обращения РФЛП осуществляется в соответствии с российским законодательством, а также законодательством ЕАЭС. Действие Федерального закона от 12.04.2010 № 61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств» распространяется на обращение РФЛП с учетом особенностей в области обеспечения радиационной безопасности, установленных законодательством Российской Федерации⁵. РФЛП определяются как лекарственные средства, которые содержат в готовой для использования форме один или несколько радионуклидов (радиоактивных изотопов)⁶. Не подлежат государственной регистрации РФЛП, изготовленные непосредственно в медицинских организациях в порядке, установленном уполномоченным федеральным органом исполнительной власти⁷, что не отменяет проведение ДКИ при их разработке.

Документы, регулирующие проведение ДКИ РФЛП в Российской Федерации, были подробно проанализированы ранее [1, 6], сделан вывод о недостаточности национальной нормативной и методической базы. Так, в Руководстве⁸ описаны общие принципы проведения ДКИ лекарственных средств, при этом их специфика для РФЛП не учтена. Российские авторы отмечают, что изучение РФЛП в соответствии с данным

методическим документом приводило к выполнению целого ряда дорогостоящих исследований, избыточных и даже опасных (с точки зрения облучения персонала) [13].

Евразийский экономический союз

В документе «Правила регистрации и экспертизы лекарственных средств для медицинского применения» ЕАЭС (далее – Правила регистрации и экспертизы ЕАЭС)⁹ РФЛП определен как лекарственный препарат, содержащий в готовом для применения составе один или несколько радионуклидов (радиоактивных изотопов) в качестве действующего вещества или в составе действующего вещества. В соответствии с «Соглашением о единых принципах и правилах обращения лекарственных средств в рамках ЕАЭС»¹⁰ регистрации не подлежат РФЛП, изготовленные непосредственно в медицинских организациях в порядке, установленном уполномоченными органами государств – членов ЕАЭС. Данное положение согласуется с нормами Федерального закона от 12.04.2010 № 61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств».

В разделе «Специальные требования к документам регистрационного досье отдельных видов лекарственных препаратов» Правил регистрации и экспертизы ЕАЭС отдельный раздел посвящен РФЛП и прекурсорам. При изложении требований к Модулю 4 регистрационного досье указано, что токсичность РФЛП может быть связана с дозой излучения. В диагностике токсичность – это нежелательное последствие применения РФЛП; в терапии – это желаемое свойство. Подчеркнута важность оценки радиационной дозиметрии, документирования действия излучения на орган (ткань) и необходимость расчета поглощенной дозы излучения с использованием международно признанных единиц измерения. Необходимо отметить, что в рассматриваемом документе использован неудачный перевод, поскольку токсичность, связанная с дозой излучения, является нежелательным действием для всех РФЛП. Возможно, более корректно было бы использовать термин «радиационная цитотоксичность».

⁵ Федеральный закон от 09.01.1996 № 3-ФЗ «О радиационной безопасности населения».

⁶ Федеральный закон от 12.04.2010 № 61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств».

⁷ Приказ Минздрава России от 12.11.2020 № 1218н «Об утверждении Порядка изготовления радиофармацевтических лекарственных препаратов непосредственно в медицинских организациях».

⁸ Миронов АН, ред. Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств. Ч. 1. М.: Гриф и К; 2012.

⁹ Решение Совета ЕЭК от 03.11.2016 № 78 «О Правилах регистрации и экспертизы лекарственных средств для медицинского применения».

¹⁰ Федеральный закон от 31.01.2016 № 5-ФЗ «О ратификации Соглашения о единых принципах и правилах обращения лекарственных средств в рамках Евразийского экономического союза».

Для радиофармацевтических прекурсоров в Модуле 4 регистрационного досье должна быть предоставлена информация о результатах исследования токсичности при однократном и многократном введении в соответствии с Правилами надлежащей лабораторной практики (Good Laboratory Practice, GLP)¹¹; отмечена нецелесообразность изучения мутагенности радионуклидов. Также указано на необходимость представления информации о химической токсичности и распределении «холодного» нуклида (не содержащего радиоактивных веществ)¹². Данное положение не вполне корректно с точки зрения радиохимии, в связи с чем целесообразно рассмотреть внесение в документ корректирующей информации.

В Приложении № 2 (формы заявлений) к Правилам регистрации и экспертизы ЕАЭС указано, что новой регистрации требуют следующие изменения РФЛП: новый лиганд или связывающий механизм препарата при отсутствии значимых различий в эффективности и/или безопасности.

В руководстве по доклиническим исследованиям безопасности¹³ рассмотрены общие принципы проведения ДКИ препаратов для позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ), которые необходимы для проведения поисковых клинических исследований.

В главе 5 «Препараты на основе модифицированных моноклональных антител» Правил проведения исследований биологических лекарственных средств ЕАЭС¹⁴ указано, что принципы, приведенные в данном документе, могут быть применены к иным производным моноклональных антител препаратам, в частности к радиоактивно меченым антителам.

Вышеуказанные нормативные документы не содержат частных рекомендаций об объеме ДКИ, которые необходимы для получения разрешения на проведение клинических исследований и регистрации РФЛП. Таким образом, в настоящее время в Российской Федерации и в ЕАЭС отсутствуют специальные руководства по проведению ДКИ РФЛП.

Зарубежные нормативные и методические документы

Подходы к проведению ДКИ РФЛП в Европейском союзе и США были подробно проанализированы ранее, сделан вывод о необходимости разработки российских национальных руководств по ДКИ РФЛП с учетом требований зарубежных документов [1, 6, 7]. Также целесообразно при создании национального документа обратить внимание на руководство, разработанное Министерством здравоохранения Канады (Health Canada)¹⁵, которое посвящено препаратам списка C, в который входят РФЛП, наборы (киты) и генераторы.

Основные подходы к доклиническим исследованиям РФЛП

Любой РФЛП содержит один или несколько радионуклидов в определенной химической форме и является открытым источником ионизирующего излучения, поэтому определяющим требованием при его разработке и изучении является соблюдение норм и правил радиационной безопасности [13].

РФЛП рассматриваются как лекарственные средства вне зависимости от их применения в качестве диагностического или терапевтического средства [9, 12]. При этом они отличаются от препаратов других групп разнообразием радионуклидов и мишеней и широким спектром применения в клинической практике (от онкологии до неврологии и от диагностики до терапии), что требует различных подходов при разработке [9]. В проекте Руководства ЕМА, касающегося как диагностических, так и терапевтических препаратов¹⁶, описаны доклинические данные, которые необходимо представить в отношении нерадиоактивной части радиофармпрепаратов в контексте заявок на получение разрешений на продажу или проведение клинических испытаний. Согласно Руководству ЕМА¹⁷ оценка диагностических средств (которые определяются как лекарственные средства, используемые

¹¹ Решение Совета ЕЭК от 03.11.2016 № 81 «Об утверждении Правил надлежащей лабораторной практики Евразийского экономического союза в сфере обращения лекарственных средств».

¹² Там же.

¹³ Решение Коллегии ЕЭК от 26.11.2019 № 202 «Об утверждении Руководства по доклиническим исследованиям безопасности в целях проведения клинических исследований и регистрации лекарственных препаратов».

¹⁴ Решение Совета ЕЭК от 03.11.2016 № 89 «Об утверждении Правил проведения исследований биологических лекарственных средств Евразийского экономического союза».

¹⁵ Guidance document. Radiopharmaceuticals, kits and generators: Submission information for Schedule C drugs. Health Canada; 2019.

¹⁶ Guideline on the non-clinical requirements for radiopharmaceuticals. Draft. EMA/CHMP/SWP/686140/2018. EMA; 2018.

¹⁷ Guideline on clinical evaluation of diagnostic agents. CPMP/EWP/1119/98/Rev. 1. EMA; 2010.

для диагностики или мониторинга заболевания), в том числе их фармакологических и токсикологических свойств, регулируется теми же нормативными правилами и принципами, что и для других лекарственных средств, а программы клинической разработки диагностических и терапевтических препаратов отличаются.

В настоящее время все радиофармпрепараты, находящиеся на этапе трансляции в клинические исследования, подлежат токсикологическому тестированию. В связи с этим крайне важно, чтобы ДКИ проводились в соответствии со стандартизированными протоколами, которые позволили бы напрямую сравнивать результаты, полученные в разных лабораториях, и соответствовали действующим нормативным требованиям для последующих клинических исследований¹⁸. При этом, по оценке МАГАТЭ, нормативные документы не всегда успевают за развитием технологий¹⁹.

Соответствие доклинических исследований безопасности РФЛП Правилам надлежащей лабораторной практики

Согласно Правилам регистрации и экспертизы ЕАЭС ДКИ безопасности лекарственных средств проводятся в соответствии с требованиями GLP²⁰, что оценивается при проведении экспертизы результатов исследований²¹. В разделе «Специальные требования к документам регистрационного досье отдельных видов лекарственных препаратов» Приложения № 1 к Правилам регистрации и экспертизы ЕАЭС при описании требований к Модулю 4 регистрационного досье в формате общего технического документа для прекурсоров, используемых для введения радиоактивных меток (раздел 13.2.2), необходимо предоставлять результаты изучения токсичности при однократном и многократном введении, проведенного

в соответствии с правилами GLP. В то же время при описании требований к Модулю 4 для радиофармацевтических препаратов (раздел 13.1.2) отсутствует информация о необходимости следовать правилам GLP.

Международные регуляторные органы (например, ЕМА) признают, что из-за специфических характеристик радиофармпрепаратов может оказаться невозможным проведение всех исследований в соответствии с требованиями GLP²². При этом исследования безопасности нерadioактивной части РФЛП рекомендуется проводить в соответствии с правилами GLP.

В США после предварительных консультаций с FDA предусмотрена возможность проведения токсикологических исследований РФЛП в других контролируемых лабораториях, например в университетских отделениях сравнительной анатомии или ветеринарной медицины [14]. Необходимо отметить, что данный подход не признан европейскими и канадскими регуляторными органами. Так, в руководстве МАГАТЭ²³ указано, что доклинические токсикологические исследования должны проводиться в соответствии с процедурами GLP и в лаборатории, сертифицированной по GLP.

Таким образом, в Европейском союзе, в отличие от США, токсикологические исследования должны проводиться по правилам GLP, и на данный момент нет никакой информации о том, что ситуация может измениться [15]. В Руководстве Министерства здравоохранения Канады²⁴ в разделе, посвященном GLP, также указано, что принципы GLP необходимо соблюдать при проведении ДКИ безопасности РФЛП (в том числе экологической) в целях их регистрации или лицензирования.

Важно отметить, что фармакологические исследования, включая визуализацию и исследования биораспределения, могут проводиться вне правил GLP [15]. В руководстве Министер-

¹⁸ Guidance for preclinical studies with radiopharmaceuticals. IAEA Radioisotopes and radiopharmaceuticals series No. 8 IAEAAL 22-01558. IAEA; 2023.

¹⁹ Zvonova I, Chipiga L. Key elements of radiation safety in a nuclear medicine department – in Russian. <https://www.iaea.org/resources/webinar/key-elements-of-radiation-safety-in-a-nuclear-medicine-department-in-russian>

²⁰ Решение Совета ЕЭК от 03.11.2016 № 81 «Об утверждении Правил надлежащей лабораторной практики Евразийского экономического союза в сфере обращения лекарственных средств».

²¹ Решение Совета ЕЭК от 03.11.2016 № 78 «О Правилах регистрации и экспертизы лекарственных средств для медицинского применения» (Прил. № 13 «Указания по составлению экспертного отчета по оценке результатов доклинических (неклинических) исследований»).

²² Guideline on the non-clinical requirements for radiopharmaceuticals. Draft. EMA/CHMP/SWP/686140/2018. EMA; 2018.

²³ Guidance for preclinical studies with radiopharmaceuticals. IAEA Radioisotopes and radiopharmaceuticals series No. 8 IAEAAL 22-01558. IAEA; 2023.

²⁴ Radiopharmaceuticals, kits and generators: submission information for schedule C drugs. Guidance document. Health Canada; 2019.

ства здравоохранения Канады²⁵, которое посвящено ДКИ РФЛП, также отмечено, что фундаментальные исследования не требуют соблюдения правил GLP.

Мнение международного научного сообщества и гармонизация подходов к доклиническим исследованиям РФЛП

Несмотря на значительное количество зарубежных документов, посвященных ДКИ РФЛП, результаты анализа публикаций свидетельствуют о наличии проблем, препятствующих развитию данной отрасли [16]. Так, при анализе глобального рынка РФЛП²⁶ в качестве сдерживающих факторов его развития наряду с высокими производственными и эксплуатационными затратами указано строгое национальное регулирование, которое усложняет процесс разработки РФЛП. При этом аналитики не ставят под сомнение необходимость строгих правил для поддержания целостности отрасли, обеспечения надежности продукта и укрепления доверия потребителей. Определенной критике подвергаются также регионы с хорошо структурированной нормативно-правовой базой, поскольку она не учитывает особенности и уникальность РФЛП, что существенно усложняет их разработку [17]. Отмечается, что различия в национальных нормативных требованиях, которые зачастую обусловлены политикой государственного регулирования, а не научными данными, могут препятствовать глобальному сотрудничеству, увеличивать расходы и замедлять прогресс в данной области [14].

Для преодоления этих различий профессиональные организации ядерной медицины, регуляторные органы и международные агентства в настоящее время начали выявлять общие черты в нормативных актах для их гармонизации. Так, S.W. Schwarz и соавт. [14] отмечают, что США и Европейский союз, по-видимому, движутся в схожем направлении, уделяя особое внимание и уточняя требования к доклиническим данным по безопасности как для диагностических, так и для терапевтических РФЛП.

Рационального подхода к разработке РФЛП в разных странах можно добиться путем установления согласованных требований к ДКИ

и стандартам производства [14]. В ситуации, когда какая-либо группа РФЛП получает широкое применение и приобретает достаточный опыт, касающийся взаимосвязи между данными доклинической оценки и эффектами у человека, регуляторные органы должны стремиться стандартизировать применяемые методологии неклинической оценки, выпускать специальные руководства по проведению ДКИ для препаратов этой группы и обучать сообщество исследователей, что поможет ускорить разработку и продвижение РФЛП как в клинических, так и в исследовательских целях [9]. Для поддержки инноваций без ущерба для безопасности медицинского применения и внедрения в клиническую практику новых радионуклидов, используемых в тераностике, демонстрирующей огромный потенциал, также необходима адаптация законодательства и вспомогательных руководств к современному уровню знаний [18].

Таким образом, отсутствие гармонизированных руководств по ДКИ РФЛП является общемировой проблемой, в связи с чем при разработке национального руководства по ДКИ необходимо соблюсти баланс между излишней зарегулированностью и гарантией безопасности РФЛП. Этому может способствовать внедрение риск-ориентированного подхода к программе ДКИ, учитывающего высокую вариабельность используемых структур нацеливания современных РФЛП, а также подготовка специальных руководств по проведению ДКИ (по мере накопления данных и стандартизации методов) для отдельных групп препаратов.

Доклинические исследования безопасности таргетных РФЛП и экспертная оценка результатов

Главной целью ДКИ лекарственного средства является прогностическая оценка его безопасности для получения характеристики потенциального риска и условий первого применения нового препарата у человека. На доклиническом этапе оценивают специфическую активность препарата, его токсические свойства, фармакокинетические и фармакодинамические параметры [12].

Единый порядок проведения ДКИ безопасности лекарственных препаратов изложен

²⁵ Там же.

²⁶ Global radiopharmaceuticals market size, share, and trends analysis report – Industry overview and forecast to 2032. <https://www.databridgemarketresearch.com/reports/global-radiopharmaceuticals-market>

в Руководстве ЕАЭС²⁷. Необходимо отметить, что этот подход полностью соответствует позиции зарубежных регуляторных органов, которые в качестве базового документа рассматривают руководство ICH M3R2²⁸, однако рекомендуют обязательно учитывать специфику РФЛП. В связи с отсутствием национальных руководств, посвященных доклинической разработке РФЛП, представляет интерес изучение международных подходов к проведению регистрационных ДКИ и экспертному рассмотрению полученных результатов.

В.В. Nelson и соавт. (2024) в научных рекомендациях по доклинической разработке тераностических РФЛП выделяют следующие этапы [19]:

- определение мишени (основные требования: высокая экспрессия в пораженных тканях и низкая – в здоровых);
- выбор и разработка таргетирующих векторов для доставки радионуклида (антитела, пептиды, нуклеиновые кислоты, малые молекулы, наночастицы и др.);
- выбор хелаторов для присоединения радионуклидов к векторам;
- выбор радионуклида (радионуклиды для визуализации и терапии обладают различными свойствами излучения, их выбирают в соответствии с химическими и физическими свойствами целевого вектора);
- синтез РФЛП;
- автоматизация и контроль качества;
- ДКИ тераностического препарата:
 - оценка специфичности связывания в культуре клеток (рекомендуется использовать несколько клеточных линий, в том числе для отрицательного контроля);
 - изучение активности *in vitro* (с определением полумаксимальной ингибирующей концентрации IC₅₀);
 - оценка цитотоксичности;
 - выбор подходящей модели для исследований *in vivo* для доклинической визуализации и изучения фармакокинетики (необходимо обосновать релевантность экспериментальных животных, способ и объем введения препарата, используемые препараты для анестезии, определить критерии включения и исключения животных из экспериментов и др.);

- при благоприятном биораспределении переходят к комбинированным исследованиям с визуализацией и терапией;
- при получении положительных результатов оценки доклинической визуализации и благоприятного биораспределения переходят к оценке терапевтической активности на животных с опухолями;
- дозиметрия;
- токсикологические исследования;
- подготовка к трансляции в клинические исследования.

После одобрения EMA препаратов Lutathera (¹⁷⁷Lu]Lu-DOTA-TATE), Pluvicto (¹⁷⁷Lu]Lu-PSMA-617) и их дополнительных диагностических средств визуализации Netspot (⁶⁸Ga]Ga-DOTA-TATE) и Locametz (⁶⁸Ga]Ga-PSMA-11) таргетные РФЛП привлекают все большее внимание клиницистов и исследователей из-за их высокой эффективности, особенно у пациентов с рефрактерным и метастатическим раком, которые получают ограниченную пользу от химиотерапии или других методов лечения [20]. Российские специалисты подтверждают целесообразность наличия на рынке ¹⁷⁷Lu-DOTA-TATE с соответствующей диагностической парой [21]. В этой связи представлялось важным проанализировать сведения о результатах ДКИ, представленные в EMA при регистрации таргетных препаратов (в том числе составляющих тераностические пары), и оценить их соответствие требованиям, предъявляемым при регистрации РФЛП в ЕАЭС. РФЛП могут быть отнесены к оригинальным, воспроизведенным, биоаналогичным ЛП, а также к препаратам с хорошо изученным медицинским применением [22].

В *таблицах 1–4* приведены краткие сведения об основных фармакокинетических и токсикологических показателях препарата SomaKit TOC (который был рассмотрен как препарат с хорошо изученным медицинским применением) и трех оригинальных препаратов: Lutetium (¹⁷⁷Lu) oxodotreotide (терапевтический), Gozetotide (PSMA-11) (для получения диагностического препарата ⁶⁸Ga-PSMA-11) и ¹⁷⁷Lu vipivotide tetraxetan (терапевтический). Два последних препарата представляют тераностическую пару.

Правовой основой для рассмотрения всех РФЛП являлась Директива 2001/83/ЕС Евро-

²⁷ Решение Коллегии ЕЭК от 26.11.2019 № 202 «Об утверждении Руководства по доклиническим исследованиям безопасности в целях проведения клинических исследований и регистрации лекарственных препаратов».

²⁸ ICH Topic M3 (R2) Non-clinical safety studies for the conduct of human clinical trials and marketing authorization for pharmaceuticals. CPMP/ICH/286/95. EMA; 2008.

пейского парламента²⁹, которая определяет обращение лекарственных средств в государствах – членах Европейского союза и содержит стандарты подтверждения безопасности и эффективности, а также необходимости доказательства положительного баланса пользы и рисков при применении лекарственного препарата.

Препарат SomaKit TOC (международное непатентованное название edotreotide) был рассмотрен как препарат с хорошо изученным

медицинским применением (well-established medicinal use), поскольку заявитель продемонстрировал, что эдотреотид широко применяется в медицинских целях в течение как минимум 10 лет, обладает признанной эффективностью и приемлемым уровнем безопасности, прошло не менее 10 лет с момента его первого систематического и документально подтвержденного применения в качестве лекарственного средства в Европейском союзе, и он широко использовался в течение 10-летнего периода в Европе.

Таблица 1. Характеристика препарата SomaKit TOC

Table 1. Characteristics of SomaKit TOC

Характеристика <i>Characteristics</i>	Описание <i>Description</i>
Торговое наименование	SomaKit TOC
Международное непатентованное наименование	Edotreotide (эдотреотид) – это «холодный» химический прекурсор, предназначенный для радиоактивной маркировки радионуклидом ⁶⁸ Ga с целью получения клинически значимого активного вещества [⁶⁸ Ga] edotreotide, используемого в качестве диагностического радиофармпрепарата для позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ)
Правовой основой для заявления является статья 10(а) Директивы 2001/83/ЕС, касающаяся заявлений для препаратов с хорошо изученным медицинским применением, подтвержденным научной литературой. Представленная заявка состоит из административной информации, полных данных о качестве, доклинических и клинических данных, основанных на информации из научной литературы, заменяющей доклинические и клинические исследования	
Показания к применению	Препарат предназначен для диагностического применения. После радиоактивного меченя раствором хлорида галлия (⁶⁸ Ga) активное вещество представляет собой пептид, состоящий из 8 аминокислот и ковалентно связанного хелатирующего агента (DOTA). Полученный раствор эдотреотида галлия (⁶⁸ Ga) показан для ПЭТ определения избыточной экспрессии рецепторов соматостатина у взрослых пациентов с дифференцированными гастроэнтеропанкреатическими нейроэндокринными опухолями (gastroenteropancreatic neuroendocrine tumours, GEP-NET), для локализации первичных опухолей и их метастазов
Доклинические (неклинические) аспекты	
Фармакокинетика	Представлены данные литературы о биораспределении эдотреотида у здоровых грызунов и на моделях опухолей с использованием как терапевтических, так и диагностических радионуклидов
Фармакологические исследования	Первичная фармакодинамика: представлены данные литературы – связывание <i>in vitro</i> и <i>in vivo</i> с тканями мишеней. Вторичная фармакодинамика: исследования не проводились. Фармакологическая безопасность: сведения не представлены. Фармакодинамические взаимодействия: сведения не представлены
Токсикологические исследования	Расширенное исследование токсичности при однократном внутривенном введении: данные литературы. Немеченый эдотреотид у здоровых крыс (2 мг/кг, максимально переносимая доза, эквивалентная 500 терапевтическим дозам); меченый эдотреотид у крыс с опухолью (0,010–0,014 мг/кг). Исследования токсичности при повторном введении эдотреотида не представлены. Генотоксичность: сведения не представлены. Канцерогенность: сведения не представлены. Репродуктивная токсичность: сведения не представлены. Токсикокинетические исследования: не проводились. Местная переносимость: данные литературы об исследовании ⁶⁸ Ga-эдотреотида на кроликах. Прочие исследования токсичности: данные литературы о доклинических исследованиях аналогичных прекурсоров и препаратов. Представлено обоснование безопасности нового вспомогательного вещества 1,10-phenanthroline Экотоксичность / риск для окружающей среды: представлены расчеты по данным литературы для ⁶⁸ Ga-эдотреотида

Таблица составлена авторами по данным³⁰. Перевод опубликован на сайте журнала / The table is adapted by the authors from³⁰. See the English version at the journal website. <https://doi.org/10.30895/2312-7821-2025-13-3-247-262-tabl>

²⁹ Directive 2001/83/EC of the European Parliament and of the Council of 6 November 2001 on the Community code relating to medicinal products for human use.

³⁰ SomaKit TOC. International non-proprietary name: edotreotide. Assessment report. EMA/734748/2016. EMA; 2016. https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/somakit-toc-epar-public-assessment-report_en.pdf

Таблица 2. Характеристика препарата LUTATHERA

Table 2. Characteristics of LUTATHERA

Характеристика <i>Characteristics</i>	Описание <i>Description</i>
Торговое наименование	LUTATHERA
Международное непатентованное наименование	Lutetium (¹⁷⁷ Lu) oxodotreotide
Заявитель просил рассматривать радиофармацевтическое вещество Lutetium (¹⁷⁷ Lu) oxodotreotide в качестве нового активного вещества, поскольку оно является компонентом, ранее не разрешенным к применению в качестве лекарственного средства в Европейском союзе, а механизм соединения лиганда и радионуклида ранее не был одобрен в Европейском союзе	
Показания к применению	Лечение неоперабельных или метастатических прогрессирующих хорошо дифференцированных (G1 и G2) гастроэнтеропанкреатических нейроэндокринных опухолей с положительной реакцией на соматостатиновые рецепторы (GEP-NETs) у взрослых пациентов
Доклинические (неклинические) аспекты	
Фармакокинетика	Фармакокинетические свойства октреотида были изучены в доклинических исследованиях на мышах и обезьянах <i>supeolagus</i> после однократного внутривенного введения. ¹⁷⁷ Lu-oxodotreotide: биораспределение у интактных крыс и крыс с опухолями; выведение. ¹⁷⁵ Lu-oxodotreotide: связывание с белками плазмы, метаболизм. Анализ данных по биораспределению ¹⁷⁷ Lu-DOTA пептидов и свободного ¹⁷⁷ Lu
Фармакологические исследования	Первичная фармакодинамика: данные литературы и результаты собственных исследований <i>in vitro</i> и <i>in vivo</i> (на модели опухоли у крыс в дозах от 4 до 20 мКи/кг, 3 дозы с интервалом 30 сут) Вторичная фармакодинамика: сведения заявителем не представлены, эксперт ЕМА отмечает, что, учитывая известные мишени биологической активности аналогов соматостатина, проведение дополнительных исследований ¹⁷⁷ Lu-oxodotreotide не требуется. Фармакологическая безопасность (GLP): изучено влияние «холодного» препарата ¹⁷⁵ Lu-oxodotreotide после однократного внутривенного введения на ток hERG-каналов, артериальное давление, электрокардиограмму, частоту сердечных сокращений, температуру тела у собак, на дыхание у наркотизированных крыс. Фармакодинамические взаимодействия: сведения не представлены
Токсикологические исследования	Токсичность при однократном внутривенном введении «холодного» препарата ¹⁷⁵ Lu-oxodotreotide крысам (до 20455 мкг/кг, максимально переносимая доза) и собакам (до 10000 мкг/кг, максимально переносимая доза). Токсичность при повторном внутривенном введении с исследованием токсикокинетики (GLP) «холодного» препарата ¹⁷⁵ Lu-oxodotreotide каждые 2 нед.: крысам (до 20000 мкг/кг, в течение 42 сут, NOEL 1250 мкг/кг, соответствует 40 терапевтическим дозам) и собакам (до 3200 мкг/кг, в течение 43 сут). Генотоксичность (GLP) ¹⁷⁵ Lu-oxodotreotide (тест Эймса, генные мутации в тесте мышинной лимфомы). Канцерогенность: сведения не представлены. Репродуктивная токсичность: сведения не представлены. Токсикокинетические исследования: проведены с использованием ¹⁷⁵ Lu-oxodotreotide (при изучении общетоксического действия). Местная переносимость: сведения не представлены, при обсуждении результатов доклинических исследований не указано на наличие эффектов в месте введения препарата. Прочие исследования токсичности: сведения не представлены. Экотоксичность / риск для окружающей среды: представлены результаты собственных исследований

Таблица составлена авторами по данным³¹. Перевод опубликован на сайте журнала / The table is adapted by the authors from³¹. See the English version at the journal website. <https://doi.org/10.30895/2312-7821-2025-13-3-247-262-tabl>

Для препарата SomaKit ТОС заявителем были предоставлены данные литературы об изучении фармакокинетики (биораспределения), первичной фармакодинамики, расширенном исследовании токсичности при однократном введении немеченого эдотреотида у интактных крыс и радиоактивного у крыс с опухолями, о риске для окружающей среды ⁶⁸Ga-эдотреотида, а так-

же обоснование безопасности нового вспомогательного вещества 1,10-phenanthroline.

Заявитель просил ЕМА рассматривать радиофармацевтическое вещество Lutetium (¹⁷⁷Lu) oxodotreotide в качестве нового активного вещества, поскольку оно является компонентом, ранее не разрешенным к применению в качестве лекарственного средства в Европейском союзе,

³¹ LUTATHERA. International non-proprietary name: lutetium (177lu) oxodotreotide. Assessment report. EMA/506460/2017. EMA; 2017. https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/lutathera-epar-public-assessment-report_en.pdf

Таблица 3. Характеристика препарата Locametz

Table 3. Characteristics of Locametz

Характеристика <i>Characteristics</i>	Описание <i>Description</i>
Торговое наименование	Locametz
Международное непатентованное наименование	Gozetotide (Гозетотид) Gozetotide (PSMA-11) – это «холодный» химический прекурсор, предназначенный для радиоактивной маркировки радионуклидом ^{68}Ga с целью получения клинически значимого активного вещества [^{68}Ga] гозетотид, используемого в качестве диагностического радиофармпрепарата для позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ)
Заявитель просил рассматривать активное вещество [^{68}Ga] гозетотид в качестве нового активного вещества, поскольку заявитель утверждает, что оно не входит в состав лекарственного средства, ранее разрешенного в Европейском союзе	
Показания к применению	Одобрением показанием к применению препарата Locametz после радиомаркировки ^{68}Ga является выявление очагов, позитивных на простат-специфический мембранный антиген (PSMA), с помощью ПЭТ у взрослых с раком предстательной железы в оговоренных клинических условиях
Доклинические (неклинические) аспекты	
Фармакокинетика	Изучены фармакокинетические свойства (всасывание, распределение, метаболизм, выведение) и фармакокинетические взаимодействия PSMA-11
Фармакологические исследования	Первичная фармакодинамика: данные литературы и результаты собственных исследований. Вторичная фармакодинамика: результаты собственных исследований связывания с 87 мишенями (рецепторы, ионные каналы, ферменты и транспортеры). Фармакологическая безопасность: изучено влияние PSMA-11 на ток hERG-каналов. Исследования влияния на центральную нервную, сердечно-сосудистую и дыхательную системы <i>in vivo</i> проведены на крысах (до 0,75 мг/кг, внутривенно) и карликовых свиньях (до 0,29 мг/кг, внутривенно). Фармакодинамические взаимодействия: исследования не проводили, поскольку известна высокая специфичность и селективность гозетотида галлия к PSMA
Токсикологические исследования	Расширенное исследование токсичности при однократном внутривенном введении (GLP) немеченого PSMA-11 крысам в дозах 0,67 и 1,33 мг/кг. Исследования токсичности при повторном введении ^{68}Ga -PSMA-11 или прекурсора PSMA-11 не проводили. Генотоксичность: исследования не проводили. Канцерогенность: исследования ^{68}Ga -PSMA-11 и прекурсора PSMA-11 не проводили. Репродуктивная токсичность: исследования ^{68}Ga -PSMA-11 и прекурсора PSMA-11 не проводили. Токсикокинетические исследования: проведены с использованием PSMA-11. Местная переносимость: оценена при проведении расширенного исследования токсичности при однократном введении. Прочие исследования токсичности: SAR-анализ (structure–activity relationship) мутагенности PSMA-11 <i>in silico</i> . Экотоксичность / риск для окружающей среды: представлены результаты собственных исследований

Таблица составлена авторами по данным³². Перевод опубликован на сайте журнала / The table is adapted by the authors from³². See the English version at the journal website. <https://doi.org/10.30895/2312-7821-2025-13-3-247-262-tabl>

а механизм соединения лиганда и радионуклида ранее не был одобрен в Европейском союзе. Активные вещества [^{68}Ga] gozetotide и Lutetium (^{177}Lu) vipivotide tetraxetan были рассмотрены ЕМА в качестве новых активных веществ, поскольку заявители утверждали, что они не входят в состав лекарственных препаратов, ранее разрешенных в Европейском союзе.

Заявители представили ЕМА сведения о расширенном изучении токсичности при однократном введении как диагностического, так и терапевтических лекарственных средств. Были использованы «холодные» препараты, изучены прекурсоры. Токсичность при повторном введении изучена только для терапевтических

препаратов, содержащих стабильные изотопы. Местную переносимость диагностического и терапевтических препаратов оценивали при изучении общетоксического действия, что полностью соответствует рекомендациям руководства ICH M3R2. Заявители предоставили в регуляторный орган сведения о результатах токсико-кинетических исследований, проведенных при изучении общетоксического действия. Исследования генотоксичности (с использованием 1–2 тестов) были проведены как для диагностического, так и для терапевтических препаратов. Поскольку изучение канцерогенности и репродуктивной токсичности нецелесообразно для препаратов данной фармакотерапевтической группы, эти

³² Locametz. International non-proprietary name: gozetotide. Assessment report. EMA/CHMP/954737/2022. EMA; 2022. https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/locametz-epar-public-assessment-report_en.pdf

Таблица 4. Характеристика препарата Pluvicto

Table 4. Characteristics of Pluvicto

Характеристика <i>Characteristics</i>	Описание <i>Description</i>
Торговое наименование	Pluvicto
Международное непатентованное наименование	Lutetium (¹⁷⁷ Lu) vipivotide tetraxetan
Заявитель просил рассматривать активное вещество Lutetium (¹⁷⁷ Lu) vipivotide tetraxetan в качестве нового активного вещества, поскольку заявитель утверждает, что оно не входит в состав лекарственного средства, ранее разрешенного в Европейском союзе	
Показания к применению	Pluvicto показан для лечения взрослых пациентов с положительным по отношению к простат-специфическому мембранному антигену (PSMA) метастатическим кастрационно-резистентным раком предстательной железы (mCRPC), которые получали ингибиторы андрогенных рецепторов (AR) и химиотерапию на основе таксана
Доклинические (неклинические) аспекты	
Фармакокинетика	Изучены фармакокинетические свойства (всасывание, распределение, метаболизм, выведение), биораспределение и фармакокинетическое взаимодействие «холодного» препарата ¹⁷⁵ Lu-PSMA-617 и прекурсора PSMA-617, Связывание активного препарата ¹⁷⁷ Lu-PSMA-617 с клетками опухоли у мышей
Фармакологические исследования	Первичная фармакодинамика: результаты собственных исследований <i>in vitro</i> и <i>in vivo</i> . Вторичная фармакодинамика: результаты собственных исследований связывания ¹⁷⁵ Lu-PSMA-617 с 87 мишенями (рецепторы, ионные каналы, ферменты и транспортеры). Фармакологическая безопасность: изучено влияние «холодного» препарата и прекурсора ¹⁷⁵ Lu-PSMA-617/PSMA-617 на ток hERG-каналов. Исследования <i>in vivo</i> проведены на крысах и карликовых свиньях (влияние на центральную нервную, сердечно-сосудистую и дыхательную системы). Фармакодинамические взаимодействия: исследования не проводили, Lutetium vipivotide tetraxetan связывается с PSMA, который специфически экспрессируется при раке предстательной железы
Токсикологические исследования	Проведены расширенные исследования при однократном внутривенном введении нерадиоактивной смеси «холодного» препарата ¹⁷⁵ Lu-PSMA-617 и прекурсора PSMA-617 крысам (до 4 мг/кг, максимально переносимая доза, эквивалентная 150 терапевтическим дозам) и карликовым свиньям (до 1,8 мг/кг, максимально переносимая доза, эквивалентна 400 терапевтическим дозам). Исследования токсичности при повторном внутривенном введении немеченого PSMA-617 проведены на крысах (4 введения 1 раз/нед. в дозах от 0,04 до 0,4 мг/кг, NOAEL, превышает эквивалентную терапевтическую дозу человека, 275 мкг, в 15 раз). Генотоксичность: изучен немеченый PSMA-617 в тесте Эймса. Канцерогенность: исследования ¹⁷⁷ Lu-PSMA-617, ¹⁷⁵ Lu-PSMA-617 или немеченого прекурсора PSMA-617 не проводили. Репродуктивная токсичность: исследования ¹⁷⁷ Lu-PSMA-617, ¹⁷⁵ Lu-PSMA-617 или немеченого прекурсора PSMA-617 не проводили. Токсикокинетические исследования: проведены на крысах и карликовых свиньях с использованием нерадиоактивного ¹⁷⁵ Lu-PSMA-617 и немаркированного PSMA-617. Местная переносимость: оценена при проведении расширенного исследования токсичности при однократном введении и при изучении токсичности при повторном введении. Экотоксичность / риск для окружающей среды: представлено обоснование нецелесообразности изучения

Таблица составлена авторами по данным³³. Перевод опубликован на сайте журнала / The table is adapted by the authors from³³. See the English version at the journal website. <https://doi.org/10.30895/2312-7821-2025-13-3-247-262-tabl>

исследования не проводили для всех рассмотренных препаратов.³³

В регистрационном досье препарата Lutetium (¹⁷⁷Lu) oxodotreotide представлены результаты исследования экотоксичности / риска для окружающей среды, для препарата Gozetotide (PSMA-11) помимо того проведен SAR-анализ (structure–activity relationship) му-

тагенности. В регистрационное досье оригинального препарата Lutetium (¹⁷⁷Lu) vipivotide tetraxetan включено обоснование нецелесообразности проведения такого исследования.

Анализ экспертных отчетов EMA показал следующее.

1. Форма экспертного отчета по оценке результатов доклинических (неклинических)

³³ Pluvicto. International non-proprietary name: Lutetium (¹⁷⁷Lu) vipivotide tetraxetan. Assessment report. EMA/871459/2022. EMA; 2022. https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/pluvicto-epar-public-assessment-report_en.pdf

исследований ЕАЭС, согласно приложению № 6 Правил регистрации и экспертизы ЕАЭС³⁴, в целом соответствует общему формату отчета европейских экспертов.

2. Объем фармакологических исследований РФЛП в Европейском союзе и ЕАЭС в части оценки фармакодинамики в целом соответствует объему исследований, которые проводят для препаратов, не обладающих радиоактивностью. Отличием является то, что при изучении РФЛП используют препараты, содержащие как целевой радиоактивный, так и стабильный изотоп. Препараты с целевым изотопом используют при экспериментальной оценке первичной фармакодинамики (функциональной пригодности, которая определяет возможность использования препарата с конкретной радиодиагностической или терапевтической целью [1]) и биораспределения. Для изучения вторичной фармакодинамики (нецелевого связывания), фармакологической безопасности (влияния на функцию жизненно важных систем организма, прежде всего сердечно-сосудистой, центральной нервной и дыхательной), процессов поглощения, распределения, метаболизма и выведения в фармакокинетических исследованиях используют «холодные» препараты, содержащие стабильные изотопы. Для оценки токсичности при однократном введении как диагностического, так и терапевтических препаратов были проведены расширенные исследования токсичности.

Необходимо пояснить, что, согласно разъяснениям ЕМА³⁵, расширенное исследование токсичности при однократном введении (термин, используемый в руководстве ICH M3R2 и, соответственно, в решении Коллегии ЕЭК № 202³⁶) проводится для получения гематологических, биохимических и гистопатологических дан-

ных после однократного введения препарата с дополнительной оценкой через две недели для выявления отсроченных токсических эффектов и их обратимости. Информация, полученная в расширенном исследовании, более информативна по сравнению с результатами стандартных исследований токсичности при однократном введении.

Специфической особенностью РФЛП является радиоактивность, которая определяет биологический эффект и одновременно риск нежелательного воздействия на человека (пациента и персонал, проводящий исследования). Поэтому при применении РФЛП необходимо гарантировать радиационную безопасность. В Российской Федерации радиационная безопасность для персонала, населения и окружающей среды считается обеспеченной, если соблюдены принципы нормирования, обоснования, оптимизации и выполнены требования радиационной защиты³⁷, при этом также учитываются рекомендации Международной комиссии по радиологической защите³⁸ и МАГАТЭ³⁹ [13]. Необходимость проведения дозиметрии принципиально отличает доклиническую разработку РФЛП от прочих лекарственных средств.

Ранее был выполнен ретроспективный анализ 6 протоколов клинических исследований РФЛП с целью систематизации запросов экспертной организации [23]. В продолжение этой темы в рамках текущего исследования авторы провели ретроспективный анализ результатов ДКИ безопасности для этих 6 препаратов на основании брошюры исследователя. Требования к оформлению и содержанию брошюры исследователя установлены Правилами надлежащей клинической практики ЕАЭС⁴⁰.

Для двух препаратов представленные результаты позволили судить о возможности

³⁴ Решение Совета ЕЭК от 03.11.2016 № 78 «О Правилах регистрации и экспертизы лекарственных средств для медицинского применения».

³⁵ Questions and answers on the withdrawal of the "Note for guidance on single dose toxicity". EMA/CHMP/SWP/81714/2010. EMA; 2010.

³⁶ Решение Коллегии ЕЭК от 26.11.2019 № 202 «Об утверждении Руководства по доклиническим исследованиям безопасности в целях проведения клинических исследований и регистрации лекарственных препаратов».

³⁷ Федеральный закон от 09.01.1996 № 3-ФЗ «О радиационной безопасности населения».

Федеральный закон от 30.03.1999 № 52-ФЗ «О санитарно-эпидемиологическом благополучии населения».

Санитарные правила и нормативы СанПиН 2.6.1.2523-09 Нормы радиационной безопасности НРБ-99/2009.

Санитарные правила и нормативы СП 2.6.1.2612-10 Основные санитарные правила обеспечения радиационной безопасности (ОСПОРБ 99/2010).

³⁸ Recommendations of the International Commission on Radiological Protection. ICRP Publication 103, Ann. ICRP 37 (2–4). ICRP; 2007a.

Radiation dose to patients from radiopharmaceuticals: A Compendium of current information related to frequently used substances. ICRP Publication 128, Ann. ICRP 44 (25). ICRP; 2015a.

³⁹ Applying radiation safety standards in nuclear medicine. Safety Reports Series No. 40. IAEA; 2005.

⁴⁰ Решение Совета ЕЭК от 03.11.2016 № 79 «Об утверждении Правил надлежащей клинической практики Евразийского экономического союза».

проведения клинического исследования без запроса дополнительной информации о результатах ДКИ. Для остальных препаратов запросы были связаны: 1) с ограниченными патогистологическими данными при изучении общетоксического действия; 2) с несоответствием доз, изученных в эксперименте на животных, терапевтической дозе для человека; 3) с отсутствием сведений об изучении токсичности при повторном введении для оригинального препарата. Во всех случаях было рекомендовано предоставить дополнительное/расширенное обоснование безопасности участников клинического исследования. Еще один запрос был инициирован непредоставлением разработчиком информации (данных литературы) о таргетном лиганде.

В завершении краткого анализа результатов ДКИ оригинальных российских препаратов, которые были рассмотрены в связи с проведением клинических исследований, необходимо отметить следующий важный момент. В соответствии с Соглашением о единых принципах и правилах обращения лекарственных средств в рамках ЕАЭС⁴¹ регистрации не подлежат РФЛП, изготовленные непосредственно в медицинских организациях в порядке, установленном уполномоченными органами государств-членов. Однако если такой препарат планируется использовать в клиническом исследовании (например, в составе тераностической пары), для получения разрешения на его проведение необходимо в брошюре исследователя предоставить информацию о результатах ДКИ также РФЛП, изготовленного в медицинской организации.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

К ДКИ РФЛП применимы общие принципы проведения ДКИ с обязательным учетом особого

свойства таких препаратов – радиоактивности. В Российской Федерации и ЕАЭС в настоящее время отсутствуют специальные руководства по проведению ДКИ РФЛП. Анализ нормативных и методических документов, принятых в ЕАЭС и за рубежом, показал, что, несмотря на расхождения по отдельным вопросам, имеется принципиальное сходство подходов к проведению ДКИ эффективности и безопасности РФЛП и экспертной оценке их результатов.

При проведении экспертизы таргетных РФЛП оценке подлежат данные первичной и вторичной фармакодинамики, фармакологической безопасности, общетоксического действия, результаты изучения токсикокинетики, местной переносимости, экотоксичности. Препараты с целевым изотопом используют при экспериментальной оценке первичной фармакодинамики и биораспределения. При проведении токсикологического эксперимента допустимо использовать «холодные» препараты, также необходимы сведения об исследованиях таргетных лигандов.

Создание единого универсального нормативного документа для всех групп РФЛП, которые могут иметь разный состав радионуклидов, средств доставки, диагностическую и/или терапевтическую направленность, представляется весьма проблематичным и нерациональным. Более целесообразным может стать составление методических рекомендаций по отдельным группам РФЛП на базе актуализации накопленных научных данных по разработке новых препаратов. Учитывая интенсивное развитие медицинских технологий, при создании новых РФЛП может потребоваться использование нестандартных альтернативных подходов и методов ДКИ.

Литература / References

1. Клементьева ОЕ, Смирнова АВ, Кульбачевская НЮ и др. Доклинические исследования радиофармацевтических лекарственных препаратов: анализ зарубежной и отечественной практики нормативного регулирования (обзор). *Регуляторные исследования и экспертиза лекарственных средств*. 2024;14(3):251–64. Klementyeva OE, Smirnova AV, Kulbachevskaya NYu, et al. Non-clinical studies of radiopharmaceuticals: analysis of national and international regulatory practice (Review). *Regulatory Research and Medicine Evaluation*. 2024;14(3):251–64 (In Russ.). <https://doi.org/10.30895/1991-2919-2024-14-3-251-264>
2. Воронцова МС, Кармакова ТА, Панкратов АА, Каприн АД. Современные тенденции развития таргетной радионуклидной терапии. *Медицинская радиология и радиационная безопасность*. 2021;66(6):63–70. Vorontsova MS, Karmakova TA, Pankratov AA, Kaprin AD. Current
3. Зырянов СК, Затолочина КЭ. Перспективы применения радионуклидных лекарственных препаратов при лечении злокачественных новообразований в РФ. *Качественная клиническая практика*. 2018;(2):51–7. Zyryanov SK, Zatolochina KE. Perspective for use of the radionuclide drugs in the treatment of malignant tumors in Russia. *Good Clinical Practice*. 2018;(2):51–7 (In Russ.). <https://doi.org/10.24411/2588-0519-2018-10044>
4. Безбородова ОА, Панкратов АА, Немцова ЕР и др. Противоопухолевые лекарственные препараты: планирование доклинических исследований по оценке эффективности и безопасности. *Ведомости Научного центра экспертизы средств медицинского*

trends in targeted radionuclide therapy development. *Medical Radiology and Radiation Safety*. 2021;66(6):63–70 (In Russ.).

<https://doi.org/10.12737/1024-6177-2021-66-6-63-70>

Ведомости Научного центра экспертизы средств медицинского

Ведомости Научного центра экспертизы средств медицинского

Ведомости Научного центра экспертизы средств медицинского

⁴¹ Федеральный закон от 31.01.2016 № 5-ФЗ «О ратификации Соглашения о единых принципах и правилах обращения лекарственных средств в рамках Евразийского экономического союза».

- применения. 2020;10(2):96–110.
Bezborodova OA, Pankratov AA, Nemtsova ER, et al. Anti-tumour drugs: Planning preclinical efficacy and safety studies. *Bulletin of the Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products*. 2020;10(2):96–110 (In Russ.).
<https://doi.org/10.30895/1991-2919-2020-10-2-96-110>
5. Ковальчук МВ, Деев СМ, Сергунова КА. Таргетная ядерная медицина. Достижения, проблемы и перспективы. *Российские нанотехнологии*. 2023;18(4):436–55.
Kovalchuk MV, Deev SM, Sergunova KA. Targeted nuclear medicine. Achievements, problems and prospects. *Russian Nanotechnologies*. 2023;18(4):436–55 (In Russ.).
<https://doi.org/10.56304/S1992722323040088>
 6. Лунев АС, Петросова КА, Терновская КЭ и др. Анализ действующих норм и правил проведения доклинических исследований радиофармацевтических препаратов. *Регуляторные исследования и экспертиза лекарственных средств*. 2024;14(1):81–90.
Lunev AS, Petrosova KA, Ternovskaya KE, et al. Analysis of current rules and regulations for preclinical studies of radiopharmaceuticals. *Regulatory Research and Medicine Evaluation*. 2024;14(1):81–90 (In Russ.).
<https://doi.org/10.30895/1991-2919-2024-14-1-81-90>
 7. Завалева ЕВ, Завалев ВИ, Андрузская АГ, Зябкин ИВ. Вопросы нормативно-правового регулирования проведения доклинических (неклинических) исследований: достижения, проблемы и перспективы. *Кремлевская медицина. Клинический вестник*. 2024;(3):90–5.
Zavaleva EV, Zavalev VI, Andruszskaya AG, Zybkin IV. Issues of regulatory regulation of preclinical (non-clinical) studies: Achievements, problems and prospects. *Kremlin Medicine Journal*. 2024;(3):90–5 (In Russ.).
<https://doi.org/10.48612/cgma/23m1-3xax-nahf>
 8. Пономарева ДВ. Правовой режим обращения высокотехнологичных лекарственных препаратов: опыт межгосударственных интеграционных объединений. *Lex Genetica*. 2025;4(2):28–46.
Ponomareva D.V. Legal regime for circulation of high-tech medicinal products: Experience of interstate integration associations. *Lex Genetica*. 2025;4(2):28–46 (In Russ.).
<https://doi.org/10.17803/lexgen-2025-4-2-28-46>
 9. Korde A, Mikolajczak R, Kolenc P, et al. Practical considerations for navigating the regulatory landscape of non-clinical studies for clinical translation of radiopharmaceuticals. *EJNMMI Radiopharm Chem*. 2022;7(1):18.
<https://doi.org/10.1186/s41181-022-00168-x>
 10. Философов ДВ, Баймуханова АЕ, Куракина ЕС и др. Радиохимические исследования в области радиофармацевтической ядерной медицины в Лаборатории ядерных проблем ОИЯИ. *Физика элементарных частиц и атомного ядра*. 2023;54(4):377–450.
Filosofov DV, Baimukhanova AE, Kurakina ES, et al. Radiochemistry for radiopharmaceutical nuclear medicine at the Laboratory of nuclear problems of JINR. *Physics of Elementary Particles and Atomic Nuclei*. 2023;54(4):377–450 (In Russ.). EDN: YITIYA
 11. Nelson BJB, Krol V, Bansal A, et al. Aspects and prospects of preclinical theranostic radiopharmaceutical development. *Theranostics*. 2024;14(17):6446–70.
<https://doi.org/10.7150/thno.100339>
 12. Косенко ВВ, Трапкова АА, Калмыков СН. Регулирование обращения радиофармацевтических препаратов. *Ведомости Научного центра экспертизы средств медицинского применения. Регуляторные исследования и экспертиза лекарственных средств*. 2022;12(4):379–88.
Kosenko VV, Trapkova AA, Kalmykov SN. Regulation of radiopharmaceutical products. *Bulletin of the Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products. Regulatory Research and Medicine Evaluation*. 2022;12(4):379–88 (In Russ.).
<https://doi.org/10.30895/1991-2919-2022-12-4-379-388>
 13. Кодина ГЕ, Малышева АО. Основные проблемы обеспечения качества радиофармацевтических лекарственных препаратов. *Ведомости Научного центра экспертизы средств медицинского применения*. 2019;9(4):216–30.
Kodina GE, Malysheva AO. The main issues of quality assurance of radiopharmaceuticals. *Bulletin of the Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products*. 2019;9(4):216–30 (In Russ.).
<https://doi.org/10.30895/1991-2919-2019-9-4-216-230>
 14. Schwarz SW, Decristoforo C, Goodbody AE, et al. Harmonization of United States, European Union and Canadian first-in-human regulatory requirements for radiopharmaceuticals – is this possible? *J Nucl Med*. 2018;jnumed.118.209460.
<https://doi.org/2967/jnumed.118.209460>
 15. Schwarz SW, Decristoforo C. US and EU radiopharmaceutical diagnostic and therapeutic nonclinical study requirements for clinical trials authorizations and marketing authorizations. *EJNMMI Radiopharm Chem*. 2019;4(1):10.
<https://doi.org/10.1186/s41181-019-0059-2>
 16. Perera M, Morris MJ. From concept to regulatory drug approval: Lessons for theranostics. *J Nucl Med*. 2022;63(12):1793–801.
<https://doi.org/10.2967/jnumed.121.263301>
 17. Korde A, Mikolajczak R, Kolenc P, et al. Practical considerations for navigating the regulatory landscape of non-clinical studies for clinical translation of radiopharmaceuticals. *EJNMMI Radiopharm Chem*. 2022;7(1):18.
<https://doi.org/10.1186/s41181-022-00168-x>
 18. Decristoforo C, Neels O, Patt M. Emerging radionuclides in a regulatory framework for medicinal products – How do they Fit? *Front Med (Lausanne)*. 2021;8:678452.
<https://doi.org/10.3389/fmed.2021.678452>
 19. Nelson BJB, Krol V, Bansal A, et al. Aspects and prospects of preclinical theranostic radiopharmaceutical development. *Theranostics*. 2024;14(17):6446–70.
<https://doi.org/10.7150/thno.100339>
 20. Zhang S, Wang X, Gao X, et al. Radiopharmaceuticals and their applications in medicine. *Signal Transduct Target Ther*. 2025;10(1):1.
<https://doi.org/10.1038/s41392-024-02041-6>
 21. Антонюк АВ, Кожухар ЮВ, Иванова ТМ, Синолиц АВ. Обзор и перспективы применения в России препаратов ¹³¹I-МИБГ (Azedra) и ¹⁷⁷Lu-dotatate (Lutathera) и их диагностических пар для визуализации и терапии нейроэндокринных опухолей. В кн.: *Сборник тезисов II Всероссийского конгресса с международным участием «ЯДЕРНАЯ МЕДИЦИНА – 2023»*. СПб: ФГБУ РНЦРХТ им. А.М. Гранова Минздрава России; 2023. С. 19–20.
Antonyuk AV, Kozhukhar YuV, Ivanova TM, Sinolits AV. Review and prospects of use in Russia of ¹³¹I-MIBG (Azedra) and ¹⁷⁷Lu-dotatate (Lutathera) drugs and their diagnostic pairs for visualization and therapy of neuroendocrine tumors. In: *Collection of abstracts of the II All-Russian Congress with international participation "NUCLEAR MEDICINE – 2023"*. St. Petersburg: Granov RRCRST; 2023. P. 19–20 (In Russ.).
 22. Горячев ДВ, Лысикова ИВ, Черная АА, Бешлиева ЕД. Рекомендации по формированию досье при регистрации радиофармацевтических лекарственных препаратов по процедурам ЕАЭС. *Регуляторные исследования и экспертиза лекарственных средств*. 2025;15(4):451–60.
Goryachev DV, Lysikova IV, Chernaya AA, Beshlieva ED. Developing marketing authorisation dossier of a radiopharmaceutical: the EAEU procedure. *Regulatory Research and Medicine Evaluation*. 2025;15(4):451–60 (In Russ.).
<https://doi.org/10.30895/1991-2919-2025-15-4-451-460>
 23. Горячев ДВ, Лысикова ИВ, Черная АА, Кушнир ДД. Планирование клинических исследований радиофармацевтических лекарственных препаратов: анализ международных рекомендаций и экспертного опыта. *Регуляторные исследования и экспертиза лекарственных средств*. 2025;15(1):105–20.
Goryachev DV, Lysikova IV, Chernaya AA, Kushnir DD. Planning a clinical development programme for radiopharmaceuticals: An analysis of international guidelines and expertise. *Regulatory Research and Medicine Evaluation*. 2025;15(1):105–20 (In Russ.).
<https://doi.org/10.30895/1991-2919-2025-15-1-105-120>

Дополнительная информация. Перевод таблиц 1–4 размещен на сайте журнала «Безопасность и риск фармакотерапии».

<https://doi.org/10.30895/2312-7821-2025-13-3-247-262-tabl>

Additional information. Table 1–4 translations are published on the website of *Safety and Risk of Pharmacotherapy*.

<https://doi.org/10.30895/2312-7821-2025-13-3-247-262-tabl>

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 статьи для публикации; *А.В. Куликова* – систематизация данных регуляторных документов.

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. *Anna V. Kulikova* systematised regulations.

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>

Куликова Анна Владимировна

ORCID: <https://orcid.org/0009-0009-3790-6619>

Поступила 30.06.2025

После доработки 22.07.2025

Принята к печати 11.09.2025

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>

Anna V. Kulikova

ORCID: <https://orcid.org/0009-0009-3790-6619>

Received 30 June 2025

Revised 22 July 2025

Accepted 11 September 2025

УДК 615.017:616.12

<https://doi.org/10.30895/2312-7821-2025-475>

Обзор | Review



Оценка безопасности лекарственных средств в отношении сердечно-сосудистой системы в доклинических исследованиях *in vivo*: обзор

К.Т. Султанова, М.В. Мирошников, А.Ю. Бородина, Е.В. Симонова✉, Ж.Ю. Устенко, Е.В. Мазукина, К.Л. Крышень, А.А. Матичин, М.Н. Макарова, В.Г. Макаров

Акционерное общество «Научно-производственное объединение «ДОМ ФАРМАЦИИ»,
ул. Заводская, д. 3, к. 245, Всеволожский район, г.п. Кузьмоловский,
Ленинградская обл., 188663, Российская Федерация

✉ Симонова Елизавета Владимировна simonova.ev@doclinika.ru

РЕЗЮМЕ

ВВЕДЕНИЕ. Оценка безопасности лекарственных средств в отношении сердечно-сосудистой системы с использованием моделей *in vivo* является необходимым этапом доклинических исследований, которая проводится либо в исследованиях фармакологической безопасности, либо в рамках токсикологических исследований. В дизайне исследований фармакологической безопасности в первую очередь подразумевается оценка потенциала исследуемого вещества замедлять реполяризацию желудочков сердца без углубленного изучения возможного структурного повреждения сердца и сосудов. При этом в токсикологических исследованиях, как правило, не оцениваются электрофизиологические параметры. В нормативной документации Евразийского экономического союза и Международного совета по гармонизации (ICH) отсутствуют подробные указания по использованию специфических маркеров нарушений функционирования сердечно-сосудистой системы.

ЦЕЛЬ. Разработка комплексного подхода по оценке кардио- и васкулотоксичности лекарственных препаратов в доклинических исследованиях *in vivo*.

ОБСУЖДЕНИЕ. Для оценки функционального состояния сердечно-сосудистой системы могут быть использованы как мелкие лабораторные животные (грызуны), так и более крупные, такие как кролики, хорьки, собаки, карликовые свиньи и приматы. Токсические эффекты изучаемых лекарственных препаратов в отношении сердца и сосудов у животных могут проявляться в виде изменений в физиологическом, биохимическом или структурном статусах систем или органов, поэтому оценка функционального состояния сердечно-сосудистой системы должна опираться на совокупность инструментальных, лабораторных и гистологических методов. В первую очередь применимы физиологические и лабораторные исследования. Рекомендовано проводить электрокардиографию, измерение частоты сердечных сокращений и артериального давления, а также количественно оценивать маркеры нарушения функций и структурного повреждения клеток. Для более глубокого анализа рекомендуется применять гистологические и иммуногистохимические исследования тканей сердца и сосудов, чтобы оценить изменения на тканевом и клеточном уровнях.

ВЫВОДЫ. Эффективным способом обнаружения нарушений сердечно-сосудистой системы является применение комплексного подхода, который, с одной стороны, позволяет всесторонне оценить возможные токсические проявления лекарственного средства, а с другой – увеличивает трансляционный потенциал данных, получаемых на доклиническом этапе исследований.

Ключевые слова: функциональная активность; кардиотоксичность; электрокардиография; артериальное давление; кардиомаркеры; тропонины; гистологические исследования; доклинические исследования; дизайн исследования; лабораторные животные

Для цитирования: Султанова К.Т., Мирошников М.В., Бородина А.Ю., Симонова Е.В., Устенко Ж.Ю., Мазукина Е.В., Крышень К.Л., Матичин А.А., Макарова М.Н., Макаров В.Г. Оценка безопасности лекарственных средств в отношении сердечно-сосудистой системы в доклинических исследованиях *in vivo*: обзор. *Безопасность и риск фармакотерапии*. 2025;13(3):263–278. <https://doi.org/10.30895/2312-7821-2025-475>

Финансирование. Работа выполнена без спонсорской поддержки.

Потенциальный конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Cardiovascular Safety Assessment of Medicines in Preclinical *In vivo* Studies: A Review

Kira T. Sultanova, Mihail V. Miroshnikov, Antonina Yu. Borodina, Elizaveta V. Simonova✉, Zhanna Yu. Ustenko, Elizaveta V. Mazukina, Kirill L. Kryshen, Aleksandr A. Matichin, Marina N. Makarova, Valery G. Makarov

Research-and-manufacturing company “HOME OF PHARMACY”,
3/245 Zavodskaya St., Kuzmolovsky urban-type settlement, Vsevolozhsky district,
Leningrad Region 188663, Russian Federation

✉ Elizaveta V. Simonova simonova.ev@doclinika.ru

ABSTRACT

INTRODUCTION. The cardiovascular safety evaluation of medicines using *in vivo* models is a necessary preclinical step that is performed either in safety pharmacology studies or in toxicity studies. The design of safety pharmacology studies primarily involves assessing the potential of a test substance to prolong cardiac ventricular repolarisation, without in-depth investigation of potential structural damage to the heart and blood vessels. Toxicity studies usually do not include electrophysiological testing. The regulatory standards of the Eurasian Economic Union (EAEU) and the International Council for Harmonisation (ICH) lack detailed guidance on the use of specific markers of cardiovascular dysfunction.

AIM. This study aimed to develop an integrated approach to assessing the cardiac and vascular toxicity of medicinal products in preclinical *in vivo* studies.

DISCUSSION. Cardiovascular function can be assessed in both small laboratory animals (rodents) and larger animals, such as rabbits, ferrets, dogs, minipigs, and primates. The toxic effects of a test medicinal product on the cardiovascular system of animals may be manifested as physiological, biochemical, and structural changes in the systems and organs. Therefore, the assessment of cardiovascular function should be based on a combination of instrumental, laboratory, and histological methods. First of all, physiological and laboratory studies are applicable. It is recommended to perform electrocardiography, heart rate and blood pressure measurements, and quantification of markers of cardiovascular dysfunction and structural cell damage. For more in-depth analysis, histological and immunohistochemical studies of cardiac and vascular tissues are recommended to assess changes at the tissue and cellular levels.

CONCLUSIONS. An effective strategy for detecting cardiovascular disorders is the use of an integrated approach that, on the one hand, facilitates a comprehensive assessment of the possible toxic effects of a medicinal product and, on the other hand, increases the translational potential of the data obtained at the preclinical stage of research.

Keywords: functional activity; cardiotoxicity; electrocardiography; blood pressure; cardiac markers; troponins; histological studies; preclinical studies; study design; laboratory animals

For citation: Sultanova K.T., Miroshnikov M.V., Borodina A.Yu., Simonova E.V., Ustenko Zh.Yu., Mazukina E.V., Kryshen K.L., Matichin A.A., Makarova M.N., Makarov V.G. Cardiovascular safety assessment of medicines in preclinical *in vivo* studies: A review. *Safety and Risk of Pharmacotherapy*. 2025;13(3):263–278. <https://doi.org/10.30895/2312-7821-2025-475>

Funding. The study was performed without external funding.

Disclosure. The authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Необходимым этапом доклинических исследований разрабатываемых лекарственных средств является выявление потенциального токсического действия на организм экспериментальных животных, то есть оценка влияния на функциональное состояние систем и органов. В соответствии с рекомендациями Международного совета по гармонизации технических требований к лекарственным средствам для медицинского применения (International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use, ICH) S7A¹, S7B², а также рекомендациями Коллегии Евразийской экономической комиссии от 27.10.2020 № 18³ в рамках проведения доклинических исследований необходимо изучить потенциальные нежелательные фармакодинамические эффекты лекарственных препаратов на физиологические функции организма. До начала клинических исследований проводят так называемую «основную батарею» тестов и оценивают влияние разрабатываемого препарата на центральную нервную, дыхательную и сердечно-сосудистую системы, при этом акцент делается на острых функциональных эффектах без тщательного фармакологического профилирования. Так, в дизайне исследований фармакологической безопасности в первую очередь подразумевается оценка потенциала исследуемого вещества замедлять реполяризацию желудочков сердца без углубленного изучения возможного структурного повреждения сердца и сосудов, например, при помощи лабораторных или гистологических исследований. При этом в токсикологических исследованиях не предусмотрено измерение артериального давления, частоты сердечных сокращений или параметров электрокардиограммы.

Токсические эффекты изучаемых лекарственных препаратов у животных могут проявляться в виде изменений в физиологическом, биохимическом или структурном статусе систем или органов [1]. Именно поэтому оценка функционального состояния сердечно-сосудистой системы должна опираться на совокупность инструментальных, лабораторных и гистологических методов.

Ранние исследования по оценке влияния исследуемого вещества на сердечно-сосудистую систему проводят *in vitro*, что позволяет получить сведения о его влиянии на продолжительность потенциала действия и ионные токи в сердце, в частности на ионные каналы hERG (калиевые каналы, кодируемые геном *hERG*, human *Ether-à-go-go*-related gene) [2]. Блокировка hERG-каналов сердца может привести к опасным последствиям: нарушению реполяризации желудочков сердца и желудочковой тахикардии [3]. Данные исследования играют важную роль при оценке потенциала удлинения интервала QT и выяснении клеточных механизмов, влияющих на реполяризацию миокарда. Потребность в исследованиях *in vivo* для определения гемодинамических и электрофизиологических эффектов препаратов сохраняется, поскольку пока отсутствуют альтернативные подходы.

Для оценки функционального состояния сердечно-сосудистой системы могут быть использованы как мелкие лабораторные животные (грызуны), так и более крупные, такие как собаки, карликовые свиньи и приматы [4, 5]. Использование мышей и крыс в качестве модели *in vivo*, вероятно, в наибольшей степени подходит для раннего фармакологического тестирования, так как данные лабораторные животные являются стандартными для проведения токсикологических исследований и могут быть источником первичных данных о тестируемом соединении. Однако необходимо учитывать, что ионные механизмы реполяризации у крыс и мышей отличаются от ионных механизмов более крупных видов животных, а также человека, поэтому для более углубленного изучения используются морские свинки, кролики, хорьки, собаки, карликовые свиньи и приматы⁴.

Комплексная стратегия по оценке безопасности разрабатываемых лекарственных средств *in vivo*, выходящая за общепринятые подходы к изучению токсических и фармакологических свойств, позволит с большей вероятностью выявить и изучить нежелательные эффекты, которые могут иметь значение для безопасного применения препарата.

Цель работы – разработка комплексного подхода по оценке кардио- и васкулотоксичности

¹ ICH S7A Safety pharmacology studies for human pharmaceuticals. CPMP/ICH/539/00. ICH; 2001.

² ICH S7B Non-clinical evaluation of the potential for delayed ventricular repolarization (QT interval prolongation) by human pharmaceuticals. CPMP/ICH/423/02. ICH; 2005.

³ Рекомендация Коллегии Евразийской экономической комиссии от 27.10.2020 № 18 «О Руководстве по исследованию фармакологической безопасности лекарственных препаратов для медицинского применения».

⁴ Там же.

лекарственных препаратов в доклинических исследованиях *in vivo*.

В ходе работы были систематизированы и проанализированы методы оценки токсического воздействия лекарственных препаратов на функциональное состояние сердечно-сосудистой системы лабораторных животных. Обобщены научные публикации о предпосылках к проведению, методологии, преимуществах, недостатках и перспективах оценки кардио- и васкулотоксичности в доклинических исследованиях. Поиск публикаций выполняли в базах данных PubMed, eLIBRARY.RU и поисковой системе Google Scholar. В обзор включали полнотекстовые публикации, доступные для поиска по состоянию на 20.08.2024. В приоритете были статьи, опубликованные за последние 5 лет. Ключевые слова для поиска на русском и английском языках: «функциональная активность», «кардиотоксичность», «артериальное давление», «кардиомаркеры», «тропонины», «гистологические исследования», «доклинические исследования», «лабораторные животные».

ОСНОВНАЯ ЧАСТЬ

Инструментальные методы

При оценке фармакологической безопасности лекарственных средств в отношении сердечно-сосудистой системы в рамках основной батареи тестов необходимо измерить артериальное давление (АД) и частоту сердечных сокращений (ЧСС), провести электрокардиографию⁵ [6]. В качестве дополнительных (уточняющих) исследований рассматривают проведение эхокардиографии с оценкой сердечного выброса и сократимости желудочков сердца [6, 7]. При проведении исследований *in vivo* рекомендовано использовать бодрствующих животных⁶, в отношении которых не выполнялась анестезия. Одним из главных условий при использовании животных, в отношении которых не выполнялась анестезия, является предотвращение развития у животных дискомфорта и боли. Для этого необходимо проводить предварительное длительное приучение животных к этим процедурам. В связи с этим допустимо и даже целесообразно для регистрации параметров вводить животных в состояние наркоза. Это позволит снизить межиндивидуальную вариативность параметров, обусловленную стрессом, двигательной актив-

ностью животных, а также сократит временные затраты на выполнение манипуляций. При этом для учета возможного влияния средств для наркоза на оцениваемые параметры необходимо проводить регистрацию их исходных значений (до вмешательства) и включать в эксперимент контрольную группу животных.

Электрокардиография. Электрокардиограммы (ЭКГ), полученные от лабораторных животных, находящихся в сознании, часто сопровождаются высокой частотой сердечных сокращений, электрическим шумом, вызванным движением животных. Все эти переменные увеличивают сложность проведения точного и последовательного анализа ЭКГ, который изначально затруднен у лабораторных животных ввиду нечетких сигналов при снятии ЭКГ [8]. Анестезия или седация нивелируют эти переменные и дают некоторые преимущества по сравнению с использованием животных, находящихся в сознании. Для определения потенциальных индивидуальных особенностей животного важно проводить регистрацию исходных значений анализируемых параметров. При выборе доз анестезирующих средств, имеющих достаточную эффективность при наименее выраженном влиянии на регистрируемые параметры, необходимо ориентироваться на референтные интервалы, собственные данные или данные литературы. Кроме того, в руководстве ICH S7A отражена целесообразность использования групп отрицательного и положительного контроля при проведении исследований, что поможет определить чувствительность модельной системы и отличить патологию, возникающую в результате применения тестируемого вещества, от индивидуальных особенностей животного и артефактов [9].

Для проведения электрофизиологических исследований наиболее подходящими видами лабораторных животных считаются собаки, приматы и карликовые свиньи, допустимо использовать морских свинок, кроликов, хорьков. Мышей и крыс часто используют в токсикологических и фармакодинамических исследованиях, а также «гибридных» вариантах – при включении части конечных точек исследований фармакологической безопасности в их дизайн. При этом необходимо учитывать специфические электрокардиографические характеристики мелких грызунов, в частности трудноразличимые зубец Q и сег-

⁵ ICH S7A Safety pharmacology studies for human pharmaceuticals. CPMP/ICH/539/00. ICH; 2001.

⁶ Рекомендация Коллегии Евразийской экономической комиссии от 27.10.2020 № 18 «О Руководстве по исследованию фармакологической безопасности лекарственных препаратов для медицинского применения».

мент ST или наличие J-волны (идентифицируется как наклонная часть сегмента ST) [10].

ЭКГ, несмотря на трудоемкость процесса ее регистрации и анализа, признана наиболее важным показателем и основным биомаркером оценки безопасности в отношении сердечно-сосудистой системы при проведении доклинических исследований. В нормативной документации⁷ отражена необходимость оценки такого показателя проводимости сердца, как интервал QT (время от начала комплекса QRS до конца волны T). При задержке реполяризации желудочков и удлинении интервала QT у людей повышается риск развития желудочковых тахикардий. В связи с этим большое значение придается изучению потенциальных проаритмических эффектов лекарственных препаратов, которые связаны с удлинением интервала QT⁸. Помимо интервала QT наиболее часто определяют продолжительность интервалов PR, продолжительность и морфологию зубца P, комплекса QRS, зубцов T и U, что позволяет получить представление об анатомической области, которая может быть изменена под действием исследуемого препарата [11].

Учитывая важность данного метода, следует указать, что даже небольшие несоответствия в размещении меток на ЭКГ увеличивают вариабельность анализируемых значений и могут повлиять на интерпретацию данных ЭКГ, а впоследствии и на чувствительность статистического анализа, который имеет решающее значение для обнаружения небольших, но значимых изменений.

Еще один неинвазивный метод регистрации ЭКГ – мониторинг по Холтеру – суточная непрерывная регистрация ЭКГ, которая может проводиться как в покое, так и при физической нагрузке. Данный электрофизиологический метод ввиду размеров самого оборудования пригоден для крупных животных, таких как собаки, свиньи. Для обезьян мониторинг может быть технически затруднен ввиду высокой подвижности животных, не информативна также запись суточного ЭКГ у кошек в связи с большим количеством регистрируемых помех [12–14]. Перед установкой электродов необходимо подготовить кожу животного: выбрить шерсть и обезжирить поверхность. После этого на кожу грудной клетки крепятся одноразовые самоклеющиеся электроды, которые обеспечивают надежное соединение с регистрирующим

устройством. Также для удобства и комфорта животного используются жилетки или эластичные бинты, которые помогают скрыть провода от животного и обеспечивают более плотное прилегание электродов к коже. Холтеровское мониторирование в ветеринарии используется для диагностики нарушений ритма и проводимости, кардиомиопатии, а также для оценки эффективности антиаритмической терапии. В доклинических же исследованиях данный метод пока не получил широкого распространения из-за высокой стоимости оборудования.

Частота сердечных сокращений – еще один электрофизиологический показатель сердечной деятельности, который используется для первичной дифференциации нормального ритма сердца и его разнообразных нарушений. Зачастую регистрацию ЧСС у лабораторных животных проводят в комплексе с измерением ЭКГ. Во временной области непосредственную ЧСС можно определить в любой момент времени или в интервалах между последовательными комплексами QRS, то есть между двумя основными волнами депolarизации (интервалы R–R), а затем преобразовать эти данные в значения ЧСС [15].

Артериальное давление. В то время как проведение и анализ данных ЭКГ сопряжен с некоторыми трудностями, измерение АД требует относительно простых стратегий регистрации и интерпретации данных. Наиболее распространенным методом измерения АД является манжетная сфигмоманометрия, когда измерение проводится при помощи видоспецифичных тонометров с использованием методики наложения манжеты (аускультация) вокруг периферической артерии конечности или хвоста животного. Соответствующий размер и положение манжеты являются важными факторами для получения точных результатов. При использовании слишком узкой или слишком свободной манжеты наблюдается тенденция к завышению значений АД, слишком широкой или слишком тугой манжеты – тенденция к занижению значений АД [16].

Значения АД, регистрируемые у лабораторных животных, могут варьировать в зависимости от анатомического участка, на котором располагается манжета. Систолическое АД увеличивается к периферии в результате отражения волн давления от меньших артериол из-за более прочной мышечной стенки и более высокого сопротивления, тогда как диастолическое АД

⁷ ICH S7B Non-clinical evaluation of the potential for delayed ventricular repolarization (QT interval prolongation) by human pharmaceuticals. CPMP/ICH/423/02. ICH; 2005.

⁸ Там же.

незначительно снижается, а среднее АД остается практически постоянным [11]. Если измерение проводится на крупном виде животных, то есть возможность оценить систолическое, диастолическое и вычислить среднее АД, а на грызунах, как правило, определяют только систолическое АД с использованием хвостовой манжеты [17].

Разработаны методы инвазивного измерения АД, в частности использование артериального периферического катетера. Однако прямое измерение АД сопряжено с трудоемкостью процесса установки и рисками, связанными с размещением катетера в периферической артерии, включая ишемическое повреждение, кровотечение, артериальную эмболизацию и инфекцию. Также отметим, что подобный метод может быть использован преимущественно на крупных животных [18].

Эхокардиография является еще одним неинвазивным методом оценки сердечной деятельности, который дает информацию о морфологии сердца с оценкой его структурных изменений (например, гипертрофии и дилатационной кардиомиопатии) и о функциональных возможностях (сократимости левого желудочка, ударном объеме и др.) [7, 19]. При проведении эхокардиографии у грызунов и некрупных животных возможно использование неонатальных фазированных датчиков, для более крупных видов, например собак, обезьян, карликовых свиней, возможно использование педиатрического датчика.

Лабораторные методы

Кардиоспецифические маркеры, определяемые в сыворотке или плазме крови, — группа показателей, которые можно оценивать при изучении воздействия препарата на сердечно-сосудистую систему [20]. Важно отметить, что использование лабораторных методов для оценки функционального состояния сердечно-сосудистой системы в ходе доклинических исследований или изучения влияния эндогенных/экзогенных веществ, не является обязательным. Они могут использоваться в качестве дополнительных или уточняющих исследований (ICH S7A).

Идеальный сердечный биомаркер должен обладать высокой специфичностью, его уровень должен быстро повышаться и снижаться после повреждения и коррелировать с его величиной, не зависеть от функционирования других органов, а также определяться стандартными и экономически доступными методами [21]. В контексте доклинических исследований должна быть как возможность определения кардиомаркеров

у лабораторных животных, так и целесообразность их использования в клинической практике, что обеспечит высокую трансляционность данных. Однако маркера, который сочетал бы в себе все перечисленные критерии, в настоящее время не существует.

Все используемые маркеры кардиотоксичности имеют определенные недостатки, наиболее частые из которых — низкая органоспецифичность, а также их белковая природа и, следовательно, видоспецифичность, что, в свою очередь, определяет высокую стоимость исследований. Сдерживающими факторами использования маркеров специфической токсичности также являются их короткое время жизни, сложность прогнозирования времени забора крови и ограниченный трансляционный потенциал [22].

Биомаркеры, используемые для выявления и идентификации повреждений сердца, подразделяются на характеризующие структурное (непосредственное) повреждение и некроз кардиомиоцитов (например, тропонины, сердечный белок, связывающий жирные кислоты) и указывающие на нарушения функциональной активности сердца (например, натрийуретические пептиды).

Маркеры структурных повреждений и некроза кардиомиоцитов. Тропонин — регуляторный глобулярный белок, состоящий из трех субъединиц, который участвует в процессе мышечного сокращения. Тропонин содержится в скелетных и сердечной мышцах, но отсутствует в гладкой мускулатуре [23].

Управление по контролю за качеством продуктов питания и лекарственных средств (Food and Drug Administration, FDA) одобрило использование в доклинических исследованиях сердечных тропонинов (cardiac-specific troponins, cTn) T и I (cTnI и cTnT) при оценке потенциально поврежденного миокарда у крыс, собак и обезьян [24]. Белки cTnI и cTnT обнаруживаются только в сердечной мышце, что определяет их высокую органоспецифичность, они способны высвобождаться в кровь при повреждении миокарда (некроз кардиомиоцитов), а повышение их содержания в крови коррелирует с объемом поражения [25]. Уровень тропонинов в ответ на повреждение увеличивается, в целом, схожим образом у разных видов лабораторных животных: в первые 2–3 ч после повреждения, коррелируя с гистопатологическими изменениями в миокарде [26–29]. В зависимости от модели патологического состояния сердечно-сосудистой системы повышенная концентрация

тропонинов у экспериментальных животных может сохраняться до 10 сут. Это обеспечивает довольно продолжительный период диагностической значимости их уровня (диагностическое окно), который включает в себя периоды выведения креатинкиназы и лактатдегидрогеназы.

Несмотря на описанные возможности, использование сТп в качестве маркеров кардиотоксичности лекарственных препаратов предусматривает и некоторые ограничения. Так, методы обнаружения разработаны и оптимизированы в основном для людей, а не для лабораторных животных [30]. Кроме того, сТп быстро выводится из крови некоторых видов лабораторных животных, например таких, как мыши и крысы, что требует корректировки временных точек отбора крови [31].

Наряду с тропонинами при повреждении миокарда в крови появляются и другие цитоплазматические белки, сигнализирующие об ишемии и некрозе кардиомиоцитов – например миоглобин (Mb) и белок, связывающий жирные кислоты (heart-type fatty-acid-binding protein, H-FABP). Mb и H-FABP являются ранними и чувствительными маркерами повреждения миокарда у человека, поступают в кровь в течение первых часов после повреждения. Однако оба этих показателя сами по себе недостаточно специфичны в качестве маркеров повреждений миокарда, достигают пика содержания в крови через 3–5 ч и к концу 24-часового периода обычно приходят в норму, кроме того, они представлены и в других тканях. Таким образом, измерение Mb и H-FABP целесообразнее проводить в составе мультимаркерной панели [32, 33].

Для выявления повреждения кардиомиоцитов у людей и животных используется целый ряд маркеров: ферменты аспарагиновая трансаминаза (АСТ), лактатдегидрогеназа (ЛДГ), креатинкиназа (изоформа МВ, СК–МВ). Однако эти ферменты локализуются не только в клетках миокарда, они присутствуют и в других тканях организма. Так, АСТ находится во всех клетках организма, главным образом в клетках сердца и печени и, в меньшей степени, в почках и мышцах [34]. ЛДГ также содержится практически во всех клетках организма, наиболее активна в скелетной мускулатуре, сердечной мышце, почках, печени и эритроцитах [35]. Существует пять разных изоформ данного фермента, которые отличаются молекулярной структурой и расположением в организме. Для миокарда основными являются изоформы 1 и 2, однако они также присутствуют в эритроцитах и кор-

ковом веществе почек. Изоформа креатинкиназы МВ почти полностью находится в сердечной мышце, однако этот изофермент также обнаруживается в скелетных мышцах [36].

Отсутствие тканевой специфичности имеет большее значение для использования этих ферментов в качестве биомаркеров у животных, поскольку стресс и ограничения физической подвижности животных во время выполнения манипуляций могут вызывать легкое или умеренное высвобождение мышечных компонентов. Кроме того, кардиотоксичные препараты часто бывают миотоксичны, что в совокупности усложняет выявление органов-мишеней токсического действия. Но, несмотря на все ограничения, данные ферменты можно использовать как вспомогательные маркеры в доклинических экспериментах.

Маркеры функциональных изменений сердца.

Потенциальными биомаркерами для идентификации кардиотоксичных соединений могут служить предсердный и мозговой натрийуретические пептиды – ANP и BNP, предшественники которых, proANP и proBNP соответственно, синтезируются в кардиомиоцитах предсердий и желудочков сердца и высвобождаются в ответ на их растяжение, вызванное повышением давления или нейрогормональными стимулами. В процессе секреции молекулы proANP и proBNP расщепляются на активные ANP и BNP и N-терминальные фрагменты (NT-proANP и NT-proBNP соответственно), при этом их секретлируемые количества находятся в тесной корреляционной связи, а период полураспада у NT-proANP и NT-proBNP (~2,5 и 15,5 мин соответственно) более длителен, чем у ANP и BNP (~0,5 и 6 мин соответственно) [37].

Пептид NT-proBNP – биомаркер, наиболее часто используемый в доклинических токсикологических исследованиях. NT-proBNP является чувствительным и специфичным биомаркером при диагностике сердечной недостаточности у людей и животных. Уровень BNP также повышен при дилатационной и гипертрофической кардиомиопатии, диастолической дисфункции и системной гипертензии. Потенциальная ценность сывороточных натрийуретических пептидов как биомаркеров для дифференциации путей развития гипертрофии сердца при доклинической оценке безопасности лекарственных средств показана в исследованиях на крысах [37]. Так, повышение уровней NT-proANP и NT-proBNP наблюдалось при лекарственно-индуцированной

гипертрофии сердца, но не при гипертрофии, вызванной физической нагрузкой у крыс.

Следует отметить, что уровень натрийуретических пептидов значительно повышается и при ряде некардиальных состояний, связанных с увеличением объема циркулирующей в сосудах крови и артериального давления. Если в организме задерживается жидкость, то левый желудочек работает с большей нагрузкой и его стенки растягиваются, в результате этого концентрация в крови BNP и NT-proBNP значительно увеличивается. Чаще всего такие изменения происходят при сердечной недостаточности, но могут наблюдаться при тромбоэмболии легочной артерии, циррозе печени, заболеваниях почек [38].

В результате анализа источников литературы было выявлено, что у большинства лабораторных животных детекция рассматриваемых маркеров происходит в течение 5–24 ч после моделирования повреждения. При моделировании сердечных заболеваний у лабораторных животных для получения общей характеристики как структурных, так и функциональных воздействий на сердце целесообразно проводить совместное определение как натрийуретических пептидов, так и специфических маркеров структурного повреждения сердца (табл. 1).

Схема детекции кардиомаркеров в крови лабораторных животных в ответ на острое повреждение, отражающая ориентировочные временные диапазоны повышения и снижения маркеров (рис. 1), составлена по результатам анализа большого количества источников литературы и является усредненной [20, 24–44]. Данная схема подготовлена на основании данных, полученных из исследований с использованием крыс, собак и приматов, для других видов ее можно рассматривать как ориентировочную.

Наибольшее диагностическое окно характерно для тропонинов, которые чаще всего у лабораторных животных можно детектировать как в течение первых 24 ч, так и позже. Натрийуретические пептиды также детектируются в крови на протяжении нескольких суток. H-FABP, CK-MB и Mb являются ранними маркерами сердечной патологии как у человека, так и у многих видов лабораторных животных, поэтому пик их активности приходится на первые 1–6 ч с момента воздействия кардиотоксиканта. Пик повышения концентрации АСТ и ЛДГ у многих лабораторных животных — 5–12 ч. В целом на скорость появления и увеличение концентрации кардиомаркеров в крови большое

влияние будет оказывать конкретный дизайн исследования, выбранный способ моделирования патологического состояния (в случае фармакодинамических исследований), а при лекарственно-индуцированном поражении — класс препарата, его доза и кратность введения. Оптимальный вариант отбора образцов крови в определенные промежутки времени, например через 2, 4, 6, 8, 12, 16, 24 ч и так далее. Это позволит оценить изменение концентрации исследуемого маркера в динамике и не пропустить повышение и снижение его уровня. При многократном введении кардиотоксичных веществ длительность периода определения кардиомаркеров в крови должна быть увеличена.

Маркеры повреждения сосудов. Оценка потенциального повреждения сосудов является важной частью исследования безопасности в процессе разработки лекарственных препаратов. Система крово- и лимфообращения обеспечивает в организме процессы метаболизма, в частности транспорт различных веществ, что подвергает сосуды высокому риску воздействия лекарственных агентов. Выявление лекарственно-индуцированного повреждения сосудов (ЛИПС) — важная, но очень сложная задача, поскольку специфические циркулирующие биомаркеры раннего повреждения сосудов у человека на сегодняшний день не определены [45].

Консорциум по тестовому прогнозированию безопасности (Predictive Safety Testing Consortium, PSTC) создал рабочую группу по сосудистому повреждению (Vascular Injury Working Group, VIWG) для разработки и квалификации трансляционных биомаркеров ЛИПС [46], которая выделила несколько наиболее перспективных из них.

ЛИПС обычно характеризуется повреждением эндотелия и гладкомышечных клеток сосудов, а также воспалением. В связи с этим выявление васкулотоксичности может основываться на оценке специфических биомаркеров, связанных с высвобождением молекул адгезии эндотелиальных клеток и/или маркеров их активации (ангиопоэтин-2, эндотелин-1, E-селектин, тромбоспондин-1 и VEGF- α), а также определении неспецифических белков острой фазы воспаления (Timp-1, липокалин-2, KC/GRO (Cxcl1), α -1 кислый гликопротеин 1 и общий оксид азота) [38].

Целесообразно также проведение клинического анализа крови и оценка уровня электролитов (калия, натрия и хлора) в сыворотке крови. Клинический анализ крови позволяет диагностировать большинство заболеваний, связан-

Таблица 1. Биомаркеры, используемые для выявления и идентификации повреждений сердца в доклинических исследованиях (по [20, 24–38])

Table 1. Biomarkers used to detect and identify cardiac damage in preclinical studies (adapted from [20, 24–38])

Свойство <i>Parameter</i>	Tn	ANP	BNP	H-FABP	СК-МВ <i>CK-MB</i>	Миоглобин <i>Myoglobin</i>	АСТ <i>AST</i>	ЛДГ1/ ЛДГ2 <i>LDH1/ LDH2</i>
Специфичность ткани <i>Tissue specificity</i>	Абсолютная <i>Absolute</i>	Абсолютная <i>Absolute</i>	Абсолютная <i>Absolute</i>	Умеренная <i>Moderate</i>	Умеренная <i>Moderate</i>	Низкая <i>Low</i>	Низкая <i>Low</i>	Умеренная <i>Moderate</i>
Циркуляция в крови в норме <i>Presence in circulating blood under normal conditions</i>	Отсутствует <i>No</i>	Отсутствует <i>No</i>	Отсутствует <i>No</i>	Присутствует <i>Yes</i>	Присутствует <i>Yes</i>	Присутствует <i>Yes</i>	Присутствует <i>Yes</i>	Присутствует <i>Yes</i>
Стабильность в крови <i>Stability in blood</i>	Высокая <i>High</i>	Высокая <i>High</i>	Высокая <i>High</i>	Низкая <i>Low</i>	Умеренная <i>Moderate</i>	Низкая <i>Low</i>	Высокая <i>High</i>	Высокая <i>High</i>
Активность использования в доклинических исследованиях <i>Frequency of use in preclinical studies</i>	Высокая <i>High</i>	Высокая или умеренная <i>High or moderate</i>	Высокая или умеренная <i>High or moderate</i>	Низкая <i>Low</i>	Умеренная <i>Moderate</i>	Низкая <i>Low</i>	Высокая <i>High</i>	Умеренная <i>Moderate</i>
Предпочтительная тест-система в доклинических исследованиях <i>Pr linical studies</i>	Крысы, собаки, приматы <i>Rats, dogs, primates</i>	Крысы, кролики, кошки, собаки, карликовые свиньи, приматы <i>Rats, rabbits, cats, dogs, minipigs, primates</i>	Крысы, кошки, собаки, карликовые свиньи, приматы <i>Rats, cats, dogs, minipigs, primates</i>	Мыши, крысы <i>Mice, rats</i>	Мыши, крысы, кошки, собаки, карликовые свиньи, приматы <i>Mice, rats, cats, dogs, minipigs, primates</i>	Мыши, крысы <i>Mice, rats</i>	Мыши, крысы, кролики, хорьки, кошки, собаки, карликовые свиньи, приматы <i>Mice, rats, rabbits, ferrets, cats, dogs, minipigs, primates</i>	Мыши, крысы, кролики, хорьки, кошки, собаки, карликовые свиньи, приматы <i>Mice, rats, rabbits, ferrets, cats, dogs, minipigs, primates</i>

Таблица составлена авторами / The table is prepared by the authors

Примечание. Tn – тропонины; ANP – предсердный натрийуретический пептид; BNP – мозговой натрийуретический пептид; H-FABP – белок, связывающий жирные кислоты; СК-МВ – изоформа креатинкиназы МВ; АСТ – аспарагиновая трансаминаза; ЛДГ1/ЛДГ2 – изоформы лактатдегидрогеназы 1 и 2.

Note. Tn, troponins; ANP, atrial natriuretic peptide; BNP, brain natriuretic peptide; H-FABP, heart-type fatty-acid-binding protein; CK-MB, creatine kinase-myocardial band; AST, aspartate aminotransferase; LDH1/LDH2, lactate dehydrogenase isoenzymes 1 and 2.

ных с сердечно-сосудистой системой, включая инфаркт миокарда, инсульт, воспалительные процессы и многие другие патологии. Баланс электролитов является важным показателем общего состояния здоровья, в частности функционирования почек и сердца [38].

Морфологические методы

Морфологические методы исследования применимы, если лекарственный препарат способен опосредовать дегенерацию и некроз кардиомиоцитов. Если кардиотоксичное соединение влияет только на процессы проводимости и сократимости, как правило, значимых морфо-

логических изменений в миокарде не обнаруживается [47].

Наиболее распространенными подходами для оценки кардиотоксичности являются регистрация массы сердца, оценка морфологии путем стандартного гистологического исследования (с окраской гематоксилином и эозином) или в сочетании с гистохимическими методами, а также иммуногистохимическое исследование [47].

Введение некоторых препаратов может приводить к изменению массы сердца из-за гипертрофии или атрофии кардиомиоцитов [47, 48]. Изменение массы сердца может быть единственным признаком, указывающим на гипертрофию

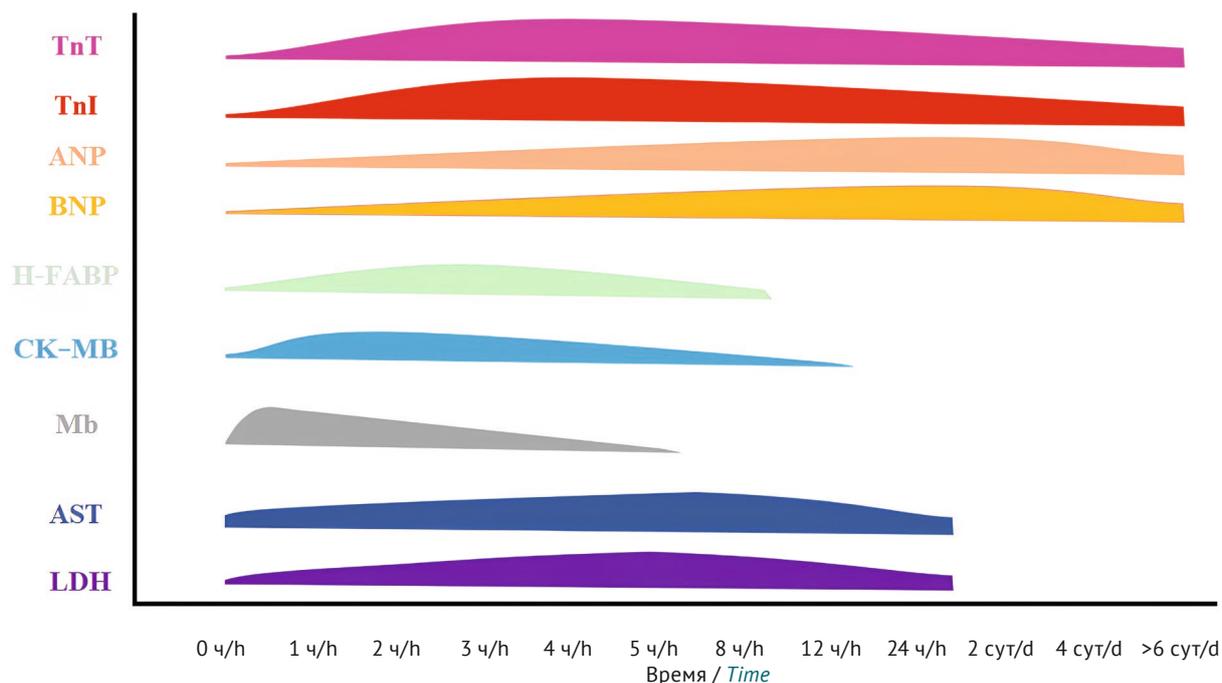


Рисунок подготовлен авторами / The figure is prepared by the authors

Рис. 1. Сводная информация об изменении уровня сердечных маркеров в крови лабораторных животных в ответ на острое повреждение [20, 24–44]. TnT – тропонин T; TnI – тропонин I; ANP – предсердный натрийуретический пептид; BNP – мозговой натрийуретический пептид; H-FABP – белок, связывающий жирные кислоты; CK-MB – изоформа креатинкиназы MB; Mb – миоглобин; AST – аспарагиновая трансаминаза; LDH – лактат-дегидрогеназа

Fig. 1. Summary of changes in the levels of cardiac markers in the blood of laboratory animals in response to acute injury [20, 24–44]. TnT, troponin T; TnI, troponin I; ANP, atrial natriuretic peptide; BNP, brain natriuretic peptide; H-FABP, heart-type fatty-acid-binding protein; CK-MB, creatine kinase–myocardial band; Mb, myoglobin; AST, aspartate aminotransferase; LDH, lactate dehydrogenase

или атрофию, однако эти данные может быть сложно интерпретировать ввиду наличия биологической вариабельности определяемого параметра, отсутствия точных видовых референтных интервалов массовых коэффициентов органов, что определяет необходимость установления внутрिलाбораторных референтных интервалов масс органов и их массовых коэффициентов [49–54].

Стандартное гистологическое исследование позволяет выявить морфологические изменения, связанные с действием препарата, и их характер, а также предоставить информацию о взаимосвязи этих изменений с дозой и продолжительностью введения [48, 55].

Для обеспечения наилучшей оценки изменений сердца в токсикологических исследованиях важно стандартизировать отбор проб [56, 57]. Так, например, у крыс и мышей рекомендуется рассекать сердце продольно, через оба желу-

дочка, что обеспечивает попадание всех необходимых структур в область среза [58].

Основными морфофункциональными структурами, представляющими интерес при морфологическом изучении влияния препарата на сердечно-сосудистую систему, считаются сосочковые мышцы, субэндокардиальная область, клапаны и коронарные артерии [56]. Для крупных животных рекомендуют проводить оценку состояния стенки обоих предсердий и желудочков, межжелудочковой перегородки, атриовентрикулярных и аортального клапанов. Дополнительно в списке могут присутствовать синоатриальный и атриовентрикулярный узел для оценки проводящей системы сердца [56, 57].

Морфологические критерии изменений миокарда включают в себя обнаружение дегенерации/некроза кардиомиоцитов, вакуолизации кардиомиоцитов, кровоизлияний, отложения пигментов и белковых веществ, очагов мине-

рализации, фиброза, воспалительных очагов (*рис. 2–6*, опубликованы на сайте журнала⁹) [47, 48, 55, 56, 59–62]. При оценке морфологических изменений крайне важно отличать их от спонтанных и фоновых изменений, характерных для животных [55, 56].

Немаловажным этапом является не просто регистрация самого факта наличия микроскопических находок — следует отмечать степень тяжести поражений и их распределение (очаговые, многоочаговые, диффузные), локализацию (правый желудочек, левый желудочек, межжелудочковая перегородка и т.д.), а также дополнительные модификаторы патологии, если они имеются (например, тип воспаления) [63]. Кроме того, степень тяжести поражения можно оценить путем количественного измерения площади очага дегенерации/некроза или фиброза. Для оценки размера очага поражения оптимальным считается исследование 6–8 гистологических препаратов от животного [64].

Трифенилтетразолия хлорид (ТТС) — один из широко используемых и доступных индикаторов для визуализации ишемических повреждений и оценки поражения сердца, в частности инфаркта, у животных. Анализ с применением ТТС в исследованиях кардиотоксичности препаратов имеет преимущество перед стандартным гистологическим исследованием, позволяя выявлять структурно не измененные, но функционально скомпрометированные кардиомиоциты [65]. Бесцветный ТТС ферментативно восстанавливается в живых тканях при участии различных дегидрогеназ до окрашенного в красный цвет соединения 1,3,5-трифенилформаза, в результате чего неповрежденные ткани миокарда окрашиваются в темно-красный цвет, в то время как в зонах некроза ТТС остается в исходной форме, и эти участки миокарда будут более бледными (*рис. 7*, опубликован на сайте журнала¹⁰).

Иммуногистохимическое исследование может применяться для определения маркеров, которые обнаруживаются в интересующей ткани и утрачиваются при разрушении клеток (например, тропонины cTnI и cTnT), часто используют мембранные CD-маркеры, отражающие течение воспалительного процесса, а также маркеры, которые накапливаются в поврежденной ткани, например комплемент и фибрин [66].

Поражение сосудов (*рис. 8*, опубликован на сайте журнала¹¹) — также часто встречаю-

щаяся находка при оценке безопасности лекарственных средств [66]. Интерпретация найденных сосудистых изменений осложняется наличием спонтанной сосудистой патологии у лабораторных животных (узелковый полиартериит, спонтанный полиартериит биглей и др.) [66, 67].

Несмотря на разнообразие механизмов развития ЛИПС, клеточный ответ в целом развивается одинаково во всех случаях. Независимо от последовательности событий и их патофизиологии активация и повреждение эндотелиальных клеток, повреждение мышечной стенки и воспаление, характеризующиеся сосудистой утечкой, инфильтратами воспалительных клеток, являются постоянными признаками всех основных типов ЛИПС [66]. Таким образом, стандартное гистологическое исследование может успешно применяться для установления факта наличия повреждения сосудов, но не позволит выяснить механизмы его развития.

Для успешной идентификации ЛИПС рабочей группой по сосудистому повреждению (VIWG) разработаны рекомендации по отбору органов. Стандартный набор органов для рутинной оценки включает в себя аорту, сердце, место введения, почки, печень, скелетную мышцу, брыжейку и семенники. При этом брыжейку рекомендуют отбирать методом валика, аорту и скелетную мускулатуру — в продольном и поперечном сечении, а для сердца рекомендуется изготовить несколько срезов, чтобы повысить вероятность обнаружения поражения коронарных артерий [66]. Список может быть расширен при необходимости.

Среди микроскопических находок, которые характеризуют ЛИПС, отмечают медиальный некроз, воспалительную инфильтрацию меди и адвентиции, а также кровоизлияния [59].

Строго специфичных иммуногистохимических маркеров для ЛИПС на данный момент также не обнаружено, однако некоторые маркеры используются для оценки сосудистого повреждения и в совокупности с другими данными могут позволить сделать суждение о ЛИПС. Среди них CD31 — трансмембранный гликопротеин, являющийся маркером эндотелиальных клеток и участвующий в миграции лейкоцитов в воспалительный очаг, а также фактор фон Виллебранда, который демонстрирует обильное внеклеточное иммунопозитивное окрашивание

⁹ <https://doi.org/10.30895/2312-7821-2025-475-fig>

¹⁰ <https://doi.org/10.30895/2312-7821-2025-475-fig>

¹¹ <https://doi.org/10.30895/2312-7821-2025-475-fig>

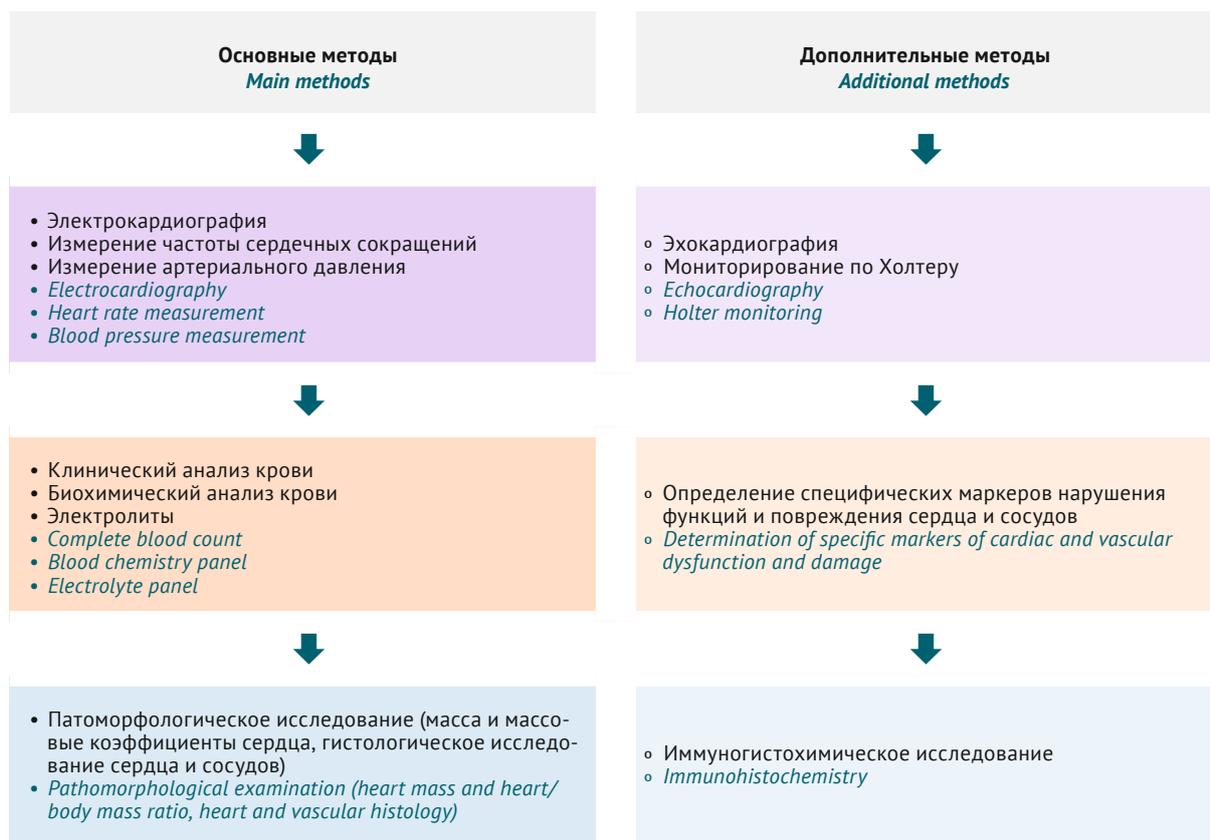


Рисунок подготовлен авторами / The figure is prepared by the authors

Рис. 9. Схема комплексной оценки функционального состояния сердечно-сосудистой системы лабораторных животных

Fig. 9. Schematic representation of comprehensive cardiovascular function assessment in laboratory animals

при прогрессировании повреждения сосудов и свидетельствует о разрушении эндотелиальных клеток [68].

Кавеолин-1 (caveolin-1, CAV-1) и антитела к гладкой мускулатуре (smooth muscle antibodies, SMA) являются иммуногистохимическими маркерами повреждения гладкомышечных клеток сосудов, так как они присутствуют в нормальных клетках и отсутствуют в поврежденных [68, 69]. Как маркеры нарушения межклеточных контактов в клетках стенки сосуда часто используются ZO-1, claudin, connexin 43. Иммунореактивность этих белков снижается или пропадает в местах повреждения сосудов [69]. Кроме того, иммуногистохимический метод позволяет обнаружить в стенке сосуда депозиты веществ, накапливающихся при патологии стенки сосудов или окружающих тканей, таких как комплемент C3, фибрин/фибриноген, иммунные комплексы [69–71].

Все перечисленные иммуногистохимические маркеры могут помочь подтвердить повреждение сосудов и установить морфологические

особенности, однако не являются строго специфичными для ЛИПС и требуют комплексной оценки. Следует отметить, что при использовании данного метода возможна только полуколичественная оценка выраженности иммуногистохимического окрашивания, что накладывает ограничения на его использование.

Оценка функционального состояния сердечно-сосудистой системы в доклинических исследованиях является важнейшей составляющей изучения фармакологической безопасности. Ввиду структурной и функциональной сложности, а также значимости рассматриваемой системы невозможно составить всеобъемлющий и универсальный план оценки ее состояния, но возможно выделить основные (критические) значимые паттерны (блоки), на которые по мнению авторов следует обратить внимание. Обобщенный перечень методов оценки функционального состояния сердечно-сосудистой системы на доклиническом этапе представлен на рисунке 9.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Оценка влияния лекарственных средств на сердечно-сосудистую систему представляет собой один из ключевых аспектов доклинических исследований, требующий всестороннего и детального подхода. Оценку кардиотоксичности целесообразно начинать с использования инструментальных методов, наиболее информативными среди которых являются электрокардиография, измерение ЧСС и АД, что входит в минимальный перечень обязательных тестов для оценки фармакологической безопасности (ICH S7A, ICH S7B). В дополнение к инструментальным методам диагностики рекомендуется проводить лабораторные исследования. Оптимальным решением будет использование одного специфического маркера, например тропонина I или T, а также нескольких дополнительных маркеров на выбор, таких как ЛДГ, АСТ, СК-МВ. Кроме того, целесообразно провести общий

анализ крови и оценить электролитный состав крови. В то же время следует принимать во внимание временной промежуток, в течение которого происходит нарастание концентрации интересующих показателей.

Для более углубленного анализа рекомендуется применять гистологические и иммуногистохимические исследования сердца и сосудов, что позволит оценить изменения на тканевом и клеточном уровнях.

Таким образом, предложенный подход позволяет оценить возможные токсические проявления лекарственного средства на биохимическом, структурном или физиологическом уровнях, что делает возможным проведение полной и корректной оценки потенциальной кардио- и васкулотоксичности новых лекарственных средств, а также увеличивает трансляционный потенциал данных, получаемых на доклиническом этапе исследований.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Mladěna P, Applová L, Patočka J, Costa VM, Remiao F, Pourová J. Comprehensive review of cardiovascular toxicity of drugs and related agents. *Med Res Rev.* 2018;38(4):1332–403. <https://doi.org/10.1002/med.21476>
- Guth BD. Preclinical cardiovascular risk assessment in modern drug development. *Toxicol Sci.* 2007;97(1):4–20. <https://doi.org/10.1093/toxsci/kfm026>
- Sanguinetti MC, Tristani-Firouzi M. hERG potassium channels and cardiac arrhythmia. *Nature.* 2006;440(7083):463–9. <https://doi.org/10.1038/nature04710>
- Gralinski MR. The dog's role in the preclinical assessment of QT interval prolongation. *Toxicol Pathol.* 2003;31(Suppl):11–6. <https://doi.org/10.1080/0192623039017488>
- Heyen JR, Vargas HM. The use of nonhuman primates in cardiovascular safety assessment. In: Bluemel J, Schenck E, Korte S, Weinbauer GF, eds. *The nonhuman primate in nonclinical drug development and safety assessment.* Academic Press; 2015. P. 551–78. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-417144-2.00029-9>
- Енгальчева ГН, Сюбаев РД, Горячев ДВ. Исследования фармакологической безопасности лекарственных средств: экспертная оценка полученных результатов. *Ведомости Научного центра экспертизы средств медицинского применения.* 2017;7(2):92–7. Engalycheva GN, Syubaev RD, Goryachev DV. Safety pharmacology studies of medicinal products: Evaluation of results. *Bulletin of the Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products.* 2017;7(2):92–7 (In Russ.). EDN: [YSDMLV](https://doi.org/10.1177/1091581811398963)
- Sarazan RD, Mittelstadt S, Guth B, Koerner J, Zhang J, Pettit S. Cardiovascular function in nonclinical drug safety assessment: Current issues and opportunities. *Int J Toxicol.* 2011;30(3):272–86. <https://doi.org/10.1177/1091581811398963>
- Ross RA, Foley CM, Jones HM, Osinski MA. A method for assessing and monitoring consistency of nonclinical ECG analysis. *J Pharmacol Toxicol Methods.* 2022;116:107189. <https://doi.org/10.1016/j.vascn.2022.107189>
- Ewart L, Milne A, Adkins D, Benjamin A, Bialecki R, Chen Y, et al. A multi-site comparison of *in vivo* safety pharmacology studies conducted to support ICH S7A & B regulatory submissions. *J Pharmacol Toxicol Methods.* 2013;68(1):30–43. <https://doi.org/10.1016/j.vascn.2013.04.008>
- Arini PD, Liberczuk S, Mendietta JG, Santa María M, Bertrán GC. Electrocardiogram delineation in a Wistar rat experimental model. *Comput Math Methods Med.* 2018;2018(1):2185378. <https://doi.org/10.1155/2018/2185378>
- Authier S, Pugsley MK, Troncy E, Curtis MJ. Arrhythmogenic liability screening in cardiovascular safety pharmacology: Commonality between non-clinical safety pharmacology and clinical thorough QT (TQT) studies. *J Pharmacol Toxicol Methods.* 2010;62(2):83–8. <https://doi.org/10.1016/j.vascn.2010.06.005>
- Mavropoulou A, Oliveira P, Willis R. Holter monitoring in dogs: 24 h vs. 48 h. *Vet J.* 2021;272:105628. <https://doi.org/10.1016/j.tvjl.2021.105628>
- Lyhne MK, Debes KP, Helgogaard T, Vegge A, Kildegaard J, Pedersen-Bjergaard U, et al. Electrocardiography and heart rate variability in Göttingen minipigs: Impact of diurnal variation, lead placement, repeatability and streptozotocin-induced diabetes. *J Pharmacol Toxicol Methods.* 2022;118:107221. <https://doi.org/10.1016/j.vascn.2022.107221>
- Nakayama S, Koie H, Kato-Tateishi M, Pai C, Ito-Fujishiro Y, Kanayama K, et al. Establishment of a new formula for QT interval correction using a large colony of cynomolgus monkeys. *Exp Anim.* 2020;69(1):18–25. <https://doi.org/10.1538/expanim.19-0009>
- Kahankova R, Kolarik J, Brablik J, Barnova K, Simkova I, Martinek R. Alternative measurement systems for recording cardiac activity in animals: A pilot study. *Animal Biotelemetry.* 2022;10(1):15. <https://doi.org/10.1186/s40317-022-00286-y>
- Skelding A, Valverde A. Non-invasive blood pressure measurement in animals: Part 1 – techniques for measurement and validation of non-invasive devices. *Can Vet J.* 2020;61(4):368–74. PMID: 32255821
- Wang Y, Thatcher SE, Cassis LA. Measuring blood pressure using a noninvasive tail cuff method in mice. *Methods Mol Biol.* 2017;1614:69–73. https://doi.org/10.1007/978-1-4939-7030-8_6
- Tuohy PP, Rasis AL, Drynan EA. Agreement of invasive and non-invasive blood pressure measurements in anaesthetised pigs using the SurgiVet V9203. *Res Vet Sci.* 2017;115:250–4. <https://doi.org/10.1016/j.rvsc.2017.05.022>
- Terzi OS, Toksöz C, Akbaba M, Emrealp G. The use of two dimensional speckle tracking echocardiography in veterinary cardiology. *Atatürk Üniv Vet Bilim Derg.* 2021;16(2):176–81. <https://doi.org/10.17094/ataunivbd.828343>
- Kim K, Chini N, Fairchild DG, Engle SK, Reagan WJ, Summers SD, et al. Evaluation of cardiac toxicity biomarkers in rats from different laboratories. *Toxicol Pathol.* 2016;44(8):1072–83. <https://doi.org/10.1177/0192623316668276>

21. Oyama MA. Using cardiac biomarkers in veterinary practice. *Clin Lab Med.* 2015;35(3):555–66. <https://doi.org/10.1016/j.cll.2015.05.005>
22. Walker DB. Serum chemical biomarkers of cardiac injury for non-clinical safety testing. *Toxicol Pathol.* 2006;34(1):94–104. <https://doi.org/10.1080/01926230500519816>
23. Wang Z, Raunser S. Structural biochemistry of muscle contraction. *Annu Rev Biochem.* 2023;92(1):411–35. <https://doi.org/10.1146/annurev-biochem-052521-042909>
24. O'Brien PJ, Reagan WJ, York MJ, Jacobsen MC. Review of qualification data for cardiac troponins. FDA, CDER; 2011.
25. Pan DS, Li B, Wang SL. Evaluation of biomarkers for doxorubicin-induced cardiac injury in rats. *Exp Ther Med.* 2022;24(6):1–13. <https://doi.org/10.3892/etm.2022.11648>
26. York M, Scudamore C, Brady S, Chen C, Wilson S, Curtis MJ, et al. Characterization of troponin responses in isoproterenol-induced cardiac injury in the Hanover Wistar rat. *Toxicol Pathol.* 2007;35(4):606–17. <https://doi.org/10.1080/01926230701389316>
27. Clements P, Brady S, York M, Berridge B, Mikaelian I, Nicklaus R, et al. Time course characterization of serum cardiac troponins, heart fatty acid-binding protein, and morphologic findings with isoproterenol-induced myocardial injury in the rat. *Toxicol Pathol.* 2010;38(5):703–14. <https://doi.org/10.1177/0192623310374969>
28. O'Brien PJ. Blood cardiac troponin in toxic myocardial injury: Archetype of a translational safety biomarker. *Expert Rev Mol Diagn.* 2006;6(5):685–702. <https://doi.org/10.1586/14737159.6.5.685>
29. Reagan WJ, Barnes R, Harris P, Summers S, Lopes S, Stubbs M, et al. Assessment of cardiac troponin I responses in nonhuman primates during restraint, blood collection, and dosing in preclinical safety studies. *Toxicol Pathol.* 2017;45(2):335–43. <https://doi.org/10.1177/0192623316663865>
30. Apple FS, Murakami MM, Ler R, Walker D, York M; HESI Technical Committee of Biomarkers Working Group on Cardiac Troponin. Analytical characteristics of commercial cardiac troponin I and T immunoassays in serum from rats, dogs, and monkeys with induced acute myocardial injury. *Clin Chem.* 2008;54(12):1982–9. <https://doi.org/10.1373/clinchem.2007.097568>
31. Muslimovic A, Fridén V, Tenstad O, Starnberg K, Nyström S, Wesén E, et al. The liver and kidneys mediate clearance of cardiac troponin in the rat. *Sci Rep.* 2020;10(1):6791. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-63744-8>
32. Alhadi HA, Fox KA. Do we need additional markers of myocyte necrosis: The potential value of heart fatty-acid-binding protein. *QJM.* 2004;97(4):187–98. <https://doi.org/10.1093/qjmed/hch037>
33. O'Brien PJ, Smith DE, Knechtel TJ, Marchak MA, Pruimboom-Brees I, Brees DJ, et al. Cardiac troponin I is a sensitive, specific biomarker of cardiac injury in laboratory animals. *Lab Anim.* 2006;40(2):153–71. <https://doi.org/10.1258/002367706776319042>
34. Gavazza A, Fruganti A, Turinelli V, Marchegiani A, Spaterna A, Tesi B, et al. Canine traditional laboratory tests and cardiac biomarkers. *Front Vet Sci.* 2020;7:320. <https://doi.org/10.3389/fvets.2020.00320>
35. Klein R, Nagy O, Tóthová C, Chovanova F. Clinical and diagnostic significance of lactate dehydrogenase and its isoenzymes in animals. *Vet Med Int.* 2020;2020:5346483. <https://doi.org/10.1155/2020/5346483>
36. Kolmanova E, Bartosova L, Khazneh E, Parak T, Suchy P. Comparison of the specificity of cardiac troponin I and creatine kinase MB in isoproterenol-induced cardiotoxicity model in rats. *Acta Veterinaria Brno.* 2015;84(4):343–50. <https://doi.org/10.2754/avb201584040343>
37. Dunn ME, Manfredi TG, Agostinucci K, Engle SK, Powe J, King NM, et al. Serum natriuretic peptides as differential biomarkers allowing for the distinction between physiologic and pathologic left ventricular hypertrophy. *Toxicol Pathol.* 2017;45(2):344–52. <https://doi.org/10.1177/0192623316634231>
38. Aulbach AD, Amuzie CJ. Biomarkers in nonclinical drug development. In: Faqi AS, ed. *A comprehensive guide to toxicology in nonclinical drug development.* Academic Press; 2024. P. 463–87. <https://doi.org/10.1016/B978-0-323-85704-8.00035-9>
39. Tümer KÇ, Özdemir H, Eröksüz H. Evaluation of cardiac troponin I in serum and myocardium of rabbits with experimentally induced polymicrobial sepsis. *Exp Anim.* 2020;69(1):54–61. <https://doi.org/10.1538/expanim.19-0046>
40. Tomomura Y, Mori Y, Torii M, Uehara T. Evaluation of the usefulness of biomarkers for cardiac and skeletal myotoxicity in rats. *Toxicology.* 2009;266(1–3):48–54. <https://doi.org/10.1016/j.tox.2009.10.014>
41. Engle SK, Jordan WH, Pritt ML, Chiang AY, Davis MA, Zimmermann JL, et al. Qualification of cardiac troponin I concentration in mouse serum using isoproterenol and implementation in pharmacology studies to accelerate drug development. *Toxicol Pathol.* 2009;37(5):617–28. <https://doi.org/10.1177/0192623309339502>
42. Brady SM. The assessment of cardiac biomarkers in rat models of cardiotoxicity. London: University of London; 2008.
43. Dunn ME, Coluccio D, Hirkaler G, Mikaelian I, Nicklaus R, Lipshultz SE, et al. The complete pharmacokinetic profile of serum cardiac troponin I in the rat and the dog. *Toxicol Sci.* 2011;123(2):368–73. <https://doi.org/10.1093/toxsci/kfr190>
44. Minomo H, Torikai Y, Furukawa T, Uchino H, Kadokura H, Nakama K, et al. Characteristics of troponins as myocardial damage biomarkers in cynomolgus monkeys. *J Toxicol Sci.* 2009;34(6):589–601. <https://doi.org/10.2131/jts.34.589>
45. Bendjama K, Guionaud S, Aras G, Arber N, Badimon L, Bamberger U, et al. Translation strategy for the qualification of drug-induced vascular injury biomarkers. *Toxicol Pathol.* 2014;42(4):658–71. <https://doi.org/10.1177/0192623314527644>
46. Sauer J-M, Walker EG, Porter AC. The predictive safety testing consortium: Safety biomarkers, collaboration, and qualification. *J Med Dev Sci.* 2016;1(1):34–45. <https://doi.org/10.18063/jmds.2015.01.007>
47. McInnes E, ed. *Pathology for toxicologists: Principles and practices of laboratory animal pathology for study personnel.* Chichester: John Wiley & Sons; 2017.
48. Reagan WJ, York M, Berridge B, Schultze E, Walker D, Pettit S. Comparison of cardiac troponin I and T, including the evaluation of an ultrasensitive assay, as indicators of doxorubicin-induced cardiotoxicity. *Toxicol Pathol.* 2013;41(8):1146–58. <https://doi.org/10.1177/0192623313482056>
49. Луговик ИА, Макарова МН. Токсикологические исследования. Референтные интервалы массовых коэффициентов внутренних органов на выборке, состоящей из 1000 аутбредных крыс. *Лабораторные животные для научных исследований.* 2021;(1):3–11. Луговик ИА, Макарова МН. Toxicological studies. Reference intervals of mass coefficients of internal organs in a sample of 1000 rats. *Laboratory Animals for Science.* 2021;(1):3–11 (In Russ.). <https://doi.org/10.29296/2618723X-2021-01-01>
50. Рощина ЕА. Референтные интервалы по массовым коэффициентам органов кроликов и их абсолютным значениям. *Лабораторные животные для научных исследований.* 2022;(1):34–42. Roshchina EA. Reference intervals of rabbits organs mass coefficients and absolute weight. *Laboratory Animals for Science.* 2022;(1):34–42 (In Russ.). <https://doi.org/10.29296/2618723X-2022-01-05>
51. Бородина АЮ. Референтные интервалы массовых коэффициентов внутренних органов морских свинок. *Лабораторные животные для научных исследований.* 2023;(3):68–73. Borodina AYU. Reference intervals of mass coefficients of internal organs of guinea pigs. *Laboratory Animals for Science.* 2023;(3):68–73 (In Russ.). <https://doi.org/10.57034/2618723X-2023-03-05>
52. Бородина АЮ, Султанова КТ. Референтные интервалы массовых коэффициентов внутренних органов хорьков и их абсолютные значения. *Ветеринарный фармакологический вестник.* 2024;(2):8–20. Borodina AYU, Sultanova KT. Reference intervals of mass coefficients of internal organs of ferret and their absolute values. *Bulletin of Veterinary Pharmacology.* 2024;(2):8–20 (In Russ.). <https://doi.org/10.17238/issn2541-8203.2024.2.8>
53. Симонова ЕВ, Савватейкина АИ, Султанова КТ, Макарова МН, Мазукина ЕВ. Референтные интервалы по массовым коэффициентам органов карликовых свиней и их абсолютным значениям. *Ветеринарная патология.* 2024;23(2):41–50. Simonova EV, Savvateikina AI, Sultanova KT, Makarova MN, Mazukina EV. Reference intervals of mass coefficients and absolute weight of mini pigs' organs. *Russian Journal of Veterinary Pathology.* 2024;23(2):41–50 (In Russ.). <https://doi.org/10.23947/2949-4826-2024-23-2-41-50>

54. Симонова ЕВ, Султанова КТ. Референтные интервалы по массовым коэффициентам органов хомячков и их абсолютным значениям. *Лабораторные животные для научных исследований*. 2024;(2):66–72.
Simonova EV, Sultanova KT. Reference intervals of mass coefficients of internal organs of hamster organs and their absolute values. *Laboratory Animals for Science*. 2024;(2):66–72 (In Russ.).
<https://doi.org/10.57034/2618723X-2024-02-06>
55. Jokinen MP, Lieuallen WG, Boyle MC, Johnson CL, Malarkey DE, Nyska A. Morphologic aspects of rodent cardiotoxicity in a retrospective evaluation of National Toxicology Program studies. *Toxicol Pathol*. 2011;39(5):850–60.
<https://doi.org/10.1177/0192623311413788>
56. Keenan CM, Vidal JD. Standard morphologic evaluation of the heart in the laboratory dog and monkey. *Toxicol Pathol*. 2006;34(1):67–74.
<https://doi.org/10.1080/01926230500369915>
57. Constantin I, Tăbăran AF. Dissection techniques and histological sampling of the heart in large animal models for cardiovascular diseases. *J Vis Exp*. 2022;(184):e63809.
<https://doi.org/10.3791/63809>
58. Morawietz G, Ruehl-Fehlert C, Kittel B, Bube A, Keane K, Halm S, et al. Revised guides for organ sampling and trimming in rats and mice. Part 3. A joint publication of the RITA and NACAD groups. *Exp Toxicol Pathol*. 2004;55(6):433–49.
<https://doi.org/10.1078/0940-2993-00350>
59. Gopinath C, Mowat V. *Atlas of toxicological pathology*. NY: Springer; 2014.
60. McKenzie WF, Alison R. Heart. In: Boorman GA, Eustis SL, Elwell MR, Montgomery Jr CA, MacKenzie WF, eds. *Pathology of the Fischer rat: Reference and atlas*. San Diego: Academic Press; 1990. P. 461–72.
61. Elwell MR, Mahler JF. Heart, blood vessels and lymphatic vessels. In: Maronpot RR, Boorman GA, Gaul BW, eds. *Pathology of the mouse: Reference and atlas*. Vienna: Cache River Press; 1999. P. 361–80.
62. Berridge BR, Van Vleet JF, Herman E, eds. Cardiac, vascular, and skeletal muscle systems. In: Haschek WM, Rousseaux CG, Wallig MA, eds. *Haschek and Rousseaux's handbook of toxicologic pathology*. San Diego: Academic Press; 2013. P. 1567–665.
<https://doi.org/10.1016/B978-0-12-415759-0.00046-7>
63. Johnson CL, Nyska A. Cardiovascular system – Heart. In: Cesta MF, Herbert RA, Brix A, Malarkey DE, Silts RC. *The National Toxicology Program Web-based nonneoplastic lesion atlas: A global toxicology and pathology resource*.
https://ntp.niehs.nih.gov/nnt/hematopoietic/bone_marrow/fibrosis/index.htm
64. Takagawa J, Zhang Y, Wong ML, Sievers RE, Kapasi NK, Wang Y, et al. Myocardial infarct size measurement in the mouse chronic infarction model: Comparison of area-and length-based approaches. *J Appl Physiol (1985)*. 2007;102(6):2104–11.
<https://doi.org/10.1152/jappphysiol.00033.2007>
65. Csonka C, Kupai K, Kocsis GF, Novák G, Fekete V, Bencsik P, et al. Measurement of myocardial infarct size in preclinical studies. *J Pharmacol Toxicol Methods*. 2010;61(2):163–70.
<https://doi.org/10.1016/j.yascn.2010.02.014>
66. Mikaelian I, Cameron M, Dalmas DA, Enerson BE, Gonzalez RJ, Guionaud S, et al. Nonclinical safety biomarkers of drug-induced vascular injury: Current status and blueprint for the future. *Toxicol Pathol*. 2014;42(4):635–57.
<https://doi.org/10.1177/0192623314525686>
67. Enerson BE, Lin A, Lu B, Zhao H, Lawton MP, Floyd E. Acute drug-induced vascular injury in beagle dogs: Pathology and correlating genomic expression. *Toxicol Pathol*. 2006;34(1):27–32.
<https://doi.org/10.1080/01926230500512068>
68. Brott D, Gould S, Jones H, Schofield J, Prior H, Valentin JP, et al. Biomarkers of drug-induced vascular injury. *Toxicol Appl Pharmacol*. 2005;207(2):441–5.
<https://doi.org/10.1016/j.taap.2005.04.028>
69. Brott DA, Richardson RJ, Loudon CS. Evidence for the nitric oxide pathway as a potential mode of action in fenoldopam-induced vascular injury. *Toxicol Pathol*. 2012;40(6):874–86.
<https://doi.org/10.1177/019262331244402>
70. Yang JJ, Jennette JC, Falk RJ. Immune complex glomerulonephritis is induced in rats immunized with heterologous myeloperoxidase. *Clin Exp Immunol*. 1994;97(3):466–73.
<https://doi.org/10.1111/j.1365-2249.1994.tb06111.x>
71. Miller DL, Dou C, Sorenson D, Liu M. Histological observation of islet hemorrhage induced by diagnostic ultrasound with contrast agent in rat pancreas. *PLoS One*. 2011;6(6):e21617.
<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0021617>

Дополнительная информация. Рисунки 2–8 размещены на сайте журнала «Безопасность и риск фармако-терапии».

<https://doi.org/10.30895/2312-7821-2025-475-fig>

Вклад авторов. Все авторы подтверждают соответствие своего авторства критериям ICMJE. Наибольший вклад распределен следующим образом: *К.Т. Султанова* – концепция работы, написание текста рукописи, формулировка выводов; *М.В. Мирошников* – работа с источниками литературы, написание текста рукописи, формулировка выводов; *А.Ю. Бородина*, *Е.В. Симонова*, *Ж.Ю. Устенко* – работа с источниками литературы, написание текста рукописи; *Е.В. Мазукина*, *К.Л. Крышень*, *А.А. Матичин* – подготовка финальной версии текста рукописи, формулировка выводов; *М.Н. Макарова* – участие в формулировке выводов, критический пересмотр содержания рукописи; *В.Г. Макаров* – утверждение окончательной версии рукописи для публикации.

Additional information. Figures 2–8 are posted on the website of *Safety and Risk of Pharmacotherapy*.

<https://doi.org/10.30895/2312-7821-2025-475-fig>

Authors' contributions. All the authors confirm that they meet the ICMJE criteria for authorship. The most significant contributions were as follows. *Kira T. Sultanova* conceptualised the study, drafted the manuscript, and formulated the conclusions. *Mihail V. Miroshnikov* worked with literature sources, drafted the manuscript, and formulated the conclusions. *Antonina Yu. Borodina*, *Elizaveta V. Simonova*, and *Zhanna Yu. Ustenko* worked with literature sources and drafted the manuscript. *Elizaveta V. Mazukina*, *Kirill L. Kryshen*, and *Aleksandr A. Matichin* prepared the final version of the manuscript and formulated the conclusions. *Marina N. Makarova* formulated the conclusions and critically revised the manuscript. *Valery G. Makarov* approved the final version of the manuscript for publication.

ОБ АВТОРАХ / AUTHORS

Султанова Кира Тимуровна, канд. мед. наук

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9846-8335>

Мирошников Михаил Владимирович, канд. мед. наук

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9828-3242>

Бородина Антонина Юрьевна

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5386-7551>

Симонова Елизавета Владимировна

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8379-0279>

Устенко Жанна Юрьевна, канд. вет. наук

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1299-0200>

Мазукина Елизавета Владимировна

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1448-921X>

Крышень Кирилл Леонидович, канд. биол. наук

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1451-7716>

Матичин Александр Алексеевич

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7478-4942>

Макарова Марина Николаевна, д-р мед. наук

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3176-6386>

Макаров Валерий Геннадьевич, д-р мед. наук,
профессор

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2447-7888>

Kira T. Sultanova, Cand. Sci. (Med.)

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9846-8335>

Mihail V. Miroshnikov, Cand. Sci. (Med.)

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9828-3242>

Antonina Yu. Borodina

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5386-7551>

Elizaveta V. Simonova

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8379-0279>

Zhanna Yu. Ustenko, Cand. Sci. (Vet.)

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1299-0200>

Elizaveta V. Mazukina

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1448-921X>

Kirill L. Kryshen, Cand. Sci. (Biol.)

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1451-7716>

Aleksandr A. Matichin

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7478-4942>

Marina N. Makarova, Dr. Sci. (Med.)

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3176-6386>

Valery G. Makarov, Dr. Sci. (Med.), Professor

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2447-7888>

Поступила 12.11.2024

После доработки 20.01.2025

Принята к печати 21.03.2025

Online first 21.05.2025

Received 12 November 2024

Revised 20 January 2025

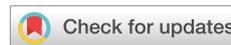
Accepted 21 March 2025

Online first 21 May 2025

УДК 616-002.5:615.015

<https://doi.org/10.30895/2312-7821-2025-450>

Оригинальная статья | Original article



Фармакогенетическое тестирование — инструмент для предотвращения гепатотоксических реакций изониазида при терапии туберкулеза легких: клинический случай

Н.М. Краснова^{1,✉}, Э.А. Емельянова¹, А.А. Егорова², Е.С. Прокопьев², А.И. Венгеровский³, Д.А. Сычев⁴

¹ Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Северо-Восточный федеральный университет имени М.К. Аммосова», Медицинский институт, ул. Белинского, д. 58, г. Якутск, 677000, Российская Федерация

² Государственное бюджетное учреждение «Научно-практический центр «Фтизиатрия» им. Е.Н. Андреева», ул. Петра Алексеева, д. 93, г. Якутск, 677015, Российская Федерация

³ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Сибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Московский тракт, д. 2, г. Томск, 634050, Российская Федерация

⁴ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1, Москва, 125993, Российская Федерация

✉ Краснова Наталья Михайловна nm.krasnova@s-vfu.ru, krasnova14@mail.ru

РЕЗЮМЕ

ВВЕДЕНИЕ. Потенциальная гепатотоксичность изониазида является ведущей причиной его отмены, что значительно уменьшает эффективность противотуберкулезной терапии, повышает риск рецидива заболевания и вызывает вторичную лекарственную устойчивость *Mycobacterium tuberculosis*. Развитие гепатотоксических реакций при применении изониазида связано с генетическими особенностями активности изофермента N-ацетилтрансферазы-2 (NAT2), участвующего в биотрансформации препарата в печени. Снижение дозы изониазида у пациентов с медленным типом ацетилирования позволяет предотвратить поражение печени, но единый алгоритм дозирования этого противотуберкулезного средства в зависимости от результатов фармакогенетического тестирования отсутствует.

ОПИСАНИЕ СЛУЧАЯ. Мужчина 35 лет, якут, с диагнозом «A16.0 Очаговый туберкулез S1–2 обоих легких в фазе инфильтрации без выделения микобактерий туберкулеза» в 2022 г. проходил лечение в отделении туберкулеза органов дыхания ГБУ Республики Саха (Якутия) «НПЦ «Фтизиатрия» им. Е.Н. Андреева». Диагноз установлен на основании клинико-лабораторных и инструментальных исследований. Назначена внутрь 1 раз/сут комбинация противотуберкулезных средств: изониазид — 500 мг, рифампицин — 600 мг, пипразинамид — 1750 мг и этамбутол — 1200 мг. В интенсивной фазе терапии туберкулеза легких у пациента появились симптомы токсического поражения печени гепатоцеллюлярного типа умеренной степени тяжести: тошнота, однократная рвота, слабость, боль в эпигастриальной области. Активность аланиновой трансаминазы в сыворотке крови повышена до 665,5 Ед/л, аспарагиновой трансаминазы — до 218,8 Ед/л. При ультразвуковом исследовании диагностированы умеренная гепатомегалия, диффузные изменения паренхимы печени, селезенки, хронический холецистит, реактивный панкреатит. По результатам фармакогенетического тестирования установлено, что пациент является носителем аллельных вариантов гена NAT2: *5, *11, *12.

© Н.М. Краснова, Э.А. Емельянова, А.А. Егорова, Е.С. Прокопьев, А.И. Венгеровский, Д.А. Сычев, 2025

ассоциированных с медленным типом ацетилирования изониазида. Противотуберкулезные средства были временно отменены, назначена гепатопротективная терапия. При продолжении лечения доза изониазида была снижена до 300 мг/сут, остальные препараты пациент принимал в прежней дозе. Переносимость противотуберкулезной терапии была удовлетворительной, гепатотоксические реакции не развивались. Интенсивная фаза лечения туберкулеза составила 64 сут. По результатам положительной клинико-рентгенологической динамики пациент выписан из стационара. Терапия в фазе продолжения включала комбинацию изониазида в дозе 300 мг и рифампицина в дозе 600 мг 1 раз/сут в течение 120 сут. После завершения терапии было констатировано клиническое излечение, пациент переведен в III группу диспансерного наблюдения.

Выводы. Индивидуализация дозы изониазида по результатам фармакогенетического тестирования позволила продолжить лечение пациента лекарственно-чувствительным туберкулезом легких и избежать повторного развития изониазид-индуцированного поражения печени.

Ключевые слова: изониазид; противотуберкулезные средства; лекарственное поражение печени; туберкулез легких; *Mycobacterium tuberculosis*; фармакогенетическое тестирование; аланиновая трансаминаза; пациент с медленным типом ацетилирования; N-ацетилтрансфераза 2; клинический случай

Для цитирования: Краснова Н.М., Емельянова Э.А., Егорова А.А., Прокопьев Е.С., Венгеровский А.И., Сычев Д.А. Фармакогенетическое тестирование — инструмент для предотвращения гепатотоксических реакций изониазида при терапии туберкулеза легких: клинический случай. *Безопасность и риск фармакотерапии*. 2025;13(3):279–289. <https://doi.org/10.30895/2312-7821-2025-450>

Финансирование. Работа выполнена без спонсорской поддержки.

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

Pharmacogenetic Testing as a Tool to Prevent Isoniazid-Induced Hepatotoxicity in Pulmonary Tuberculosis Therapy: A Case Report

Natalia M. Krasnova¹✉, Elvira A. Emelyanova¹, Alexandra A. Egorova², Egor S. Prokopiev², Alexander I. Vengerovskii³, Dmitry A. Sychev⁴

¹ M.K. Ammosov North-Eastern Federal University, Medical Institute, 58 Belinskogo St., Yakutsk 677000, Russian Federation

² E.N. Andreev Phthisiology Research-Practice Center, 93 Petra Alekseeva St., Yakutsk 677015, Russian Federation

³ Siberian State Medical University, 2 Moskovsky Hwy, Tomsk 634050, Russian Federation

⁴ Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, 2/1/1 Barrikadnaya St., Moscow 125993, Russian Federation

✉ Natalia M. Krasnova nm.krasnova@s-vfu.ru, krasnova14@mail.ru

ABSTRACT

INTRODUCTION. Hepatotoxicity is the leading cause of isoniazid discontinuation, significantly reducing the effectiveness of antituberculosis therapy, increasing the risk of disease relapse, and contributing to secondary drug resistance in *Mycobacterium tuberculosis*. The development of hepatotoxic reactions to isoniazid is associated with genetic variations in the activity of N-acetyltransferase 2 (NAT2), an enzyme responsible for hepatic biotransformation of the medicinal product. Dose reduction may prevent liver damage in slow acetylators. However, there is no unified algorithm for dosing this antituberculosis medicinal product based on the results of pharmacogenetic testing.

CASE DESCRIPTION. A 35-year-old man, a Yakut, was diagnosed with A16.0 Focal tuberculosis in the upper lobes of both lungs (S1–2) at the stage of infiltration without isolation of *Mycobacterium tuberculosis* in 2022 and was treated in the respiratory tuberculosis department of E.N. Andreev Phthisiology Research-Practice Center, Republic of Sakha (Yakutia). Diagnosis was confirmed via clinical, laboratory, and imaging findings. Initial therapy included a daily oral combination comprising isoniazid (500 mg), rifampicin (600 mg), pyrazinamide (1750 mg), and ethambutol (1200 mg). During the intensive therapy, the patient developed moderate hepatocellular liver damage, which manifested as nausea, vomiting (one episode), weakness, and epigastric pain. Serum alanine transaminase (ALT) increased to 665.5 U/L and aspartate transaminase (AST) increased to 218.8 U/L. Ultrasound examination revealed hepatomegaly, diffuse hepatic and splenic parenchymal changes, chronic cholecystitis, and reactive pancreatitis. Pharmacogenetic testing identified *NAT2* allelic variants (*5, *11, *12) associated with slow isoniazid acetylation. When treatment continued, the dose of isoniazid was reduced to 300 mg/day; the patient took the other medicines at the same doses. The tolerability of antituberculosis therapy was satisfactory, and hepatotoxic reactions did not develop. The intensive phase of tuberculosis treatment was 64 days. Showing clinical and radiological improvement, the patient was discharged from the hospital. Therapy in the continuation phase included a combination of isoniazid (300 mg) and rifampicin (600 mg) once a day for 120 days. After completion of therapy, the patient was considered clinically cured and was transferred to group III of dispensary observation (regular follow-up visits).

CONCLUSIONS. Individualisation of isoniazid dosing according to the results of pharmacogenetic testing allowed the medical team to continue treatment of the patient with drug-sensitive pulmonary tuberculosis and to avoid recurrent development of isoniazid-induced liver damage.

Keywords: isoniazid; antituberculosis agents; drug-induced liver injury; DILI; pulmonary tuberculosis; *Mycobacterium tuberculosis*; pharmacogenetic testing; alanine transaminase; slow acetylator patient; N-acetyltransferase 2; case report

For citation: Krasnova N.M., Emelyanova E.A., Egorova A.A., Prokopiev E.S., Vengerovskii A.I., Sychev D.A. Pharmacogenetic testing as a tool to prevent isoniazid-induced hepatotoxicity in pulmonary tuberculosis therapy: A case report. *Safety and Risk of Pharmacotherapy*. 2025;13(3):279–289. <https://doi.org/10.30895/2312-7821-2025-450>

Funding. The study was performed without external funding.

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

ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время при лечении туберкулеза используют более 20 лекарственных средств. Изониазид с 1952 г. остается препаратом первой линии в комплексной фармакотерапии лекарственно-чувствительного туберкулеза¹ [1]. Изониазид оказывает бактерицидное действие на микобактерии туберкулеза, но его потенциальная гепатотоксичность признана серьезной проблемой во фтизиатрии. В клинической практике острое повреждение печени, вызванное изониазидом, диагностируют у 0,5–1% пациентов, летальный исход встречается в 0,05–0,1% случаев [2].

В настоящее время установлена связь между индивидуальной активностью изофермента N-ацетилтрансферазы-2 (N-acetyltransferase 2, *NAT2*) и частотой гепатотоксических реакций при приеме изониазида² [3, 4].

Большая часть молекул изониазида ацетируется в печени при участии *NAT2* с образованием N-ацетилизониазида, затем этот метабо-

лит гидролизуется до изоникотиновой кислоты и гепатотоксического ацетилгидразина. Ацетилгидразин окисляется изоферментом цитохрома P450 2E1 (CYP2E1) в реакционноспособные метаболиты: ацетилдиазен, кетен и ион ацетилоний. Изониазид также гидролизуется амидазой с образованием гепатотоксичного соединения гидразина. Системой защиты печени служит ацетилирование ацетилгидразина до нетоксического диацетилгидразина под влиянием *NAT2* [5]. Поскольку *NAT2* является основным ферментом, участвующим в метаболизме изониазида, его низкая активность сопровождается накоплением основного токсического метаболита ацетилгидразина и развитием гепатотоксических реакций [6].

В качестве важной причины поражения печени при лечении пациентов с лекарственно-чувствительным туберкулезом органов дыхания рассматривают генетические особенности скорости биотрансформации изониазида. Ген

¹ Туберкулез у взрослых. Клинические рекомендации. Минздрав России; 2022.

² LiverTox: Clinical and research information on drug-induced liver injury. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK548754/>

NAT2 отличается выраженным полиморфизмом, что является основной причиной межличидудальных различий фармакокинетики, действия изониазида и влияет на режим его дозирования [7, 8]. Клиническое значение для выбора дозы изониазида имеет носительство полиморфных единичных нуклеотидов NAT2: *5, *6, *7, *11, *12, *13. Метаболизм изониазида ускоряют аллельные варианты NAT2*11, *12 и *13, замедляют — NAT2*5, *6, *7 [9]. На распределение полиморфного аллеля NAT2 влияют раса, этническое происхождение и место проживания пациента [10].

В популяции в зависимости от генетически детерминированной активности изофермента NAT2 выделяют три фенотипические группы: быстрые, промежуточные и медленные ацетиляторы. Медленный тип ацетилирования оценивается как маркер гепатотоксичности изониазида во всех этнических группах [3, 4, 11, 12]. У медленных ацетиляторов концентрация изониазида в плазме выше, чем концентрация у быстрых и промежуточных ацетиляторов. Площадь под фармакокинетической кривой в пределах интервала дозирования в стационарных условиях при многократном введении ($AUC_{t,ss}$) и средняя стационарная концентрация (C_{av}) изониазида в плазме крови в 2,5 раза выше у медленных ацетиляторов, чем у промежуточных, и в 3,5 раза выше, чем у быстрых [13].

Результаты метаанализа 37 клинических исследований, включающие данные о 1527 пациентах с туберкулезом, получавших изониазид (контрольная группа — 7184 человека), подтвердили, что пациенты с медленным типом ацетилирования имеют более высокий риск развития поражения печени по сравнению с таковым у быстрых и промежуточных ацетиляторов (отношение шансов 3,15; 95% доверительный интервал: 2,58–3,84; уровень статистической значимости $p < 0,000$; показатель гетерогенности $I^2 = 51,3\%$) [4].

Следует отметить, что изониазид-индуцированное поражение печени может быть обусловлено не только вариантами генетически детерминированной активности NAT2, но и негенетическими факторами: хронические заболевания печени, женский пол, истощение, ВИЧ-инфекция³, совместное применение некоторых лекарственных средств, например рифампицина, пипразинамида [2].

Использование фармакогенетического тестирования как инструмента персонализированной медицины позволяет выявлять генетические

особенности фармакокинетики и фармакодинамики лекарственных препаратов, что обеспечивает эффективное лечение и уменьшает частоту терапевтических неудач [14]. Уменьшение дозы изониазида у пациентов с туберкулезом с медленным типом ацетилирования позволяет снизить частоту гепатотоксических реакций [15–17]. Однако единый алгоритм дозирования изониазида в зависимости от результатов фармакогенетического тестирования не разработан, и проблема подбора оптимальной фармакотерапии туберкулеза по-прежнему остается актуальной.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Мужчина 35 лет, якут, в 2022 г. проходил лечение в отделении туберкулеза органов дыхания государственного бюджетного учреждения Республики Саха (Якутия) «Научно-практический центр "Фтизиатрия" им. Е.Н. Андреева» (далее — НПЦ «Фтизиатрия»).

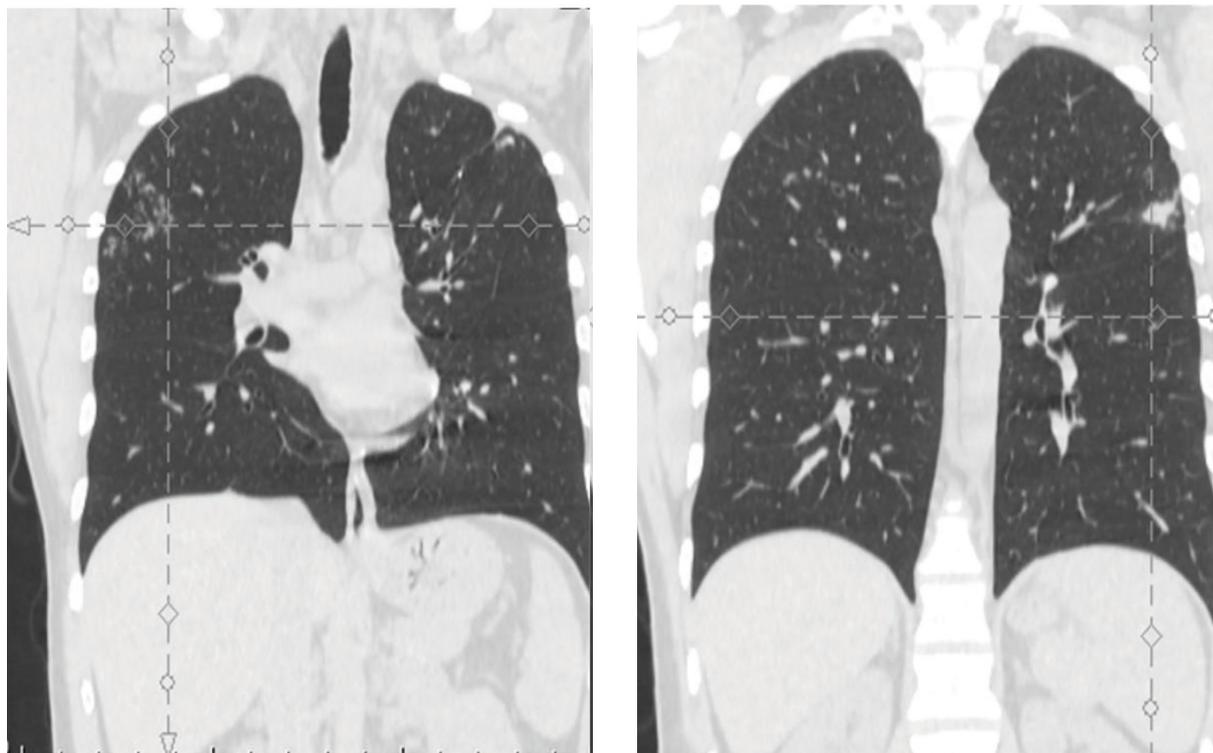
Из анамнеза: по результатам флюорографического исследования, выполненного в июле 2022 г. при медицинском осмотре, у пациента заподозрен туберкулез легких, в связи с этим он направлен на дополнительное обследование. В НПЦ «Фтизиатрия» проведена компьютерная томография органов грудной клетки (рис. 1), выявлены очаговые изменения специфического характера в сегментах S1–2 обоих легких. Пациент был госпитализирован для проведения химиотерапии туберкулеза.

При поступлении в отделение и во время противотуберкулезной химиотерапии выполняли клинические, лабораторные и инструментальные исследования в соответствии с утвержденными клиническими рекомендациями «Туберкулез у взрослых»⁴.

Объективные данные на момент поступления: состояние удовлетворительное, симптомы интоксикации отсутствуют, температура тела 36,6 °С, рост 170 см, масса тела 68 кг, индекс массы тела 23,5 кг/м² (норма). Кожный покров и видимые слизистые оболочки чистые, обычной окраски, язык чистый, влажный. Тургор мягких тканей сохранен. Периферические лимфатические узлы не увеличены. Грудная клетка правильной формы. Пальпация грудной клетки безболезненная. При перкуссии звук легочный, проводится во все отделы легких. Аускультативно дыхание жесткое, хрипы не выслушиваются. Частота дыхания 18–20 в минуту. Тоны сердца ясные, патологических шумов нет. Частота сердечных сокращений

³ Государственный реестр лекарственных средств. <https://grls.minzdrav.gov.ru/>

⁴ Туберкулез у взрослых. Клинические рекомендации. Минздрав России; 2022.



Фотография предоставлена авторами / The photograph is provided by the authors

Рис. 1. Компьютерная томограмма органов грудной клетки пациента О. от 05.07.2022, до начала лечения

Fig. 1. Computed tomography scan of the chest: Patient O., 5 July 2022, before treatment

(ЧСС) 100 уд. в минуту, артериальное давление 130/90 мм рт. ст. Живот мягкий, безболезненный. Печень и селезенка не увеличены. Мочеиспускание свободное, безболезненное. Стул, со слов пациента, ежедневный, оформлен.

Анамнез жизни: женат, имеет 2 детей, работает водителем. Контакт с источником туберкулеза не установлен.

Диагностические процедуры

Клинический анализ крови: количество эритроцитов $4,89 \times 10^{12}/л$, средний объем эритроцита 93,00, содержание общего гемоглобина 124 г/л, средняя концентрация гемоглобина в эритроците 311,00 г/л, гематокрит 47,10%, скорость оседания эритроцитов 10 мм/ч, количество лейкоцитов $4,66 \times 10^9/л$, из них лимфоцитов 23,00%, моноцитов 7,00%, сегментоядерных нейтрофилов 68,00%, эозинофилов 2,00%, количество тромбоцитов $232,00 \times 10^9/л$.

Биохимический анализ крови: содержание общего белка 55,30 г/л, альбуминов 33,40 г/л, креатинина 84,00 мкмоль/л, мочевины 3,20 ммоль/л, мочевой кислоты 406,30 мкмоль/л, общего холестерина 3,40 ммоль/л, глюкозы 5,26 ммоль/л,

общего билирубина 3,95 мкмоль/л, С-реактивного белка 8,30 мг/л, железа 24,90 мкмоль/л, кальция 4,40 ммоль/л, натрия 139,00 ммоль/л, кальция 1,92 ммоль/л, активность аланинаминотрансферазы (АЛТ) 26,60 Ед/л, аспарагиновой трансаминазы (АСТ) 20,48 Ед/л, α -амилазы 78,00 Ед/л, щелочной фосфатазы (ЩФ) 53,00 Ед/л.

Коагулограмма (гемостазиограмма): содержание фибриногена 4,00 г/л, тромбиновое время 17,70 с, протромбиновое время 13,30 с, активированное частичное тромбопластиновое время 21,40 с, протромбиновый индекс 102,00%, международное нормализованное отношение 1,00, содержание D-димера 282,3 нг/мл.

Фибробронхоскопия диагностическая с получением материала для выявления микобактерий туберкулеза от 27.07.2022. Заключение: деформирующий эндобронхит 1 ст.

Определение ДНК *Mycobacterium tuberculosis complex* (микобактерий туберкулеза) в бронхоальвеолярной лаважной жидкости с помощью метода полимеразной цепной реакции в реальном времени и в мокроте методом полимеразной цепной реакции GeneXpert – микобактерии не идентифицированы.

Исследование мокроты методом люминесцентной микроскопии для выявления кислотоустойчивых микобактерий (КУМ) в 100 полях зрения — реакция отрицательная.

Диагноз. На основании анамнеза, данных объективного осмотра, лабораторных и инструментальных методов исследования, рентгеновской томографии поставлен диагноз: А16.0 Очаговый туберкулез S1–2 обоих легких в фазе инфильтрации без выделения микобактерий туберкулеза.

Медицинские вмешательства. В соответствии с клиническими рекомендациями⁵ пациенту назначен стационарный режим для проведения химиотерапии туберкулеза в интенсивной фазе: внутрь 1 раз/сут в разное время: изониазид 500 мг (7,35 мг/кг/сут), рифампицин 600 мг (8,82 мг/кг/сут), пиразинамид 1750 мг (25,74 мг/кг/сут), этамбутол 1200 мг (17,65 мг/кг/сут). Эффективность и безопасность химиотерапии туберкулеза оценивали ежедневно по клиническим симптомам и 1 раз в месяц по показателям лабораторных и инструментальных исследований.

Пациенту выполнено фармакогенетическое тестирование для определения носительства аллельных вариантов гена *NAT2*. Для генотипирования из цельной крови выделяли ДНК с помощью набора реагентов ExtractDNA Blood («Евроген», Россия). Носительство полиморфных вариантов *NAT2*5* (rs1801280, T341C), *NAT2*6* (rs1799930, G590A), *NAT2*7* (rs1799931, G857A), *NAT2*11* (rs1799929, C481T), *NAT2*12* (rs1208, A803G), *NAT2*13* (rs1041983, C282T) определяли методом полимеразной цепной реакции в режиме реального времени на амплификаторе Real-Time CFX96 Touch (Bio-Rad, США) с помощью набора реагентов «ГенТест-М *NAT2*» (ООО «НОМОТЕК», Россия).

Для генетического исследования осуществляли забор 3–4 мл крови из вены локтевого сгиба в вакуумные пробирки с помощью закрытой вакуумной системы (Zhejiang Gongdong Medical Technology Co., Китай). Пробирки имели мелкодисперсное напыление этилендиаминэтрауксусной кислотой в качестве антикоагулянта. Генетически детерминированную скорость метаболизма измеряли, основываясь на информации веб-сайта⁶.

По результатам тестирования у пациента установлен генотип, ассоциированный с медлен-

ным типом ацетилирования изониазида (табл. 1), коррекцию дозы изониазида не проводили.

На 13 сут после начала приема противотуберкулезных средств у пациента появились жалобы на тошноту, однократную рвоту, слабость. При обследовании выявлены боль в эпигастриальной области, печень выступает из-под реберной дуги на 2,0–3,0 см, мягкой консистенции, с гладкой ровной поверхностью. В крови активность АЛТ повышена до 665,5 Ед/л, АСТ — до 218,8 Ед/л, активность ЩФ и содержание билирубина в пределах референсных значений. При ультразвуковом исследовании диагностированы умеренная гепатомегалия, диффузные изменения паренхимы печени, селезенки, хронический холецистит, реактивный панкреатит. Результаты клинико-лабораторного мониторинга и инструментальных исследований свидетельствуют о развитии осложнения противотуберкулезной химиотерапии — токсического поражения печени умеренной степени тяжести гепатоцеллюлярного типа⁷.

Согласно утвержденным клиническим рекомендациям⁸ пациенту временно, до нормализации активности трансаминаз в крови, отменены противотуберкулезные средства и проведена гепатопротективная терапия: 2 раза/сут в течение 10 сут внутривенное капельное вливание 400 мг адеметионина в 200 мл изотонического раствора натрия хлорида и 400 мл раствора

Таблица 1. Результаты фармакогенетического исследования пациента О. на носительство полиморфизма гена *NAT2*

Table 1. Results of pharmacogenetic testing of Patient O. for *NAT2* gene polymorphism carrier status

Исследуемый ген <i>Gene analysed</i>	Идентификатор ПЕН <i>SNP identifier</i>	Комбинации аллелей <i>Allele combinations</i>
<i>NAT2*13 C282T</i>	rs1041983	CC
<i>NAT2*5 T341C</i>	rs1801280	CC
<i>NAT2*11 C481T</i>	rs1799929	TT
<i>NAT2*6 G590A</i>	rs1799930	GG
<i>NAT2*12 A803G</i>	rs1208	GG
<i>NAT2*7 G857A</i>	rs1799931	GG

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

Примечание. ПЕН — полиморфизм единичных нуклеотидов.
Note. SNP, single nucleotide polymorphism.

⁵ Туберкулез у взрослых. Клинические рекомендации. Минздрав России; 2022.

⁶ https://nat.mbg.duth.gr/Human_NAT2_alleles.htm

⁷ Лекарственные поражения печени у взрослых. Клинические рекомендации. Минздрав России; 2022.

⁸ Там же.

инозин + меглюмин + метионин + никотинамид + янтарная кислота.

Извещение о развитии нежелательной реакции передано в Автоматизированную информационную систему Росздравнадзора⁹.

Динамика и исходы. В результате этих мероприятий у пациента улучшилось самочувствие, в крови нормализовались активность АЛТ и АСТ (рис. 2). Через 21 сут возобновлена противотуберкулезная химиотерапия изониазидом, доза которого снижена до 300 мг/сут (5 мг/кг/сут). Другие противотуберкулезные средства пациент продолжил принимать в ранее назначенном режиме.

После снижения дозы изониазида переносимость противотуберкулезной терапии расценена как удовлетворительная, пациент жалоб не предъявлял, активность печеночных трансаминаз не повышалась.

Пациент успешно завершил интенсивную фазу химиотерапии туберкулеза длительностью 64 сут и был выписан из стационара. По решению врачебной комиссии рекомендовано контролируемое лечение в условиях дневного стационара в фазе продолжения: комбинация изониазид 300 мг + рифампицин 600 мг внутрь 1 раз/сут в течение 120 сут. После завершения этой фазы терапии установлено клиническое излечение, пациент переведен в III группу диспансерного наблюдения.

ОБСУЖДЕНИЕ

Патогенез поражения печени, вызванного изониазидом, до конца не изучен. В настоящее время установлены три основных механизма развития поражения печени: митохондриальная дисфункция, окислительный стресс, активация иммунной системы [18]. При применении изониазида чаще всего развивается гепатоцеллюлярный тип поражения печени, он может вызывать диффузный гепатоцеллюлярный некроз [19]. Гепатоцеллюлярный тип поражения печени характеризуется повышением активности АЛТ более чем в 2 раза или соотношением АЛТ/ЩФ >5¹⁰. Активность трансаминаз в сыворотке крови растет в срок от 1 нед. до 9–12 мес. после начала лечения изониазидом [20]. В половине случаев высокий уровень АЛТ определяется к 1–6 мес. после приема изониазида [21, 22].

У большинства пациентов поражение печени изониазидом протекает бессимптомно и диагностируется только после определения в крови маркеров гепатотоксичности. Клинически может проявляться такими симптомами, как слабость, боль в животе, желтуха, тошнота и рвота [22]. В представленном клиническом случае активность АЛТ на 13 сут после начала приема изониазида превысила норму более чем в 18 раз, что сопровождалось слабостью и симптомами нарушения функции желудочно-кишечного тракта.

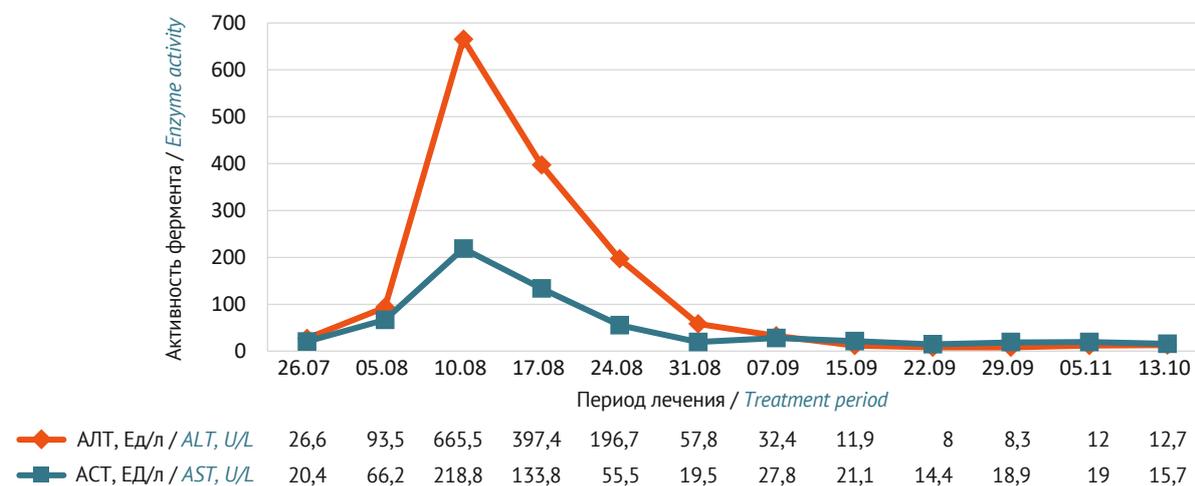


Рисунок подготовлен авторами по собственным данным / The figure is prepared by the authors using their own data

Рис. 2. Динамика активности аланиновой трансаминазы (АЛТ) и аспарагиновой трансаминазы (АСТ) в плазме крови пациента О. во время химиотерапии туберкулеза

Fig. 2. Changes in alanine transaminase (ALT) and aspartate transaminase (AST) activity in the plasma of Patient O. during chemotherapy of tuberculosis

⁹ <http://npr.roszdravnadzor.ru/>

¹⁰ Лекарственные поражения печени у взрослых. Клинические рекомендации. Минздрав России; 2022.

В ретроспективном наблюдательном исследовании [23] у пациентов с медленным типом ацетилирования гепатотоксические реакции изониазида развивались на более ранних сроках противотуберкулезной терапии: в среднем через 2 нед. (межквартильный размах: 0,5–3 мес.), у быстрых и промежуточных ацетиляторов поражение печени регистрировалось через 2 мес. от начала терапии туберкулеза (межквартильный размах: 1,7–5,5 мес.). У 5% медленных ацетиляторов патологии печени выявлялась в течение первой недели, у 16% — на второй неделе, у 45% — к 13 мес. противотуберкулезной терапии. У 2% быстрых/промежуточных ацетиляторов гепатотоксические реакции возникали через 1,5 мес. от старта лечения, частота этих реакций постепенно нарастала до 13% случаев к 13 мес.

Результаты исследования [23] свидетельствуют о важности проведения фармакогенетического тестирования для раннего выявления пациентов с медленным типом ацетилирования. Для таких пациентов риск гепатотоксичности в ранний период, особенно во время интенсивной фазы терапии (1,5 мес.), значительно выше, чем в остальной популяции, что также подтверждают данные рассматриваемого клинического случая. Поэтому необходима разработка комплекса мероприятий, направленных на своевременное прогнозирование, предотвращение и устранение гепатотоксических реакций у медленных ацетиляторов, в том числе проведение более частого клинико-лабораторного мониторинга для выявления ранних признаков гепатотоксичности. Но в настоящее время единого мнения об оптимальных сроках такого мониторинга нет.

В российских исследованиях установлены различия по распространенности медленных ацетиляторов среди этнических групп европеоидов и монголоидов, проживающих на территории Российской Федерации. Медленный тип ацетилирования наиболее часто встречается среди русского населения Санкт-Петербурга (60,0%) [24], Воронежской области (58,0%) [25], Москвы (49,0%) [26], Республики Саха (Якутия) (61,5%) [27]. Реже носителями медленных аллельных вариантов гена *NAT2* являются коренное население Республики Саха (Якутия) — якуты (22,7%) [10], а также проживающие в Республике Башкортостан русские (12,8%), татары (11,8%) и башкиры (11,4%) [28]. Учитывая такие

различия в распространенности медленных ацетиляторов среди этнических групп, врачам следует иметь настороженность в отношении вероятности медленного типа ацетилирования в указанных группах.

В инструкции по медицинскому применению (ИМП) изониазида указано, что медленным ацетиляторам препарат следует назначать с осторожностью в связи с высоким риском развития нежелательных реакций.

В соответствии с клиническими рекомендациями «Туберкулез органов дыхания у взрослых»¹¹, утвержденными Минздравом России, и ИМП изониазид для лечения лекарственно-чувствительного туберкулеза назначают ежедневно внутрь пациентам с массой тела 33–50 кг в суточной дозе 300 мг, пациентам с массой тела 51–70 кг — в дозе 300–600 мг, пациентам с массой тела более 70 кг — в дозе 600 мг. Максимальная суточная доза — 600 мг.

При приеме изониазида в стандартных дозах медленными ацетиляторами низкая скорость ацетилирования способствует медленному метаболизму препарата и увеличению концентрации его гепатотоксических промежуточных соединений в крови [29] с высоким риском поражения печени. Рекомендованные дозы изониазида для медленных ацетиляторов являются избыточными. Результаты метаанализов [16, 17], охватывающих в общей сложности данные 52 клинических исследований, показали, что предварительная коррекция дозы изониазида в соответствии с генотипом *NAT2* снижает частоту развития нежелательных реакций без потери терапевтической эффективности.

Медленным ацетиляторам изониазид может быть назначен в дозе, уменьшенной вдвое по сравнению со стандартной [9]. Дозы изониазида, обеспечивающие эффективное лечение и снижение частоты гепатотоксических реакций, составляют: для медленных ацетиляторов — 2,5 мг/кг/сут, для промежуточных — 5 мг/кг/сут, для быстрых — 7,5 мг/кг/сут [30]. Однако в настоящее время результаты исследований по определению дозы изониазида в зависимости от скорости ацетилирования под влиянием *NAT2* имеют низкий уровень доказательности, что недостаточно для создания алгоритма фармакотерапии изониазидом.

Представленный клинический случай свидетельствует о критической роли полиморфизма гена *NAT2* с генотипом медленного ацетилиро-

¹¹ Туберкулез у взрослых. Клинические рекомендации. Минздрав России; 2022.

вания в развитии поражения печени при приеме изониазида в стандартной дозе. На клиническом примере показано, что коррекция дозы изониазида с учетом типа ацетилирования позволила продолжить лечение пациента с туберкулезом и избежать повторного развития гепатотоксических реакций. Согласно ИМП, пациентам с массой тела 51–70 кг изониазид назначают в дозе 300–600 мг. В описанном случае у пациента с низкой скоростью ацетилирования дозу изониазида уменьшили до 300 мг/сут (около 4,41 мг/кг).

Эти данные свидетельствуют о том, что фармакогенетически обоснованное дозирование изониазида имеет важное значение для предотвращения нежелательных реакций при лечении пациентов с лекарственно-чувствительным туберкулезом. Результаты исследования могут быть использованы при разработке алгоритма дозирования изониазида в зависимости от генетически детерминированной активности фермента NAT2.

ВЫВОДЫ

1. Индивидуализация дозы изониазида по результатам фармакогенетического тестирования позволила продолжить лечение пациента с лекарственно-чувствительным туберкулезом легких и избежать повторного развития изониазид-индуцированного поражения печени.

2. С целью индивидуализации дозы изониазида перед началом химиотерапии всем пациентам необходимо проводить фармакогенетическое тестирование для определения скорости ацетилирования этого препарата при участии NAT2.

3. Пациентам с медленным типом ацетилирования целесообразно назначать изониазид в минимальной рекомендуемой дозе – 300 мг/сут.

4. Для своевременной диагностики и лечения поражения печени на фоне приема изониазида целесообразно разработать единый алгоритм дозирования изониазида и мониторинга клинико-лабораторных показателей у пациентов с медленным типом ацетилирования.

Литература / References

1. Daniel MT. The history of tuberculosis. *Respir Med.* 2006;100(11):1862–70.
<https://doi.org/10.1016/j.rmed.2006.08.006>
2. Суханов ДС, Алексеева ЮС, Тимофеев ЕВ. Гепатотоксическое действие и метаболизм противотуберкулезных препаратов. *Медицина: теория и практика.* 2023;8(2):48–62.
Sukhanov DS, Alekseeva YuS, Timofeev EV. Hepatotoxic effect and metabolism of anti-tuberculosis drugs. *Medicine: Theory and Practice.* 2023;8(2):48–62 (In Russ.).
<https://doi.org/10.56871/MTP.2023.90.21.007>
3. Khan S, Mandal RK, Elasalbi AM, Dar SA, Jawed A, Wahid M, et al. Pharmacogenetic association between NAT2 gene polymorphisms and isoniazid induced hepatotoxicity: trial sequence meta-analysis as evidence. *Biosci Rep.* 2019;39(1):BSR20180845.
<https://doi.org/10.1042/BSR20180845>
4. Zhang M, Wang S, Wilffert B, Tong R, Soolingen D, Hof S, et al. The association between the NAT2 genetic polymorphisms and risk of DILI during anti-TB treatment: a systematic review and meta-analysis. *Br J Clin Pharmacol.* 2018;84(12):2747–60.
<https://doi.org/10.1111/bcp.13722>
5. Pourmohamadi N, Toutkaboni MPA, Roodbari NH, Tabarsi P, Baniasadi S. Association of cytochrome P450 2E1 and N-acetyltransferase 2 genotypes with serum isoniazid level and anti-tuberculosis drug-induced hepatotoxicity: a cross-sectional study. *Iran J Med Sci.* 2023;48(5):474–83.
<https://doi.org/10.30476/ijms.2023.96145.2765>
6. Erwin ER, Addison AP, John SF, Olaleye OA, Rosell RC. Pharmacokinetics of isoniazid: the good, the bad, and the alternatives. *Tuberculosis (Edinb).* 2019;116(1):66–70.
<https://doi.org/10.1016/j.tube.2019.04.012>
7. Hong BL, D'Cunha R, Li P, Al-Shaar MH, Alghamdi WA, An G, et al. A systematic review and meta-analysis of isoniazid pharmacokinetics in healthy volunteers and patients with tuberculosis. *Clin Ther.* 2020;42(11):e220–e41.
<https://doi.org/10.1016/j.clinthera.2020.09.009>
8. Thomas L, Raju AP, Chaitra, Sekhar MS, Varma M, Saravu K, et al. Influence of N-acetyltransferase 2 (NAT2) genotype/single nucleotide polymorphisms on clearance of isoniazid in tuberculosis patients: a systematic review of population pharmacokinetic models. *Eur J Clin Pharmacol.* 2022;78(10):1535–53.
<https://doi.org/10.1007/s00228-022-03362-7>
9. Качанова АА, Пименова ЮА, Шувев ГН, Акмалова КА, Созаева ЖА, Краснова НМ и др. Изучение влияния полиморфных маркеров гена NAT2 на риск развития нежелательных реакций у пациентов с легочными формами туберкулеза, получавших изониазид и рифампицин. *Безопасность и риск фармакотерапии.* 2021;9(1):25–33.
Kachanova AA, Pimenova YuA, Shuev GN, Akmalova KA, Sozaeva ZhA, Krasnova NM, et al. Study of the effect of polymorphic markers of the NAT2 gene on the risk of adverse drug reactions in patients with pulmonary tuberculosis who received isoniazid and rifampicin. *Safety and Risk of Pharmacotherapy.* 2021;9(1):25–33 (In Russ.).
<https://doi.org/10.30895/2312-7821-2021-9-1-25-33>
10. Краснова НМ, Алексеева ЕА, Рудых ЗА, Чертовских ЯВ, Климова ТМ, Ефремова ЕН и др. Распространенность полиморфизмов гена N-ацетилтрансферазы 2 среди пациентов якутской национальности с впервые выявленным туберкулезом органов дыхания. *Вестник Российской академии медицинских наук.* 2020;75(2):154–61.
Krasnova NM, Alekseeva EA, Rudykh ZA, Chertovskiykha YaV, Klimova TM, Efremova EN, et al. Prevalence of polymorphisms in N-acetyltransferase 2 gene among patients of Yakut ethnicity newly diagnosed with pulmonary tuberculosis. *Annals of the Russian Academy of Medical Sciences.* 2020;75(2):154–61 (In Russ.).
<https://doi.org/10.15690/vramn1217>
11. Suvichapanich S, Fukunaga K, Zahroh H, Mushiroda T, Mahasirimongkol S, Toyo-Oka L, et al. NAT2 ultraslow acetylator and risk of anti-tuberculosis drug-induced liver injury: a genotype-based meta-analysis. *Pharmacogenet Genomics.* 2018;28(7):167–76.
<https://doi.org/10.1097/FPC.0000000000000339>
12. Yang S, Hwang SJ, Park JY, Chung EK, Lee JI. Association of genetic polymorphisms of CYP2E1, NAT2, GST and SLCO1B1 with the risk of anti-tuberculosis drug-induced liver injury: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open.* 2019;9(8):e027940.
<https://doi.org/10.1136/bmjopen-2018-027940>
13. Краснова НМ, Николаев ВМ, Макарова ТС, Татарнинова ОВ, Прокопьев ЕС, Кравченко АФ и др. Влияние скорости ацетилирования на фармакокинетику изониазида у пациентов с впервые выявленным туберкулезом легких. *Экспериментальная и клиническая фармакология.* 2022;85(5):25–8.
Krasnova NM, Nikolaev VM, Makarova TS, Tatarinova OV, Prokop'ev ES, Kravchenko AF, et al. Influence of the acetylation rate on isoniazid pharmacokinetics in patients with newly diagnosed pulmonary tuberculosis. *Experimental and Clinical Pharmacology.*

- 2022;85(5):25–8 (In Russ.).
<https://doi.org/10.30906/0869-2092-2022-85-5-25-28>
14. Rodrigues-Souares F, Suarez-Kurtz G. Pharmacogenomics research and clinical implementation in Brazil. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*. 2019;124(5):538–49.
<https://doi.org/10.1111/bcpt.13196>
 15. Azuma J, Ohno M, Kubota R, Yokota S, Nagai T, Tsuyuguchi K, et al. NAT2 genotype guided regimen reduces isoniazid-induced liver injury and early treatment failure in the 6-month four-drug standard treatment of tuberculosis: a randomized controlled trial for pharmacogenetics-based therapy. *Eur J Clin Pharmacol*. 2013;69(5):1091–101.
<https://doi.org/10.1007/s00228-012-1429-9>
 16. Cai Y, Yi J, Zhou C, Shen X. Pharmacogenetic study of drug-metabolising enzyme polymorphisms on the risk of anti-tuberculosis drug-induced liver injury: a meta-analysis. *PLoS One*. 2012;7(10):e47769.
<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0047769>
 17. Wang PY, Xie SY, Hao Q, Zhang C, Jiang BF. NAT2 polymorphisms and susceptibility to anti-tuberculosis drug-induced liver injury: a meta-analysis. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2012;16(5):589–95.
<https://doi.org/10.5588/ijtld.11.0377>
 18. Zhuang X, Li L, Liu T, Zhang R, Yang P, Wang X, Dai L. Mechanisms of isoniazid and rifampicin-induced liver injury and the effects of natural medicinal ingredients: A review. *Front Pharmacol*. 2022;13:1037814.
<https://doi.org/10.3389/fphar.2022.1037814>
 19. Wang P, Pradhan K, Zhong X-B, Ma X. Isoniazid metabolism and hepatotoxicity. *Acta Pharm Sin B*. 2016;6(5):384–92.
<https://doi.org/10.1016/j.apsb.2016.07.014>
 20. Metushi I, Uetrecht J, Phillips E. Mechanism of isoniazid-induced hepatotoxicity: then and now. *Br J Clin Pharmacol*. 2016;81(6):1030–6.
<https://doi.org/10.1111/bcp.12885>
 21. Долгушина АИ, Волчегорский ИА, Новоселов ПН, Ушкарева ЭВ, Олевская ЕР, Кузнецова АС. Гепатотоксичность противотуберкулезных препаратов. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2018;156(8):116–24.
<https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-156-8-116-124>
 22. Klein DJ, Boukouvala S, McDonagh EM, Shuldiner SR, Laurieri N, Thonn CF, et al. PharmGKB Summary: Isoniazid Pathway, Pharmacokinetics. *Pharmacogenet Genomics*. 2016;26(9):436–44.
<https://doi.org/10.1097/FPC.0000000000000232>
 23. Schiuma M, Dinegro S, Battini V, Torre A, Covizzi A, Civati A, et al. NAT2 acetylation status predicts hepatotoxicity during antituberculosis therapy: Cumulative risk analysis of a multiethnic cohort. *Int J Mol Sci*. 2025;26(8):3881.
<https://doi.org/10.3390/ijms26083881>
 24. Belogubova EV, Kuligina ESh, Togo AV, Karpova MB, Ulubina JM, Shutkin VA, et al. Comparison of extremes' approach provides evidence against the modifying role of NAT2 polymorphism in lung cancer susceptibility. *Cancer Lett*. 2005;221(2):177–83.
<https://doi.org/10.1016/j.canlet.2004.11.008>
 25. Gaikovitch EA, Cascorbi I, Mrozikiewicz PM, Brockmoller J, Frotschl R, Kopke K, et al. Polymorphisms of drug-metabolizing enzymes CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP1A1, NAT2 and of P-glycoprotein in a Russian population. *Eur J Clin Pharmacol*. 2003;59(4):303–12.
<https://doi.org/10.1007/s00228-003-0606-2>
 26. Кожебаева ЖМ, Гра ОА, Фадеева ВС, Голденкова-Павлова ИВ, Корсунская ИМ, Брускин СА и др. Ассоциация полиморфизма NAT2 с риском развития псориаза в Московской популяции. *Молекулярная биология*. 2009;43(1):62–76.
<https://doi.org/10.1134/S0026893309010087>
 27. Краснова НМ, Ефремова ЕН, Егорова АА, Филиппова ОИ, Чертовских ЯВ, Рудых ЗА и др. Сравнительный анализ результатов генотипирования гена N-ацетилтрансферазы 2 у пациентов с впервые выявленным туберкулезом органов дыхания, проживающих в Республике Саха (Якутия). *Бюллетень сибирской медицины*. 2020;19(4):102–9.
<https://doi.org/10.20538/1682-0363-2020-4-102-109>
 28. Генетика — фундаментальная основа инноваций в медицине и селекции. Материалы VIII научно-практической конференции с международным участием, Ростов-на-Дону, 26–29 сентября 2019 г. Ростов-на-Дону—Таганрог: Издательство Южного федерального университета; 2019.
Genetics — the fundamental basis for innovations in medicine and breeding. Proceedings of the VIII scientific and practical conference with international participation, Rostov-on-Don, September 26–29, 2019. Rostov-on-Don—Taganrog: Southern Federal University Publishing House; 2019 (In Russ.).
 29. Сналина НЕ, Сычев ДА. Генетические предикторы гепатотоксичности изониазида. *Молекулярная медицина*. 2018;16(2):31–6.
<https://doi.org/10.29296/24999490-2018-02-04>
 30. Matsumoto T, Ohno M, Azuma J. Future of pharmacogenetics-based therapy for tuberculosis. *Pharmacogenomics*. 2014;15(5):601–7.
<https://doi.org/10.2217/pgs.14.38>

Вклад авторов. Все авторы подтверждают соответствие своего авторства критериям ICMJE. Наибольший вклад распределен следующим образом: *Н.М. Краснова* — сбор и анализ данных литературы, анализ и интерпретация результатов исследования, написание текста рукописи; *Э.А. Емельянова* — сбор и анализ данных литературы; *А.А. Егорова* — забор крови и отслеживание динамики лабораторных показателей пациента; *Е.С. Прокопьев* — концепция работы, формулировка выводов; *А.И. Венгеровский* и *Д.А. Сычев* — утверждение окончательной версии рукописи для публикации.

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

Authors' contributions. All authors confirm that they meet the ICMJE criteria for authorship. The most significant contributions were as follows. *Natalia M. Krasnova* collected and analysed literature data, analysed and interpreted the study results, drafted the manuscript. *Elvira A. Emelyanova* collected and analysed literature data. *Alexandra A. Egorova* took blood samples and monitored the dynamics of the patient's laboratory values; *Egor S. Prokopiev* developed the concept of the work and formulated the conclusions. *Alexander I. Vengerovskii, Dmitry A. Sychev* approved the final version of the manuscript for publication.

Consent for publication. The patients 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

Краснова Наталия Михайловна, канд. мед. наук,
доцент

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4811-7801>

Емельянова Эльвира Андреевна, канд. мед. наук,
доцент

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2832-4544>

Егорова Александра Алексеевна

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3027-2731>

Прокопьев Егор Спиридонович

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7489-9221>

Венгеровский Александр Исаакович, д-р мед. наук,
профессор

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5094-3742>

Сычев Дмитрий Алексеевич, академик РАН, д-р мед.
наук, профессор

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4496-3680>

Поступила 22.07.2024

После доработки 15.05.2025

Принята к публикации 04.06.2025

Online first 01.07.2025

Natalia M. Krasnova, Cand. Sci. (Med.), Associate Pro-
fessor

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4811-7801>

Elvira A. Emelyanova, Cand. Sci. (Med.), Associate
Professor

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2832-4544>

Alexandra A. Egorova

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3027-2731>

Egor S. Prokopiev

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7489-9221>

Alexander I. Vengerovskii, Dr. Sci. (Med.), Professor

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5094-3742>

Dmitry A. Sychev, Academician of the Russian Academy
of Sciences, Dr. Sci. (Med.), Professor

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4496-3680>

Received 22 July 2024

Revised 15 May 2025

Accepted 4 June 2025

Online first 1 July 2025

УДК 615.065:616.69:612.663.53

<https://doi.org/10.30895/2312-7821-2025-13-3-290-299>

Обзор | Review



Терапевтический потенциал мио-инозитола при недостаточности мужской репродуктивной функции: коррекция параметров сперматогенеза и окислительного стресса (обзор)

С.М. Гюлахмедова¹, А.А. Дружинина¹, О.С. Аляутдина², Е.М. Елисеева¹, А.А. Чистохина¹

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), Трубевская ул., д. 8, стр. 2, Москва, 119991, Российская Федерация

✉ Гюлахмедова Сафия Мирзабеговна giulakhmedovasm@expmed.ru

РЕЗЮМЕ

ВВЕДЕНИЕ. Мужское бесплодие, в частности недостаточность мужской репродуктивной функции, часто связано с окислительным стрессом. Мио-инозитол, обладающий антиоксидантными свойствами, играет важную роль в различных биохимических и клеточных процессах, происходящих в сперматозоидах, в том числе положительно влияет на функцию митохондрий и подвижность сперматозоидов. Это создает предпосылки для его применения в комплексном лечении недостаточности мужской репродуктивной функции различного генеза, включая олигоастенотератозооспермию, астенозооспермию, а также при вспомогательных репродуктивных технологиях.

ЦЕЛЬ. Оценка возможности и эффективности применения инозитола для восстановления сперматогенеза у мужчин при нарушениях репродуктивной функции, вызванных окислительным стрессом.

ОБСУЖДЕНИЕ. Окислительный стресс вызывает нарушение клеточной мембраны сперматозоидов, дисфункцию митохондрий и повреждение ДНК. Показано, что мио-инозитол оказывает положительное воздействие на сперматогенез за счет антиоксидантных свойств и активизации митохондриального метаболизма. Он способствует увеличению производства АТФ, снижает уровень маркеров окислительного повреждения, уменьшает фрагментацию ДНК и улучшает морфологию сперматозоидов. Мио-инозитол также повышает уровень тестостерона в клетках, увеличивает подвижность сперматозоидов за счет оптимизации взаимодействия актин-глобулин и модулирует содержание внутриклеточного кальция, необходимого для окислительного метаболизма и синтеза АТФ. По данным клинических исследований, мио-инозитол увеличивает общую подвижность сперматозоидов на 20–30%, долю прогрессивно-подвижных сперматозоидов до 40%, повышает частоту оплодотворений на 10–15% и снижает фрагментацию ДНК на 3–5%. Применение мио-инозитола при криоконсервации спермы уменьшает уровень активных форм кислорода, апоптоз, фрагментацию ДНК сперматозоидов, поддерживает митохондриальный мембранный потенциал и повышает эффективность окислительного фосфорилирования.

ВЫВОДЫ. Мио-инозитол является перспективным соединением для терапии недостаточности мужской репродуктивной функции, включая олигоастенотератозооспермию, астенозооспермию, а также для подготовки спермы к использованию при вспомогательных репродуктивных технологиях. Благодаря антиоксидантным свойствам мио-инозитол может быть рекомендован в случае, когда предполагается или лабораторно

© С.М. Гюлахмедова, А.А. Дружинина, О.С. Аляутдина, Е.М. Елисеева, А.А. Чистохина, 2025

подтверждается окислительное повреждение спермы. Однако для подтверждения положительного влияния мио-инозитола на репродуктивную функцию у мужчин необходимы дальнейшие масштабные контролируемые исследования.

Ключевые слова: инозитол; мио-инозитол; сперматогенез; сперма; олигозооспермия; астенозооспермия; тератозооспермия; фертильность; мужское бесплодие; окислительный стресс; фрагментация ДНК; вспомогательные репродуктивные технологии; подвижность сперматозоидов

Для цитирования: Голахмедова С.М., Дружинина А.А., Аляутдина О.С., Елисеева Е.М., Чистохина А.А. Терапевтический потенциал мио-инозитола при недостаточности мужской репродуктивной функции: коррекция параметров сперматогенеза и окислительного стресса (обзор). *Безопасность и риск фармакотерапии*. 2025;13(3):290–299. <https://doi.org/10.30895/2312-7821-2025-13-3-290-299>

Финансирование. Работа выполнена в рамках государственного задания ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России № 056-00001-25-00 на проведение прикладных научных исследований (номер государственного учета НИР 124022300127-0).

Потенциальный конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Therapeutic Potential of Myo-Inositol in Male Infertility: Correction of Spermatogenesis Parameters and Oxidative Stress (Review)

Safiya M. Giulakhmedova¹, Anna A. Druzhinina¹, Olga S. Alyautdina², Ekaterina M. Eliseeva¹, Anna A. Chistokhina¹

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

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

✉ Safiya M. Giulakhmedova giulakhmedovasm@expmed.ru

ABSTRACT

INTRODUCTION. Male infertility, in particular reproductive system deficiency, is often associated with oxidative stress. Myo-inositol antioxidant properties are essential for various biochemical and cellular processes in spermatozoa; for example, they contribute to mitochondrial function and sperm motility. This creates an opportunity to use inositol in the complex infertility treatment of various aetiology, including oligoasthenoteratozoospermia, asthenozoospermia, and in assisted reproductive technologies.

AIM. This study aimed to evaluate the possibility and effectiveness of using inositol for spermatogenesis restoration in male reproductive dysfunction caused by oxidative stress.

DISCUSSION. Oxidative stress damages sperm cell membrane, causes mitochondrial dysfunction, and affects DNA. Studies show that myo-inositol positively impacts spermatogenesis due to its antioxidant properties and activation of mitochondrial metabolism. It promotes ATP production, reduces oxidative damage markers, decreases DNA fragmentation and improves sperm morphology. Moreover, myo-inositol increases cellular testosterone, optimises actin – globulin binding, thus enhancing sperm motility, and modulates intracellular calcium concentrations necessary for oxidative metabolism and ATP synthesis. Clinical studies have shown that inositol increases overall sperm motility by 20–30%; progressive motility – up to 40%; fertilisation rate – by 10–15%, and reduces DNA fragmentation by 3–5%. Myo-inositol used for sperm cryopreservation reduces reactive oxygen and apoptosis, maintains mitochondrial membrane potential, and increases oxidative phosphorylation efficiency by 6–15%.

CONCLUSIONS. Myo-inositol is a promising therapeutic compound for treating male infertility of various aetiology, including oligoasthenoteratozoospermia, asthenozoospermia, and for preparing sperm in assisted reproductive technologies. Also, due to its antioxidant properties, myo-inositol can be recommended in suspected or confirmed oxidative damage to sperm. However, large controlled trials are needed to confirm positive effect of myo-inositol on male reproductive function.

Keywords: inositol; myo-inositol; spermatogenesis; sperm; oligozoospermia; asthenozoospermia; teratozoospermia; fertility; male infertility; oxidative stress; DNA fragmentation; assisted reproductive technologies; sperm motility

For citation: Giulakhmedova S.M., Druzhinina A.A., Alyautdina O.S., Eliseeva E.M., Chistokhina A.A. Therapeutic potential of myo-inositol in male infertility: Correction of spermatogenesis parameters and oxidative stress (review). *Safety and Risk of Pharmacotherapy*. 2025;13(3):290–299.
<https://doi.org/10.30895/2312-7821-2025-13-3-290-299>

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. 056-00001-25-00 (R&D Registry No. 124022300127-0).

Disclosure. The authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

По данным отчета Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), распространенность бесплодия среди взрослого населения составляет около 17,5% (примерно каждый шестой человек в мире), что свидетельствует об острой необходимости всестороннего анализа причин его возникновения¹. В Российской Федерации за 10 лет (2011–2021 гг.) распространенность женского бесплодия возросла на треть, мужского – почти в два раза². Недостаточность мужской репродуктивной функции, на долю которой приходится до 50% случаев бесплодия в браке [1], связана в большинстве случаев с нарушением сперматогенной функции [2]. Косвенным свидетельством значимости этой проблемы в популяции может служить пересмотр ВОЗ в 2021 г.³ показателей качества спермы в сторону понижения по сравнению с 2012 г.⁴

Одной из важнейших причин нарушения сперматогенеза является окислительный стресс, который может развиваться под действием таких экзогенных факторов, как курение, злоупотребление алкоголем, стресс, загрязнение окружающей среды, вредные условия труда⁵ [3–6], а также вследствие применения некоторых лекарственных препаратов (например, антибиотиков, нестероидных противовоспалительных препаратов и др.) [7–9]. Распространенность недостаточности мужской репродуктивной функции, вызванной окислительным стрессом, во всем мире составляет около 37,2 млн случаев [10].

Для повышения мужской фертильности в настоящее время применяют антиоксидантные средства, содержащие несколько компонентов,

которые оказывают синергическое действие [11]. Инозитол, в частности его изомер мио-инозитол, играет ключевую роль в ряде биохимических и клеточных процессов сперматозоидов: регуляция ионного обмена, поддержание целостности митохондрий, модуляция активности белков, антиоксидантная защита [12–14]. Это обеспечивает предпосылки для применения мио-инозитола в терапии недостаточности мужской репродуктивной функции различного генеза, включая олигоастенотератозоосперию (снижение концентрации, подвижности, нарушение морфологии сперматозоидов), астенозоосперию (снижение подвижности сперматозоидов) и при криоконсервации спермы.

Цель работы – оценка возможности и эффективности применения инозитола для восстановления сперматогенеза у мужчин при нарушениях репродуктивной функции, вызванных окислительным стрессом.

Поиск литературы на русском и английском языках проводили с помощью поисковой системы Google Scholar, в биомедицинских и академических электронных базах данных PubMed, Embase, Cochrane Library, eLIBRARY.RU, КиберЛенинка, Lens.org по ключевым словам: инозитол/inositol, мио-инозитол/myo-inositol, олигозооспермия/oligozoospermia, астенозооспермия/asthenozoospermia, тератозооспермия/teratozoospermia, олигоастенозооспермия/oligoasthenozoospermia, сперматогенез/spermatogenesis. В обзор включали полнотекстовые статьи, содержащие результаты экспериментальных и клинических исследований применения мио-инозитола при нарушении сперма-

¹ ВОЗ: бесплодием страдает каждый шестой человек в мире. <https://www.who.int/ru/news/item/04-04-2023-1-in-6-people-globally-affected-by-infertility>

² Мкртчян ТМ. Бесплодие в России и в мире. Репробанк; 2021. <https://reprobank.ru/novosti/stati/besplodie-v-rossii>

³ Лабораторное руководство ВОЗ по исследованию и обработке эякулята человека. 6 изд. ВОЗ; 2021. <https://www.who.int/ru/publications/i/item/9789240030787>

⁴ Руководство ВОЗ по исследованию и обработке эякулята человека. 5 изд. ВОЗ; 2012. <https://maximus2012.nethouse.ru/static/doc/0000/0000/0349/349989.hkxwajjzo.pdf>

⁵ Мужское бесплодие. Клинические рекомендации. Минздрав России; 2025.

тогенеза в период с 2016 по 2025 гг., а также клинические руководства и рекомендации ВОЗ.

ОСНОВНАЯ ЧАСТЬ

Механизмы влияния окислительного стресса на качество спермы

Высокая чувствительность сперматозоидов к окислительному стрессу определяется тем фактом, что они подвергаются воздействию активных форм кислорода (АФК), участвующих в физиологических функциях в процессе созревания клеток⁶. Необходимая для сперматозоидов энергия выделяется в результате гликолиза и окислительного фосфорилирования. Мембраны сперматозоидов содержат большое количество полиненасыщенных жирных кислот, которые обеспечивают необходимую для оплодотворения текучесть. В то же время полиненасыщенные жирные кислоты уязвимы к перекисному окислению липидов [15]. Таким образом, риски окислительного повреждения сперматозоидов заложены на этапе их физиологического развития. Окислительное повреждение приводит к нарушению текучести, целостности и проницаемости мембран, вызывает митохондриальную дисфункцию и повреждение (фрагментацию) ДНК сперматозоидов. В свою очередь, эти процессы приводят к снижению жизнеспособности и оплодотворяющей способности сперматозоидов, которая может быть снижена даже при формальной сохранности показателей эякулята [16, 17], в том числе при проведении экстракорпорального оплодотворения (ЭКО) и интрацитоплазматической инъекции сперматозоида [17, 18]. При фрагментации ДНК сперматозоида повышается вероятность появления ошибок в генетическом материале, которые могут быть переданы в процессе оплодотворения и вызвать генетические отклонения у эмбриона⁷.

Лекарственно-индуцированное окислительное повреждение сперматозоидов

Лекарственные средства разных фармакологических групп оказывают негативный эффект на сперматогенез через индукцию окислительного стресса [19]. Наибольший отрицательный эффект имеют противоопухолевые и противоэпилептические препараты, гормоны, некоторые

антидепрессанты, антибиотики, иммунодепрессанты, а также средства для коррекции обмена липидов (статины) [20–22]. Например, длительное применение статинов в доклинических исследованиях на здоровых грызунах приводило к снижению качества спермы и продукции тестостерона, а также к ухудшению фертильности [21]. Антидепрессанты также могут нарушать показатели спермограммы, но имеющиеся данные противоречивы, а влияние при краткосрочном применении минимально; долгосрочные последствия требуют уточнения [22].

В систематическом обзоре M. Semet и соавт. (2017) [19] обобщены основные фармакологические классы и отдельные лекарственные препараты, оказывающие доказанное или вероятное негативное влияние на сперматогенез и показатели спермы у мужчин. В большинстве случаев отрицательное воздействие на сперматогенез, созревание сперматозоидов, половую функцию были обратимы после отмены лекарственного препарата либо их выраженность была незначительной при коротком курсе лечения, однако для некоторых препаратов (сульфасалазин, азатиоприн, микофенолат мофетил и метотрексат) доказан риск необратимого повреждения в экспериментах на животных или при длительной терапии у человека [19, 20].

Данные о негативном влиянии лекарственных препаратов на мужскую фертильность постоянно дополняются. Так, результаты систематического обзора M. Capelo и соавт. (2024), в котором оценивали влияние наиболее широко используемых нестероидных противовоспалительных лекарственных препаратов, показали, что парацетамол и ибупрофен значительно снижают подвижность и количество сперматозоидов, в то время как данные для аспирина и дипирона остаются ограниченными [9]. В исследовании на животных A.F. Ajaui и соавт. (2020) показано, что длительное применение кодеина вызывает значимое увеличение фрагментации ДНК сперматозоидов, снижение их количества, жизнеспособности и подвижности главным образом за счет стимуляции окислительного повреждения. Степень фрагментации ДНК сперматозоидов положительно коррелирует с уровнем 8-гидрокси-2'-дезоксигуанозина, биомаркера окислительного повреждения ДНК, и активностью каспазы 3, биомаркера апоптоза. Основную роль в ухудшении показателей качества

⁶ Мужское бесплодие. Клинические рекомендации. Минздрав России; 2025.

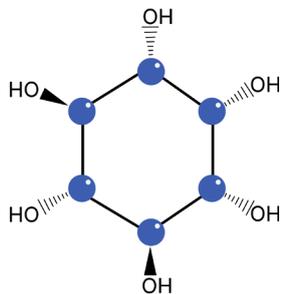
⁷ ClinicalTrials.gov. Efficacy study of a food supplement with Myo-inositol, N-Acetyl-Cystein, Zinc and Vitamins on sperm DNA fragmentation. <https://clinicaltrials.gov/study/NCT04959864>

сперматозоидов при этом играет окислительный стресс, а влияние на апоптоз является сопутствующим [23]. Полученные *in vitro* S.Z. Pinto и соавт. (2025) данные свидетельствуют о снижении подвижности сперматозоидов при воздействии антиретровирусных препаратов (долутегравир, тенофовир, эмтрицитабин), изменения становятся значимыми через 90 мин после применения [24].

Влияние инозитола на окислительный стресс

Инозитол представляет собой витаминоподобное вещество, основной биологически активной формой которого является мио-инозитол. Мио-инозитол — важный компонент структурных липидов, входит в состав мембран эукариотических клеток, синтезируется почками (около 4 г/сут) [12].

Результаты исследования *in vitro* L. Governini и соавт. (2020) демонстрируют, что мио-инозитол увеличивает продукцию АТФ и уровень потребления кислорода сперматозоидами, то есть способствует повышению митохондриального метаболизма [25]. Это соединение также уменьшает концентрацию 8-гидрокси-2'-дезоксигуанозина и других биомаркеров структурных повреждений, связанных с окислительным



Мио-инозитол / *Myo-inositol*

повреждением. Антиоксидантная активность мио-инозитола проявляется как снижением уровня фрагментации ДНК сперматозоидов, так и улучшением морфологического состояния клеток, предотвращая апоптоз сперматозоидов, и повышением качества эмбрионов при ЭКО или интрацитоплазматической инъекции сперматозоида [13, 26].

Мио-инозитол также повышает уровень тестостерона в клетках и увеличивает подвижность сперматозоидов за счет оптимизации взаимодействия актин-глобулин [18]. В сперматозоидах мио-инозитол выступает в роли модулятора уровня внутриклеточного кальция, ответственного за окислительный метаболизм

в митохондриях и синтез АТФ [13, 27]. Метаболические процессы в митохондриях сперматозоидов, протекающие с участием мио-инозитола, обобщены на *рисунке 1*.

Влияние мио-инозитола на параметры спермы: результаты метаанализов и рандомизированных контролируемых исследований

M. Vazquez-Levin и соавт. (2020) [28] проведен систематический анализ публикаций о влиянии мио-инозитола на параметры спермы (концентрацию, подвижность, морфологию) и успешность оплодотворения (естественного и с использованием вспомогательных репродуктивных технологий). Показано, что на фоне применения инозитола происходило увеличение общей подвижности сперматозоидов в среднем на 20–30% и доли прогрессивно-подвижных сперматозоидов до 40% в некоторых исследованиях. Частота оплодотворений увеличивалась на 10–15% по сравнению с контрольной группой как в естественных условиях, так и в результате вспомогательных репродуктивных технологий. Фрагментация ДНК при обработке сперматозоидов *in vitro* снижалась на 3–5%.

Следует обратить внимание на гетерогенность проанализированных исследований: различия в дозировках (2–4 г/сут), продолжительности лечения (1–6 мес.) и составе добавок (мио-инозитол часто комбинировали с фолиевой кислотой, L-карнитином). Во многих проанализированных исследованиях были выборки малого размера (менее 100 участников), а дизайн не предполагал включения группы контроля. По мнению авторов, несмотря на полученные обнадеживающие данные, необходимы более строгие научные исследования для верификации клинической эффективности мио-инозитола и уточнения молекулярных механизмов его действия [28].

Метаанализ M. Ghaemi и соавт. (2024), обобщивший данные 16 клинических исследований различного дизайна, посвященных оценке эффективности терапии мио-инозитолом у мужчин со сниженной фертильностью, выявил, что применение мио-инозитола ассоциируется с достоверным увеличением общей подвижности (стандартизированная разность средних (SMD) 0,90; $p=0,001$) и доли прогрессивно-подвижных сперматозоидов (SMD 1,48; $p=0,008$), а также повышением уровня тестостерона у мужчин с олигоастеротозооспермией (SMD 0,54; $p<0,0001$) [29].

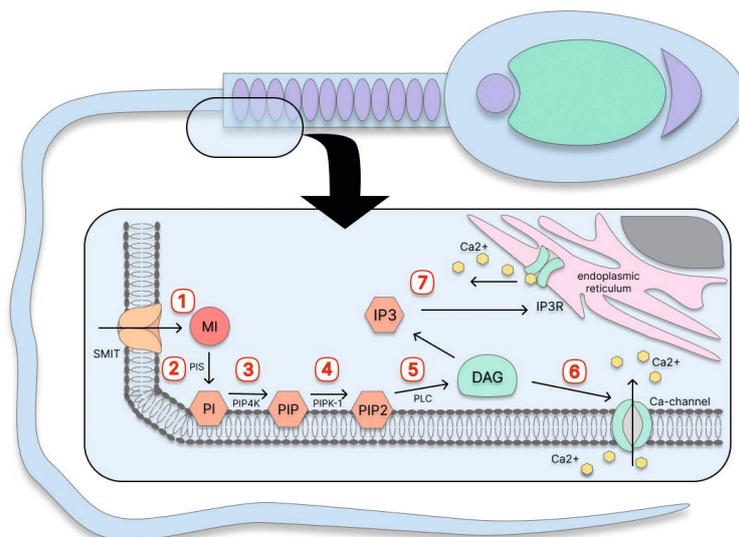


Рисунок подготовлен авторами / The figure is prepared by the authors

Рис. 1. Метаболизм мио-инозитола (MI) в митохондриях сперматозоидов. 1) MI транспортируется в цитозоль через натрий-мио-инозитоловый транспортер (SMIT); 2) в цитозоле MI метаболизируется в фосфатидилинозитол (PI) с помощью фосфатидилинозитолсинтетазы (PIS); 3) PI фосфорилируется в фосфатидилинозитол-(4)-монофосфат (PIP) с помощью фосфатидилинозитол-4-киназы (PIP4K); 4) PIP фосфорилируется в фосфатидилинозитол-(4,5)-бифосфат (PIP2) с помощью фосфатидилинозитол-4-фосфат-5-киназы 1 (PIP5K1); 5) фосфолипаза C (PLC) метаболизирует PIP2 в 1,2-диацилглицерол (DAG); 6) DAG активирует открытие кальциевых каналов на мембране клетки, что приводит к притоку кальция извне; 7) DAG активирует инозитол-(1,4,5)-трифосфат (IP3), который активирует рецептор IP3 (IP3R), вызывая высвобождение кальция из резервуара эндоплазматического ретикулума

Fig. 1. Myo-inositol (MI) metabolism in sperm mitochondria. 1) MI transported into the cytosol via sodium-myoinositol transporter (SMIT); 2) In the cytosol, MI is metabolised into phosphatidylinositol (PI) by phosphatidylinositol synthetase (PIS); 3) PI is phosphorylated into phosphatidylinositol-(4)-monophosphate (PIP) by phosphatidylinositol-4-kinase (PIP4K); 4) PIP is phosphorylated into phosphatidylinositol(4,5)-biphosphate (PIP2) by phosphatidylinositol 4-phosphate 5-kinase 1 (PIP5K1); 5) Phospholipase C (PLC) metabolises PIP2 into 1,2-diacylglycerol (DAG); 6) DAG activates the opening of calcium channels on the cell membrane, leading to calcium influx from the outside; 7) DAG activates inositol-(1,4,5)-triphosphate (IP3), which activates the IP3 receptor (IP3R), causing calcium stored in the endoplasmic reticulum to be released

Снижение фрагментации ДНК сперматозоидов было статистически значимым (SMD -1,37, $p=0,01$), что важно в контексте предотвращения передачи генетических ошибок потомству. В большинстве исследований, включенных в метаанализ, отмечена тенденция к небольшому увеличению жизнеспособности сперматозоидов и отсутствию выраженных изменений в их морфологии после терапии мио-инозитолом. В 4 исследованиях, помимо параметров спермы, сообщалось о частоте наступления беременности, при применении мио-инозитола она составила 34% (95% ДИ: 21–48%). По мнению авторов, это соединение может использоваться для улучшения мужской фертильности, особенно в случаях сниженной подвижности сперматозоидов и высокого уровня фрагментации ДНК. Однако не во всех исследованиях эффект был одина-

ково выраженным. Количество исследований, в которых сообщалось об исходах беременности, было ограничено, и требуется проведение дальнейших исследований с большей выборкой для уточнения оптимальных дозировок и групп пациентов [29].

M. Santoro и соавт. (2020) в проспективном лонгитюдном исследовании изучили влияние мио-инозитола на сперматогенез [30]. Участники (51 человек) были разделены на 3 группы: 21 – с нормозооспермией (группа H) и две группы по 15 мужчин с олигоастенотератозооспермией (группы B и C). В группе B изучали действие мио-инозитола (2 мг/мл) на показатели спермы *in vitro*, участники в группе C принимали смесь, содержащую 1 г мио-инозитола, по 30 мг L-карнитина, L-аргинина, витамина E, 55 мкг селена и 200 мкг фолиевой кислоты, 1 раз/сут

в течение 3 мес. В группах В и С количество сперматозоидов с прогрессивной подвижностью увеличилось на 10% ($p < 0,01$), количество непрогрессивно-подвижных сперматозоидов – также на 10% ($p < 0,001$ и $p < 0,05$ в группе В и С соответственно). Уровень неподвижных сперматозоидов снизился в группах В и С на 20 и 10% соответственно ($p < 0,001$), причем показатель в группе В был близок к группе с нормальной спермой (группа Н). Показатель жизнеспособности сперматозоидов также был выше в группах В (8%, $p < 0,05$) и С (5%, $p < 0,01$) по сравнению с исходным средним значением, но ниже, чем в группе Н. В ходе исследования ни один пациент не сообщал о нежелательных реакциях на фоне приема мио-инозитола. Полученные результаты свидетельствуют о том, что компоненты изучаемой смеси действуют как непосредственно на сперматозоиды, так и на сперматогенез, улучшая показатели спермы *in vitro* и *in vivo*. Однако исследование проведено на выборке малого размера, и для уточнения данных требуется проведение исследований на выборках большего размера.

В продолжающемся одноцентровом проспективном рандомизированном двойном слепом интервенционном исследовании⁸ оценивается эффективность воздействия пищевой добавки с мио-инозитолом, N-ацетил-цистеином, цинком и витаминами на фрагментацию ДНК сперматозоидов. В исследование включены 72 пациента в возрасте 20–45 лет с уровнем фрагментации ДНК сперматозоидов $\geq 30\%$ и с отрицательным результатом посева спермы. Пациенты рандомизированы в соотношении 1:1 на 2 группы: в первой группе принимали пищевую добавку с мио-инозитолом, во второй – плацебо. Уровень фрагментации ДНК сперматозоидов измеряется при первом визите через 16 ± 2 нед. лечения. Ожидаемый результат: снижение скорости фрагментации ДНК сперматозоидов у участников, принимавших пищевую добавку, составит $\geq 23\%$ по сравнению с группой, получавшей плацебо. В настоящее время результаты не опубликованы, исследование продолжается.

Эффекты мио-инозитола при криоконсервации спермы

В исследовании, проведенном R. Ponchia и соавт. (2021), 25 образцов нормозооспермической спермы были разделены на три группы: 1) криоконсервированные образцы без мио-ино-

зитола; 2) обработанные мио-инозитолом (20 мг/мл) перед криоконсервацией; 3) обработанные мио-инозитолом (20 мг/мл) после криоконсервации [31]. Анализ образцов показал, что обработка мио-инозитолом приводила к значительному улучшению качества спермы после процедуры замораживания–размораживания. Жизнеспособность сперматозоидов увеличилась в обработанной сперме, особенно если обработка была проведена после криоконсервации ($p < 0,001$). Тенденция к увеличению прогрессивной подвижности наблюдалась как в образцах, обработанных до замораживания, так и после. Но статистическая значимость была достигнута только для спермы, обработанной после криоконсервации: прогрессивная подвижность сперматозоидов увеличилась на $\sim 6\%$ ($p < 0,01$). В сперме, обработанной мио-инозитолом после размораживания, зарегистрировано значительное увеличение потребления кислорода ($p < 0,05$), что свидетельствует о повышении эффективности окислительного фосфорилирования и продукции АТФ, а также снижение уровня карбонилированных белков – раннего маркера окислительного стресса ($p < 0,05$). Авторы пришли к выводу, что использование мио-инозитола после размораживания спермы снижает окислительный стресс, улучшает жизнеспособность и подвижность сперматозоидов, а также повышает эффективность энергетического метаболизма [31].

M. Azizi и соавт. (2022) изучили влияние мио-инозитола на параметры спермы, подвергшейся криоконсервации, у 25 мужчин в возрасте от 25 до 40 лет с астенозооспермией [32]. Образцы спермы, собранные через 3–5 сут полового воздержания, были разделены на три равные аликвоты и случайным образом распределены на три группы: 1) свежая сперма; 2) сперма с замораживающей средой (контрольная группа), 3) сперма с замораживающей средой и мио-инозитолом (2 мг/мл). Сперму контрольной группы и сперму с добавлением мио-инозитола подвергли криоконсервации и хранению в течение 7 сут. После этого сперму размораживали в течение 15 мин при комнатной температуре и оценивали ее качество. Показатели жизнеспособности, общей подвижности и морфологии сперматозоидов после криоконсервации с мио-инозитолом были статистически значимо выше ($p < 0,01$, $p < 0,01$ и $p < 0,05$ соответственно), чем в контрольной группе. При добавлении мио-инозитола ста-

⁸ ClinicalTrials.gov. Efficacy study of a food supplement with Myo-inositol, N-Acetyl-Cystein, Zinc and Vitamins on sperm DNA fragmentation. <https://clinicaltrials.gov/study/NCT04959864>

статистически значимо (по сравнению с контролем) снижался уровень фрагментации ДНК (что свидетельствует о защите генетического материала при криоконсервации), повышался потенциал митохондриальной мембраны (улучшение мембранной функции и активности митохондрий ($p < 0,05$)), снижался уровень маркера окислительного стресса малонового диальдегида, а общий антиоксидантный потенциал повышался ($p < 0,05$) по сравнению с контролем [32].

Положительное влияние мио-инозитола при криоконсервации спермы в данных исследованиях объясняется, таким образом, снижением количества АФК, степени апоптоза, поддержанием митохондриального мембранного потенциала, снижением повреждений ДНК сперматозоидов и увеличением эффективности окислительного фосфорилирования. Это подтверждает эффективность мио-инозитола как антиоксиданта и его потенциал для улучшения репродуктивных результатов при использовании криоконсервированной спермы.

Безопасность мио-инозитола

Безопасность инозитола подтверждена как на моделях *in vivo*, так и в нескольких клинических исследованиях [33]. Только при использовании в высокой дозировке (12 г/сут и более) у пациентов были отмечены нарушения функции желудочно-кишечного тракта (тошнота, вздутие живота, диарея), которые не были дозозависимыми при дальнейшем увеличении дозировки [34]. Отметим, что максимальная доза мио-инозитола в рассмотренных исследованиях составляла 4 г/сут [28]. В более поздних клинических исследованиях, по данным метаанализа M. Ghaemi и соавт. (2024), на фоне применения мио-инозитола не было выявлено случаев развития нежелательных реакций у мужчин и их партнерш [29], что подтверждает безопасность применения мио-инозитола в используемых дозировках.

Перспективы применения мио-инозитола

Результаты проведенного анализа данных литературы показали, что мио-инозитол в клинической практике может использоваться в комплексной терапии в следующих случаях:

1. Нарушение сперматогенеза. Наиболее выраженный эффект отмечен у пациентов с олигоастенотератозооспермией. Применение мио-инозитола показано для повышения общей и прогрессивной подвижности сперматозоидов,

что важно при лечении идиопатической недостаточности мужской репродуктивной функции [11, 18, 30, 31].

2. Астенозооспермия. Подтверждено статистически значимое улучшение подвижности сперматозоидов при использовании мио-инозитола [11, 29–31, 35–37].

3. Подготовка спермы к использованию при вспомогательных репродуктивных технологиях (ЭКО, интрацитоплазматической инъекции сперматозоида). Прием мио-инозитола внутрь или инкубация спермы с мио-инозитолом позволяют повысить показатели качества сперматозоидов, участвующих в оплодотворении. Особенно актуально для пациентов с повторными неудачами ЭКО и снижением подвижности сперматозоидов [11, 30, 36–38].

4. Повышенный уровень окислительного стресса. Благодаря антиоксидантным свойствам мио-инозитол может быть рекомендован в случаях, когда предполагается или лабораторно подтверждается окислительное повреждение спермы (например, при воздействии токсических факторов, хронических воспалительных заболеваниях) [36, 37].

Тщательный сбор анамнеза, результатов обследования, а также учет индивидуальных особенностей пациента являются критически важными при принятии решения о терапии.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Обладающий антиоксидантным действием мио-инозитол является перспективным соединением для терапии недостаточности мужской репродуктивной функции, ассоциированной с окислительным стрессом. Результаты проведенного анализа литературы показали, что применение мио-инозитола у мужчин перспективно для улучшения сперматогенеза, подвижности, морфологии и функции митохондрий сперматозоидов, снижения уровня повреждений ДНК сперматозоидов при олигоастенотератозооспермии, астенозооспермии, выраженном окислительном стрессе, а также для повышения эффективности вспомогательных репродуктивных технологий. Однако многие проведенные к настоящему времени исследования эффективности мио-инозитола при недостаточности мужской репродуктивной функции имели малую численность выборок, не все были стандартизированы по дизайну, в ряде исследований мио-инозитол использовался в комбинации с другими соединениями, что могло повлиять на достоверность и воспроизводимость результатов.

Для оптимизации стратегий лечения недостаточности мужской репродуктивной функции и разработки клинических рекомендаций

применения мио-инозитола необходимо проведение масштабных контролируемых исследований.

Литература / References

1. Андреева МВ, Хаят СШ, Сорокина ТМ и др. Формы патозоспермии у мужчин с бесплодием в браке и/или с нарушениями репродуктивной системы. *Андрология и генитальная хирургия*. 2017;18(2):33–8. Андреева MV, Khayat SS, Sorokina TM, et al. Forms of pathozoospermia in men with infertility in marriage and/or with disorders of the reproductive system. *Andrology and Genital Surgery*. 2017;18(2):33–8 (In Russ.). <https://doi.org/10.17650/2070-9781-2017-18-2-33-38>
2. Imran M, Zia R, Arshad M, et al. Exploration of the genetic and environmental determinants of male infertility: a comprehensive review. *Egypt J Med Hum Genet*. 2025;26:68. <https://doi.org/10.1186/s43042-025-00703-w>
3. Zhou Y, Zhang H, Yan H, et al. Deciphering the role of oxidative stress in male infertility: Insights from reactive oxygen species to antioxidant therapeutics. *Front Biosci (Landmark Ed)*. 2025;30(4):27046. <https://doi.org/10.31083/FBL27046>
4. Pavuluri H, Bakhtiyar Z, Panner Selvam MK, Hellstrom WJG. Oxidative stress-associated male infertility: Current diagnostic and therapeutic approaches. *Medicina (Kaunas)*. 2024;60(6):1008. <https://doi.org/10.3390/medicina60061008>
5. Ilaacqua A, Izzo G, Emerenziani GP, et al. Lifestyle and fertility: The influence of stress and quality of life on male fertility. *Reprod Biol Endocrinol*. 2018;16(1):115. <https://doi.org/10.1186/s12958-018-0436-9>
6. Епанчинцева ЕА, Селятицкая ВГ. Распространенность социальных факторов риска развития мужского бесплодия: курения, употребления алкоголя и наркотических веществ у мужчин из бесплодных пар, влияние «северного типа» употребления алкоголя на показатели эякулята. *Сибирский научный медицинский журнал*. 2023;43(3):95–103. Епанчинцева ЕА, Селятицкая ВГ. The prevalence of social risk factors for the development of male infertility: smoking, alcohol and narcotic use in men from infertile couples, the influence of the "northern type" of alcohol consumption on ejaculate indicators. *Siberian Scientific Medical Journal*. 2023;43(3):95–103 (In Russ.). <https://doi.org/10.18699/SSMJ20230312>
7. Гамидов СИ, Шатылко ТВ, Попова АЮ и др. Оксидативный стресс сперматозоидов: клиническое значение и коррекция. *Медицинский Совет*. 2021;(3):19–27. Gamidov SI, Shatylo TV, Popova AY, et al. Sperm oxidative stress: Clinical significance and management. *Medical Council*. 2021;(3):19–27 (In Russ.). <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-3-19-27>
8. Кадыров ЗА, Акрамов ММ, Алдыраков ЭМ. Воздействие антибактериальных препаратов на сперматогенез (обзор литературы). *Андрология и генитальная хирургия*. 2020;21(4):40–6. Kadyrov ZA, Akramov MM, Aldyrakov EM. The effect of antibiotics on spermatogenesis (review). *Andrology and Genital Surgery*. 2020;21(4):40–6 (In Russ.). <https://doi.org/10.17650/2070-9781-2020-21-4-40-46>
9. Capelo MF, Monteiro PB, Anastácio VM. Effects of major analgesics on male fertility: A systematic literature review. *JBRA Assist Reprod*. 2024;28(2):331–40. <https://doi.org/10.5935/1518-0557.20240020>
10. Agarwal A, Baskaran S, Parekh N, et al. Male infertility. *Lancet*. 2021;397(10271):319–33. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)32667-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)32667-2)
11. Ших ЕВ, Гребенщикова ЛЮ, Жукова ОВ, Багдасарян АА. Терапевтические стратегии применения мио-инозитола в лечении мужского фактора бесплодия. *Гинекология*. 2022;24(4):319–26. Shikh EV, Grebenshikova LY, Zhukova OV, Bagdasaryan AA. Myo-inositol in the treatment of male factor infertility. *Gynecology*. 2022;24(4):319–26 (In Russ.). <https://doi.org/10.26442/20795696.2022.4.201822>
12. Овчинников РИ. Мужское бесплодие, связанное с окислительным стрессом сперматозоидов: патогенез и терапевтический подход. *Медицинский совет*. 2022;(5):46–53. Ovchinnikov RI. Male infertility associated with oxidative stress of spermatozoa: pathogenesis and therapeutic approach. *Medical Council*. 2022;(5):46–53 (In Russ.). <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-5-46-53>
13. De Luca MN, Colone M, Gambioli R, et al. Oxidative stress and male fertility: Role of antioxidants and inositols. *Antioxidants*. 2021;10(8):1283. <https://doi.org/10.3390/antiox10081283>
14. Condorelli RA, La Vignera S, Mongioi LM, et al. Myo-inositol as a male fertility molecule: speed them up! *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2017;21(2 Suppl):30–5. PMID: 28724176
15. Bisht S, Faiq M, Tolahunase M, Dada R. Oxidative stress and male infertility. *Nat Rev Urol*. 2017;14(8):470–85. <https://doi.org/10.1038/nrurol.2017.69>
16. Sharma A, Minhas S, Dhillon WS, Jayasena CN. Male infertility due to testicular disorders. *J Clin Endocrinol Metab*. 2021;106(2):442–59. <https://doi.org/10.1210/clinem/dqaa781>
17. Агавердиев БН, Асфандияров ФР, Круглов ВА и др. Антиоксидантная терапия в коррекции ДНК-фрагментации сперматозоидов. *Экспериментальная и клиническая урология*. 2024;17(2):26–34. Agaverdiev BN, Asfandiyarov FR, Kruglov VA, et al. Antioxidant therapy in the correction of sperm DNA fragmentation. *Experimental and Clinical Urology*. 2024;17(2):26–34 (In Russ.). <https://doi.org/10.29188/2222-543-2024-17-2-26-34>
18. Montanino Oliva M, Minutolo E, Lipa A, et al. Effect of myoinositol and antioxidants on sperm quality in men with metabolic syndrome. *Int J Endocrinol*. 2016;2016:1674950. <https://doi.org/10.1155/2016/1674950>
19. Semet M, Paci M, Saïas-Magnan J, et al. The impact of drugs on male fertility: a review. *Andrology*. 2017;5(4):640–63. <https://doi.org/10.1111/andr.12366>
20. Velez D, Ohlander S. Medical therapies causing iatrogenic male infertility. *Fertil Steril*. 2021;116(3):618–24. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2021.07.1202>
21. Araújo Leite GA, Lazzari VM, Simão VA, Sanabria M. Effects of statins on male reproductive health: A systematic review of rodent studies and their potential implications to human male reproduction. *Crit Rev Toxicol*. 2025;55(5):507–25. <https://doi.org/10.1080/10408444.2025.2504395>
22. Dos Santos LOP, da Silva PRQ, Gonçalves NC, et al. Impact of antidepressants on male fertility and seminal parameters: A systematic review. *Reprod Sci*. 2025;32(6):1768–74. <https://doi.org/10.1007/s43032-025-01858-y>
23. Ajayi AF, Akhigbe RE. Codeine-induced sperm DNA damage is mediated predominantly by oxidative stress rather than apoptosis. *Redox Rep*. 2020;25(1):33–40. <https://doi.org/10.1080/13510002.2020.1752003>
24. Pinto SZ, Aneck-Hahn N. Effect of *in vitro* exposure of first-line antiretrovirals on healthy human spermatozoa on kinematics and motility. *Int Urol Nephrol*. 2025;57(6):1715–35. <https://doi.org/10.1007/s11255-024-04340-x>
25. Governini L, Ponchia R, Artini PG, et al. Respiratory mitochondrial efficiency and DNA oxidation in human sperm after *in vitro* myo-inositol treatment. *J Clin Med*. 2020;9(6):1638. <https://doi.org/10.3390/jcm9061638>
26. Osman R, Lee S, Almubarak A, et al. Antioxidant effects of myo-inositol improve the function and fertility of cryopreserved boar semen. *Antioxidants (Basel)*. 2023;12(9):1673. <https://doi.org/10.3390/antiox12091673>
27. Пустотина ОА, Дикке ГБ, Остроменский ВВ. Роль инозитола в репродукции человека. *Акушерство и гинекология*. 2022;(2):111–8. Pustotina OA, Dikke GB, Ostromensky VV. The role of inositol in human reproduction. *Obstetrics and Gynecology*. 2022;(2):111–8 (In Russ.). <https://doi.org/10.18565/aig.2022.2.111-118>
28. Vazquez-Levin MH, Verón GL. Myo-inositol in health and disease:

- its impact on semen parameters and male fertility. *Andrology*. 2020;8(2):277–98.
<https://doi.org/10.1111/andr.12718>
29. Ghaemi M, Seighali N, Shafiee A, et al. The effect of Myo-inositol on improving sperm quality and IVF outcomes: A systematic review and meta-analysis. *Food Sci Nutr*. 2024;12(11):8515–24.
<https://doi.org/10.1002/fsn3.4427>
30. Santoro M, Aquila S, Russo G. Sperm performance in oligoasthenoteratozoospermic patients is induced by a nutraceuticals mix, containing mainly myo-inositol. *Syst Biol Reprod Med*. 2020;67(1):50–63.
<https://doi.org/10.1080/19396368.2020.1826067>
31. Ponchia R, Bruno A, Renzi A, et al. Oxidative stress measurement in frozen/thawed human sperm: The protective role of an *in vitro* treatment with myo-inositol. *Antioxidants*. 2021;11(1):10.
<https://doi.org/10.3390/antiox11010010>
32. Azizi M, Cheraghi E, Soleimani Mehranjani M. Effect of myo-inositol on sperm quality and biochemical factors in cryopreserved semen of patients with asthenospermia. *Andrologia*. 2022;54(10):14528.
<https://doi.org/10.1111/andr.14528>
33. Formoso G, Baldassarre MPA, Ginestra F, et al. Inositol and antioxidant supplementation: Safety and efficacy in pregnancy. *Diabetes Metab Res Rev*. 2019;35(5):e3154.
<https://doi.org/10.1002/dmrr.3154>
34. Carlomagno G, Unfer V. Inositol safety: Clinical evidences. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2011;15(8):931–6. PMID: 21845803
35. Dinkova A, Martinov D, Konova E. Efficacy of myo-inositol in the clinical management of patients with asthenozoospermia. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2017;21(2 Suppl):62–5. PMID: 28724182
36. Жукова ОВ, Ших ЕВ. Клинико-фармакологические подходы к применению антиоксидантной терапии при мужском бесплодии. *Фармакология & фармакотерапия*. 2024;(4):18–26.
Zhukova OV, Shikh EV. Clinical and pharmacological approaches to the use of antioxidant therapy in male infertility. *Pharmacology & Pharmacotherapy*. 2024;(4):18–26 (In Russ.).
https://doi.org/10.46393/27152129_2024_4_18-26
37. Роживанов РВ, Чернова МО, Роживанова ЕР, Есауленко ДИ. Коррекция окислительного стресса и репродуктивная реабилитация мужчин. *Проблемы репродукции*. 2023;29(6):106–15.
Rozhivanov RV, Chernova MO, Rozhivanova ER, Yesaulenko DI. Treatment of oxidative stress and male reproductive rehabilitation. *Russian Journal of Human Reproduction*. 2023;29(6):106–15 (In Russ.).
<https://doi.org/10.17116/repro202329061106>
38. Korosi T, Barta C, Rokob K, Torok T. Physiological Intra-Cytoplasmic Sperm Injection (PICSI) outcomes after oral pretreatment and semen incubation with myo-inositol in oligoasthenoteratozoospermic men: results from a prospective, randomized controlled trial. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2017;21(2 Suppl):66–72. PMID: 28724183

Вклад авторов. Все авторы подтверждают соответствие своего авторства критериям ICMJE. Наибольший вклад распределен следующим образом: С.М. Голахмедова — сбор, анализ, систематизация и интерпретация данных литературы, написание и редактирование текста рукописи, формулировка выводов; А.А. Дружинина — анализ и систематизация данных литературы, пересмотр содержания рукописи; О.С. Аляутдина — концепция исследования, критический пересмотр и редактирование текста рукописи, формулировка выводов; Е.М. Елисеева — сбор, анализ и систематизация данных литературы, написание и редактирование текста рукописи; А.А. Чистохина — подготовка иллюстративных материалов, формулировка выводов, доработка текста рукописи.

Authors' contributions. All the authors confirm that they meet the ICMJE criteria. The most significant contributions were as follows. *Safiya M. Giulakhmedova* collected, analysed, systematised and interpreted literature data, wrote and edited the manuscript text, and formulated the conclusions. *Anna A. Druzhinina* analysed and systematised literature data, revised the manuscript content. *Olga S. Alyautdina* revised the manuscript content, critically revised and edited the manuscript, and formulated the conclusions. *Ekaterina M. Eliseeva* collected, analysed and systematised literature data, wrote the manuscript text, and edited the manuscript text. *Anna A. Chistokhina* designed the figure, formulated the conclusions, and edited the manuscript.

ОБ АВТОРАХ / AUTHORS

Голахмедова Сафия Мирзабеговна

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9416-8135>

Дружинина Анна Александровна

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

Аляутдина Ольга Сергеевна, д-р мед. наук, профессор

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0770-8020>

Елисеева Екатерина Максимовна

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

Чистохина Анна Андреевна

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

Поступила 04.07.2025

После доработки 11.08.2025

Принята к публикации 11.09.2025

Safiya M. Giulakhmedova

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9416-8135>

Anna A. Druzhinina

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

Olga S. Alyautdina, Dr. Sci. (Med.), Professor

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0770-8020>

Ekaterina M. Eliseeva

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

Anna A. Chistokhina

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

Received 4 July 2025

Revised 11 August 2025

Accepted 11 September 2025

УДК 615.065:616.36-005.8:616-005.1

<https://doi.org/10.30895/2312-7821-2025-13-3-300-312>



Оригинальная статья | Original article

Безопасность двойной антитромбоцитарной терапии после острого инфаркта миокарда и приверженность пациентов лечению: анализ данных ЕМИАС

С.Б. Фитилев^{1,2}, И.И. Шкрбнева^{1,2}, Д.А. Клюев^{1,✉}, А.В. Возжаев¹, А.О. Оваева¹

¹ Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы», ул. Миклухо-Маклая, д. 6, Москва, 117198, Российская Федерация

² Государственное бюджетное учреждение здравоохранения города Москвы «Городская поликлиника № 2 Департамента здравоохранения города Москвы», ул. Фруктовая, д. 12, Москва, 117556, Российская Федерация

✉ **Клюев Дмитрий Алексеевич** kliuev_da@pfur.ru

РЕЗЮМЕ

ВВЕДЕНИЕ. Реальную эффективность и безопасность двойной антитромбоцитарной терапии (ДАТТ) целесообразно оценивать, если есть уверенность, что пациенты выполняют предписания врачей. Для поиска причин неприверженности ДАТТ необходим совокупный анализ развития нежелательных реакций (НР), их врачебной коррекции и развития клинически значимых ишемических событий у пациентов после острого инфаркта миокарда (ОИМ).

ЦЕЛЬ. Провести анализ частоты и тяжести геморрагических реакций в зависимости от приверженности пациентов двойной антитромбоцитарной терапии на основании данных Единой медицинской информационно-аналитической системы (ЕМИАС) за 2021–2023 гг. (г. Москва) для оценки влияния на клинические исходы.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ. Проведен ретроспективный анализ данных ЕМИАС о пациентах, находившихся под диспансерным наблюдением кардиологов московской поликлиники в течение 1 года после ОИМ. Для регистрации НР использовали рекомендованный ВОЗ метод, основанный на учете всех медицинских записей о пациенте. Приверженность ДАТТ оценивали методом учета реализованных электронных рецептов. В анализ включены 168 пациентов, приверженных ДАТТ в первые 6 месяцев терапии.

РЕЗУЛЬТАТЫ. При выписке из стационара пациенты получали ацетилсалициловую кислоту в дозе 100 мг (97,6%) в комбинации с ингибитором P2Y12-рецепторов тромбоцитов, преимущественно тикагрелором (76,2%). Комплексную приверженность ДАТТ во втором полугодии утратили 73 (44,5%) человека (неприверженные). Геморрагии любой степени тяжести в течение года зарегистрированы у 24,4% пациентов (общее число НР – 57); в первом полугодии – у 15,5%. Во втором полугодии степень тяжести кровотечений по шкале BARC была выше среди сохранивших приверженность пациентов по сравнению с неприверженными ($p=0,035$). Коррекция ДАТТ кардиологами осуществлялась у 29,3% пациентов с кровотечениями, чаще в первом полугодии (22% против 7,3% во втором; $p=0,029$). Число госпитализаций по кардиальным причинам во втором полугодии было выше у неприверженных пациентов ($p=0,047$), которые преимущественно отказывались от приема ацетилсалициловой кислоты (доля обеспеченных дней $52,9\pm 26,9\%$) в среднем на протяжении $111,7\pm 37,7$ сут («обрыв» терапии).

ВЫВОДЫ. Только 56,5% пациентов после ОИМ сохранили приверженность ДАТТ во втором полугодии. Частота геморрагических НР за год составила 24,4%. Данные НР были тяжелее у приверженных ($p=0,035$), однако госпитализации по кардиальным причинам преобладали у неприверженных пациентов ($p=0,047$). Необходим мониторинг баланса риска кровотечений и тромботических событий при длительной ДАТТ; целесообразна персонализация подхода в клинической практике: стратификация риска кровотечений с использованием шкал PRECISE-DAPT/BARC, для пациентов с высоким риском – ранний переход на монотерапию (например, клопидогрел после 3–6 мес.) с акцентом на баланс между антиишемической эффективностью и геморрагическим риском.

© С.Б. Фитилев, И.И. Шкрбнева, Д.А. Клюев, А.В. Возжаев, А.О. Оваева, 2025

Ключевые слова: геморрагические осложнения; двойная антитромбоцитарная терапия; доля обеспеченных дней; ЕМИАС; кровотечения; нежелательные реакции; острый инфаркт миокарда; приверженность фармакотерапии; учет реализованных электронных рецептов

Для цитирования: Фитилев С.Б., Шкробнева И.И., Ключев Д.А., Возжаев А.В., Оваева А.О. Безопасность двойной антитромбоцитарной терапии после острого инфаркта миокарда и приверженность пациентов лечению: анализ данных ЕМИАС. *Безопасность и риск фармакотерапии*. 2025;13(3):300–312. <https://doi.org/10.30895/2312-7821-2025-13-2-300-312>

Финансирование. Работа выполнена без спонсорской поддержки.

Потенциальный конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Safety of Post-Infarction Dual Antiplatelet Therapy and Patient Adherence: EMIAS Data Analysis

Sergey B. Fitilev^{1,2}, Irina I. Shkrebneva^{1,2}, Dmitry A. Klyuev^{1,✉}, Alexander V. Vozzhaev¹, Anna O. Ovaeva¹

¹ Patrice Lumumba Peoples' Friendship University of Russia,
6 Miklukho-Maklay St., Moscow 117198, Russian Federation

² City Polyclinic No. 2, Moscow Healthcare Department,
12 Fruktovaya St., Moscow 117556, Russian Federation

✉ Dmitry A. Klyuev kliuev_da@pfur.ru

ABSTRACT

INTRODUCTION. Actual effectiveness and safety of dual antiplatelet therapy (DAPT) can be evaluated only when patients genuinely adhere to prescribed therapy. Investigating the causes of non-adherence to DAPT inevitably involves a comprehensive analysis of adverse drug reactions (ADR), their clinical management, and the occurrence of clinically significant ischemic events in patients surviving acute myocardial infarction (AMI).

AIM. This study aimed to analyse the adherence dynamics to DAPT in the context of haemorrhagic complications, their pharmacological management, and clinically significant cardiac events in patients over the first year following AMI. The data were provided by Unified Medical Information Analysis System (EMIAS), Moscow, for the years 2021-2023.

MATERIALS AND METHODS. A retrospective analysis was performed using EMIAS data on patients who were under outpatient follow-up by cardiologists at a Moscow polyclinic for one year following AMI. "Method based on assessment of all medical records" (WHO) was used to register ADRs. Patient medication adherence was evaluated by tracking prescription claims for individual DAPT components and in total. Only patients who demonstrated adherence to DAPT during the first six months of therapy ($n=168$) were included in the analysis.

RESULTS. Upon hospital discharge, patients received acetylsalicylic acid 100 mg (97.6%) in combination with a P2Y12 platelet inhibitor, predominantly ticagrelor (76.2%). During the second six-month period, 73 (44.5%) patients lost adherence to DAPT (non-adherent). Haemorrhages of any severity were recorded in 24.4% of patients over the year (total ADRs – 57); and in 15.5% in the first six months. Within 6–12 months, compared to non-adherent patients, the severity of bleeding according to the BARC scale was higher among those who maintained adherence ($p=0.035$), with serious haemorrhagic ADRs observed only in this group. DAPT adjustment by cardiologists was performed in 29.3% of patients with bleeding, more often in the first half of the year than in the second (22% vs 7.3%; $p=0.029$). The number of hospitalisations for cardiac reasons in 6–12 months was higher in the non-adherent group ($p=0.047$), who mainly discontinued acetylsalicylic acid (PDC 52.9±26.9%) for an average of 111.7±37.7 days ("therapy interruption").

CONCLUSIONS. Among patients initially adherent to DAPT in the first six months, only 56.5% maintained adherence in the second half of the year following AMI. The annual incidence of haemorrhagic ADRs was 24.4%. These ADRs were more severe among those who maintained adherence ($p=0.035$), however, more non-adherent patients were hospitalised for cardiac reasons ($p=0.047$). Benefit-risk balance of haemorrhages and thrombosis should be monitored for long-term DAPT; personalised approach is feasible in clinical practice, including risk stratification of haemorrhages using PRECISE-DAPT/BARC scales; high-risk patients require early switch to monotherapy (such as clopidogrel after 3–6 months) focusing on the balance between anti-ischaemic effectiveness and risk of haemorrhage.

Keywords: haemorrhagic complications; dual antiplatelet therapy; proportion of days covered; EMIAS; bleeding; haemorrhage; adverse reactions; acute myocardial infarction; medication adherence; pharmacy refill records

For citation: Fitilev S.B., Shkrebneva I.I., Klyuev D.A., Vozzhaev A.V., Ovaeva A.O. Safety of post-infarction dual antiplatelet therapy and patient adherence: EMIAS data analysis. *Safety and Risk of Pharmacotherapy*. 2025;13(3):300–312. <https://doi.org/10.30895/2312-7821-2025-13-2-300-312>

Funding. The study was performed without external funding.

Disclosure. The authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Двойная антитромбоцитарная терапия (ДАТТ) в течение 12 мес. после перенесенного пациентом острого инфаркта миокарда (ОИМ) – рекомендация класса I¹. Соблюдение режима приема препаратов является ключевым компонентом, достоверно снижающим риск повторных коронарных событий [1]. Однако в реальной клинической практике сохраняется низкая приверженность компонентам ДАТТ, а приверженность обоим препаратам в течение года изучена слабо [2–5].

Проблема актуальна даже в клинических исследованиях [6]. Несоблюдение терапии, несмотря на ее краткосрочность (до 12 мес.), встречается часто и ухудшает прогноз продолжительности жизни. Данные реестра PARIS (Patterns of non-adherence to dual antiplatelet regimen in stented patients) [7] подтвердили негативные последствия прерывания ДАТТ после стентирования. Продолжение терапии в период с 6 по 12 мес. (во втором полугодии) после ОИМ со стентированием необходимо для профилактики рецидивов, если нет противопоказаний или высокого риска кровотечений.

Оценка эффективности и безопасности лечения возможна только при уверенности в соблюдении пациентами предписаний врачей. Основными причинами прекращения приема препаратов для лечения сердечно-сосудистых заболеваний в Российской Федерации являются окончание льготного периода лекарственного обеспечения и недисциплинированность пациентов². Следует отметить, что г. Москва – один из немногих субъектов Российской Федерации, где пациенты после ОИМ и чрескожного коронарного вмешательства (ЧКВ) получают льготную годовую антиагрегантную терапию.

Среди объективных причин низкой приверженности фармакотерапии следует выделить

нежелательные реакции (НР), развитие которых зачастую вынуждает пациентов прерывать лечение [8]. Особое значение в данной категории имеют кровотечения, являющиеся одним из наиболее серьезных и клинически значимых рисков при приеме антитромботических препаратов, что требует тщательного анализа их влияния на продолжительность и качество проводимой терапии. Врачи амбулаторного звена сталкиваются с дилеммой: корректировать НР или снижать риск ишемических событий [1, 9, 10].

Евразийские клинические рекомендации по диагностике и лечению острого коронарного синдрома с подъемом сегмента ST однозначно запрещают рутинную деэскалацию ДАТТ [11]. Российские клинические рекомендации 2024 г. по стабильной ишемической болезни сердца рекомендуют регулярно пересматривать соотношение пользы и риска терапий³.

Решением проблемы может стать индивидуальный подход к профилю и выраженности НР, для реализации которого необходимо изучение и обоснование соответствующих алгоритмов действия. Анализ НР в комплексе с динамикой приверженности ДАТТ и врачебной коррекцией антиагрегантной терапии позволит глубже понять взаимосвязи между данными факторами и их влияние на клинические исходы.

Цель работы – провести анализ частоты и тяжести геморрагических реакций в зависимости от приверженности пациентов ДАТТ на основании данных ЕМИАС за 2021–2023 гг. (г. Москва) для оценки влияния на клинические исходы.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Дизайн исследования. Ретроспективное популяционное исследование на основе данных Единой медицинской информационно-аналитической системы (ЕМИАС) г. Москвы. Период наблюдения – 12 мес. с момента выписки

¹ Стабильная ишемическая болезнь сердца. Клинические рекомендации. Минздрав России; 2024.

² Двухлетнее льготное лекарственное обеспечение пациентов с инфарктом миокарда. Эффективная фармакотерапия. 2022;18(40):44–55. EDN: [UGEOLX](https://doi.org/10.30895/2312-7821-2022-18-40-44-55)

³ Стабильная ишемическая болезнь сердца. Клинические рекомендации. Минздрав России; 2024.

пациента из стационара; период включения пациентов – 2021–2023 гг.

В исследование были включены только пациенты, относящиеся к льготным категориям, получающим региональные льготы, а также лица, имеющие право на обеспечение лекарственными препаратами по льготе 723 (инфаркт миокарда в первые 6 мес. после события) и по льготе 758 (пациенты, перенесшие инфаркт миокарда), при этом диагноз подтверждался по кодам МКБ-10: I21–I22.

Критерии включения: возраст >18 лет с подтвержденным ОИМ; наличие льготных рецептов на антитромбоцитарные препараты (ацетилсалициловая кислота (АСК), ингибиторы P2Y₁₂-рецепторов тромбоцитов – клопидогрел, тикагрелор, прасугрел), оформленных ≤14 сут после выписки; назначение препаратов с доказанными прогностическими свойствами (статины, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента или блокаторы рецепторов ангиотензина II, бета-адреноблокаторы) или документированные противопоказания. Критерии невключения: назначение антикоагулянтов; показатель приверженности фармакотерапии по значению доли обеспеченных дней (ДОД) для ДАТТ <80% в первые 6 мес.

Источник данных. Электронные медицинские карты пациентов, находившихся под диспансерным наблюдением кардиолога поликлиники после перенесенного ОИМ. Для обезличивания персональных данных каждому пациенту присваивали индивидуальный номер.

Сбор данных из электронных медицинских карт проводили провизоры, клинический фармаколог и кардиолог. Провизоры регистрировали демографические показатели и анамнез, факты реваскуляризации миокарда, результаты диагностики, анализы крови, рассчитывали индекс коморбидности Чарльсона (ИКЧ) [12, 13], индекс PRECISE-DAPT [14]. Фиксировали данные рецептов на ДАТТ: дата реализации, МНН препаратов, доза, кратность приема. Клиницисты анализировали все записи врачей общего и узкого профиля за 12 мес. наблюдения, выписные эпикризы госпитализаций, рекомендации по изменению ДАТТ.

Приверженность фармакотерапии оценивали в течение 6 и 12 мес. по показателю ДОД – методу учета реализованных электронных рецептов [15]. Расчет ДОД проводили с учетом госпитализаций и отмены препаратов.

Порог оптимальной приверженности определяли как ДОД ≥80%, что соответствует стандартному значению, при котором достигается максимальная клиническая польза от терапии, согласно данным литературы и ранее опубликованной методике [15]. Пациенты с ДОД <80% хотя бы для одного антиагреганта в течение соответствующего периода наблюдения (первого полугодия, второго полугодия или всего года) считались неприверженными. Прекращение лечения менее чем на 14 сут определялось как временное прерывание при условии возобновления терапии. Такой порог выбран на основании опубликованных данных, согласно которым кратковременные перерывы продолжительностью до 2 недель, как правило, не оказывают значимого влияния на долгосрочную клиническую эффективность антитромботической терапии [7]. Для оценки степени тяжести геморрагических эпизодов использовали шкалу BARC (Bleeding Academic Research Consortium), согласно которой кровотечения классифицируются по степеням тяжести: от BARC 1 (несущественные, не требующие медицинского вмешательства) до BARC 5 (фатальные кровотечения).

Анализ нежелательных реакций проводили методом, основанным на учете всех медицинских записей о пациенте⁴. Анализировали НР, соответствующие критериям серьезности (смерть, госпитализация). Госпитализации разделены на 3 группы: кровотечения, кардиальные и некардиальные причины.

С учетом риска возникновения тромботических последствий при ОИМ и/или ЧКВ в случае изменения интенсивности ДАТТ, согласно клиническим рекомендациям, выделяли ранний (со 2 по 30 сут) и поздний (с 31 сут до 12 мес.) периоды⁵.

Статистическую обработку данных осуществляли с использованием библиотек SciPy 1.13.0, lifelines 0.28.0 и NumPy 1.26.0 для Python 3.11.12. Для непрерывных величин приведены: среднее (*M*) и стандартное отклонение (*SD*) или медиана (*Me*) и межквартильный диапазон (IQR, 25–75%) в зависимости от типа распределения (нормальность проверяли критерием Шапиро–Уилка). Качественные параметры описывали абсолютной и относительной (%) частотой принятия каждого из возможных значений. Статистическую значимость отличий между двумя группами проверяли с помощью *t*-критерия

⁴ Белоусов ЮБ, Кулес ВГ, Лепяхин ВК, Петров ВИ, ред. Клиническая фармакология: национальное руководство. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2014.

⁵ Стабильная ишемическая болезнь сердца. Клинические рекомендации. Минздрав России; 2024.

Стьюдента (для независимых выборок) и непараметрического критерия *U*-критерий Манна-Уитни. Достоверность изменений уровня ДОД между первым и вторым полугодиями оценивали с помощью критерия Вилкоксона. Статистическую значимость различий ДОД трех препаратов ингибиторов P2Y12 проверяли с помощью однофакторного дисперсионного анализа (ANOVA) с пост-хок тестом Тьюки. Оценку различий качественных параметров между группами — с помощью критерия χ^2 Пирсона, а их динамику — критерия Мак-Немара. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Характеристика изучаемой популяции

На первом этапе отобрали 276 пациентов после ОИМ. Из них 108 (39,1%) оказались не привержены ДАТТ и были исключены. В анализ включены 168 (60,9%) пациентов, имевших ДОД $\geq 80\%$ для АСК и ингибитора P2Y12-рецепторов тромбоцитов в первые 6 мес. Их демографические и клинические характеристики представлены в *таблице 1* (опубликована на сайте журнала⁶).

Среди приверженных пациентов преобладали мужчины (65,5%), средний возраст $64,4 \pm 10,7$ года. Реваскуляризация проведена у 92% в стационаре и 12,5% амбулаторно. Первичный инфаркт — 87,5%, повторный — 12,5%. Более 50% пациентов имели высокий индекс коморбидности Чарльсона (≥ 5 баллов) и 22,6% — индекс PRECISE-DAPT, соответствующий высокому риску геморрагических осложнений (≥ 25 баллов).

Структура назначений ДАТТ после выписки из стационара и приверженность к ним во втором полугодии периода наблюдения

Большинство пациентов с первого полугодия получали АСК 100 мг и ингибитор P2Y12 тикагрелор в стандартной дозе (*табл. 2*). Преемственность назначений между стационаром и поликлиникой соблюдалась в 100% случаев.

Анализ геморрагических осложнений

Во втором полугодии оптимальная приверженность наблюдалась к тикагрелору и прасу-

грелу, но не к клопидогрелу (*табл. 3*). Потеря приверженности к АСК отмечена у 65 пациентов, к ингибиторам P2Y12 — у 24. Соотношение неприверженных/приверженных пациентов к ДАТТ — 73/95. Во втором полугодии выявлено достоверное снижение приверженности ДАТТ на 43,5%, преимущественно за счет АСК, а не ингибиторов P2Y12.

Проанализированы все эпизоды побочного действия ДАТТ у всех приверженных в первом полугодии пациентов ($n=168$), а также у сохранивших приверженность ($n=95$) и утративших ее во втором полугодии ($n=73$) (*табл. 4*). Геморрагические осложнения выявлены у 41 пациента (57 эпизодов, до 4 у одного). Во втором полугодии феномен снижения числа пациентов с НР отмечен только среди прекративших ДАТТ, что объясняется принципом: «нет лечения — нет НР». Статистически значимых различий в частоте геморрагических осложнений у приверженных пациентов между первым и вторым полугодием терапии выявлено не было. Частота встречаемости типов кровотечений снижалась в следующем порядке: подкожные и капиллярные (21 эпизод), носовые (16), скрытые кровотечения с железодефицитной анемией неустановленной локализации (4); конъюнктивальные и кровоизлияния макулярной зоны (4); желудочно-кишечные (3), постменопаузные (3); геморроидальные (2), гематурия (2), выраженная кровоточивость десен (2). Субъективно в 35% случаев пациенты оценивали носовые, десневые, подкожные и других кровотечения как «досаждающие», «изнуряющие», «продолжительные».

Серьезные геморрагические НР возникли у 4,2% пациентов (*табл. 4*). Причинами госпитализаций были желудочно-кишечные кровотечения (2 случая), носовые (2), скрытое кровотечение с железодефицитной анемией (1), геморроидальное (1) и постменопаузное (1), которые возникли в позднем периоде. Случаи госпитализаций по причине кровотечений среди всех пациентов были единичными и их число статистически значимо не отличалось в обоих полугодиях (3 против 4), однако при оценке за весь год у приверженных их было больше (6 против 1). В первом полугодии госпитализации распределялись равномерно, во втором — отсутствовали у неприверженных.

Для более детального анализа все эпизоды кровотечений были классифицированы по степени тяжести (*табл. 5а и 5б*). Преобладал

⁶ <https://doi.org/10.30895/2312-7821-2025-508-tabl1>

Таблица 2. Структура двойной антитромбоцитарной терапии пациентов после острого инфаркта миокарда и уровень приверженности во втором полугодии периода наблюдения ($n=168$)

Table 2. Dual antiplatelet therapy regimen structure and adherence in the second half-year of follow-up ($n=168$)

Препарат, доза <i>Medicinal product and dosage</i>	Количество пациентов, n (%) <i>Number of patients, n (%)</i>	Доля обеспеченных дней во втором полугодии, $M \pm SD$, % <i>Proportion of days covered from month 6 to 12, $M \pm SD$, %</i>	p
Ацетилсалициловая кислота 100 мг 1 раз в сут <i>Acetylsalicylic acid 100 mg once daily</i>	164 (97,6)	78,3 \pm 28,8	0,464
Ацетилсалициловая кислота 75 мг 1 раз в сут <i>Acetylsalicylic acid 75 mg once daily</i>	4 (2,4)	76,0 \pm 28,8	
Тикагрелор 90 мг 2 раза в сут <i>Ticagrelor 90 mg twice daily</i>	128 (76,2)	94,8 \pm 10,2	0,047*
Клопидогрел 75 мг 1 раз в сут <i>Clopidogrel 75 mg once daily</i>	27 (16,1)	88,9 \pm 14,0	
Прасугрел 10 мг 1 раз в сут <i>Prasugrel 10 mg once daily</i>	13 (7,7)	93,1 \pm 13,1	

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

Примечание. Достоверные отличия в доле обеспеченных дней для ингибиторов P2Y12 по результатам теста Тьюки были обнаружены только для пары «тикагрелор–клопидогрел» ($p=0,014$); M – среднее; SD – стандартное отклонение.

* Различия в доле обеспеченных дней статистически значимы ($p < 0,05$).

Note. Significant differences in proportion of days covered for P2Y12 inhibitors according to the results of the Tukey test were found only for the ticagrelor-clopidogrel combination ($p=0,014$); M , mean; SD , standard deviation.

* Statistically significant differences in proportion of days covered ($p < 0.05$).

Таблица 3. Динамика уровня и степени приверженности двойной антитромбоцитарной терапии у пациентов после острого инфаркта миокарда в течение 12 мес. наблюдения ($n=168$)

Table 3. Dynamics of adherence to dual antiplatelet therapy in patients after acute myocardial infarction over 12 months of follow-up ($n=168$)

Фармакотерапия <i>Pharmacotherapy</i>	0–6 мес. <i>0–6 months</i>	7–12 мес. <i>7–12 months</i>	p
Ацетилсалициловая кислота <i>Acetylsalicylic acid</i>			
Доля обеспеченных дней, $M \pm SD$, % <i>Proportion of days covered, $M \pm SD$, %</i>	95,2 \pm 6,6	78,1 \pm 28,7	<0,001
Доля обеспеченных дней $\geq 80\%$, n (%) <i>Proportion of days covered $\geq 80\%$, n (%)</i>	168 (100,0%)	103 (61,3%)	<0,001
Ингибиторы P2Y12 <i>P2Y12 inhibitors</i>			
Доля обеспеченных дней, $M \pm SD$, % <i>Proportion of days covered, $M \pm SD$, %</i>	97,6 \pm 4,1	89,0 \pm 21,8	<0,001
Доля обеспеченных дней $\geq 80\%$, n (%) <i>Proportion of days covered $\geq 80\%$, n (%)</i>	168 (100,0%)	144 (85,7%)	<0,001
Ацетилсалициловая кислота + ингибитор P2Y12, доля обеспеченных дней $\geq 80\%$, n (%) <i>Acetylsalicylic acid + P2Y12 inhibitor, proportion of days covered $\geq 80\%$, n (%)</i>	168 (100,0%)	95 (56,5%)	<0,001

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

Примечание. Двойная антитромбоцитарная терапия включает ацетилсалициловую кислоту и ингибитор рецепторов P2Y12; M – среднее; SD – стандартное отклонение.

Note. Dual antiplatelet therapy includes aspirin and P2Y12 receptor inhibitor; M , mean; SD , standard deviation.

тип 1 кровотечений по шкале BARC (Bleeding Academic Research Consortium) [16]. В первом полугодии, когда все 168 пациентов были привержены ДАТТ, у 26 (15,5%) из них были зарегистрированы 23 случая геморрагий типа 1 и у 14 – типа 2. Среди ранних геморрагических осложнений (30 сут от ОИМ) только у од-

ного пациента развилось кровотечение типа 2. Во втором полугодии среди 95 приверженных лечению данный вид НР был выявлен у 9 пациентов. Типам 1, 2 и 3 по классификации BARC соответствовали уже 4, 8 и 1 геморрагических НР соответственно. Среди 6 неприверженных пациентов с НР во втором полугодии

Таблица 4. Частота развития геморрагических осложнений на фоне двойной антитромбоцитарной терапии у пациентов после острого инфаркта миокарда с различным уровнем приверженности лечению в течение 12 мес. наблюдения ($n=168$)

Table 4. Incidence of hemorrhagic complications associated with dual antiplatelet therapy in patient groups with different levels of medication adherence during 12 months of follow-up ($n=168$)

Группа пациентов <i>Patient Group</i>	Сроки развития нежелательных реакций <i>Time of adverse reaction onset</i>			P
	0–12 мес. <i>0–12 months</i>	0–6 мес. <i>0–6 months</i>	7–12 мес. <i>7–12 months</i>	
Минимум с одной нежелательной реакцией, n (%) <i>At least one adverse reaction, n (%)</i>	41 (24,4)	26 (15,5)	15 (8,9)	0,095
в том числе с ранней (до 30 сут) <i>including early events (within 30 days)</i>	6 (3,2)	6 (3,2)	–	–
Приверженные, n (%) <i>Adherent patients, n (%)</i>	21 (12,5)	12 (7,1)	9 (5,4)	0,644
в том числе ранние (до 30 сут) <i>including early events (within 30 days)</i>	3 (1,6)	3 (1,6)	–	–
Неприверженные, n (%) <i>Non-adherent patients, n (%)</i>	20 (11,9)	14 (8,3)	6 (3,6)	0,092
в том числе ранние (до 30 сут) <i>including early events (within 30 days)</i>	3 (1,6)	3 (1,6)	–	–
С серьезной нежелательной реакцией, n (%) <i>With serious adverse reaction, n (%)</i>	7 (4,2)	3 (1,8)	4 (2,4)	1,0
Приверженные, n (%) <i>Adherent patients, n (%)</i>	6 (3,6)	2 (1,2)	4 (2,4)	0,678
Неприверженные, n (%) <i>Non-adherent patients, n (%)</i>	1 (0,6)	1 (0,6)	0 (0,0)	–

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

Примечание. Двойная антитромбоцитарная терапия включает ацетилсалициловую кислоту и ингибитор рецепторов P2Y12. «–» – отсутствует / не применимо.

Note. Dual antiplatelet therapy includes aspirin and P2Y12 receptor inhibitor. –, absent / not applicable.

только у одного из них было кровотечение типа 2 по шкале BARC.

Анализ степени тяжести кровотечений по классификации BARC в целом среди всех пациентов, как и в количественном анализе НР, достоверных отличий между полугодиями не выявил. Среди приверженных пациентов во втором полугодии кровотечения утяжелились как по сравнению с первым полугодием, так и в сравнении с группой неприверженных пациентов. У тех, кто пренебрегал ДАТТ во втором полугодии, НР стали менее тяжелыми по сравнению с первым, что закономерно явилось следствием отказа от ДАТТ.

Коррекция ДАТТ кардиологами в целом за год осуществлялась практически у трети пациентов с геморрагическими НР (табл. 5), чаще это происходило в первом полугодии (у 9 из 41 пациента), чем во втором, когда изменение терапии требовалось только приверженным пациентам. Наиболее частым способом коррекции была временная дезэскалация дозы АСК – 8 слу-

чаев (19,5%), реже осуществлялась замена тикагрелора на клопидогрел – 4 случая (9,8%). Известно, что в ранний период (со 2 по 30 сут) с учетом риска возникновения тромботических последствий при ОИМ и/или ЧКВ переход с прасугрела или тикагрелора на клопидогрел крайне нежелателен⁷. В исследовании таких прецедентов зафиксировано не было. В ранний период коррекцию терапии осуществили только 2 (4,9%) пациентам за счет снижения дозы АСК.

Дополнительно были проанализированы риски кровотечений при выписке с помощью шкалы PRECISE-DAPT (табл. 6). В выборке количество баллов, набранных пациентами, у которых была хотя бы одна геморрагическая НР, достоверно отличалось от таковой у пациентов без кровотечений ($p=0,004$). Это означает, что если кровотечение могло случиться, оно случилось. При этом в отношении пациентов с высоким риском (≥ 25 баллов) рекомендовано сокращение продолжительности ДАТТ до 3–6 мес. Таких пациентов в выборке оказалось 22,6%, однако

⁷ Стабильная ишемическая болезнь сердца. Клинические рекомендации. Минздрав России; 2024.

Таблица 5а. Сравнительная характеристика степени тяжести геморрагических осложнений по классификации BARC ($n=168$)

Table 5a. Comparative assessment of hemorrhage severity according to BARC classification ($n=168$)

Период наблюдения <i>Follow-up period</i>	Степень тяжести геморрагий по BARC, Me (IQR) <i>BARC classification of bleeding severity, Me (IQR)</i>			<i>p</i>
	все пациенты <i>all patients</i>	приверженные <i>adherent</i>	неприверженные <i>non-adherent</i>	
0–12 мес. <i>0–12 months</i>	1,0 (1,0–2,0)	2,0 (1,0–2,0)	1,0 (1,0–2,0)	0,058
0–6 мес. <i>0–6 months</i>	1,0 (1,0–2,0)	1,0 (1,0–2,0)	1,0 (1,0–2,0)	0,627
7–12 мес. <i>7–12 months</i>	1,0 (1,0–2,0)	2,0 (1,0–2,0)	1,0 (1,0–1,0)	0,035*

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

Примечание. BARC – классификация тяжести кровотечений, двойная антитромбоцитарная терапия включает ацетилсалициловую кислоту и ингибиторы рецепторов P2Y12; Me – медиана; IQR – межквартильный диапазон.

* Различия в степени тяжести геморрагий по классификации BARC между приверженными и неприверженными пациентами статистически значимы ($p<0,05$).

Note. BARC, Bleeding Academic Research Consortium classification; dual antiplatelet therapy includes aspirin and P2Y12 receptor inhibitors; Me, median; IQR, interquartile range.

* Statistically significant differences in the severity of BARC haemorrhages between adherent and non-adherent patients ($p<0.05$).

Таблица 5б. Изменения схемы двойной антитромбоцитарной терапии у пациентов после острого инфаркта миокарда ($n=41$)

Table 5b. Modifications of dual antiplatelet therapy in patients after acute myocardial infarction ($n=41$)

Период наблюдения <i>Follow-up period</i>	Случаи коррекции двойной антитромбоцитарной терапии при геморрагических нежелательных реакциях, n (%) <i>Dual antiplatelet therapy adjustments due to haemorrhagic adverse reactions, n (%)</i>			<i>p</i>
	все пациенты <i>all patients</i>	приверженные <i>adherent</i>	неприверженные <i>non-adherent</i>	
0–12 мес. <i>0–12 months</i>	12 (29,3)	6 (14,6)	6 (14,6)	0,500
0–6 мес. <i>0–6 months</i>	9 (22,0)	3 (7,3)	6 (14,6)	0,147
7–12 мес. <i>7–12 months</i>	3 (7,3)	3 (7,3)	0 (0,0)	–
<i>p</i>	0,029*	0,5	–	–

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

Примечание. «–» – не применимо.

* Различия в частоте коррекций между 1 и 2 полугодиями статистически значимы ($p<0,05$).

Note. –, not applicable.

* Statistically significant differences in the frequency of treatment modifications between the first and second 6-month periods ($p<0.05$).

ни в одном случае подобных рекомендаций зафиксировано не было.

Клинические исходы

Серьезные НР, связанные с кардиальными событиями (повторный ОИМ, острое нарушение мозгового кровообращения, нестабильная стенокардия с внеплановой ЧКВ), некардиальными событиями, а также госпитализации по поводу кровотечений приведены в *таблице 7*. В среднем количество госпитализаций за год по причине развития кардиальных собы-

тий не отличалось в обеих группах пациентов, равно как не отличалось оно и в первые 6 мес., когда все пациенты были одинаково привержены лечению. В раннем периоде зафиксированы 3 госпитализации по кардиальному событию (нестабильная стенокардия – 2, синкопальное состояние – 1). Летальность в течение года отсутствовала. Во втором полугодии у пациентов, которые утратили приверженность ДАТТ, ишемических осложнений стало достоверно больше, чем у тех, кто продолжал терапию ($p=0,047$). Среди пациентов, которым

Таблица 6. Оценка риска кровотечений по шкале PRECISE-DAPT у пациентов с геморрагическими осложнениями на фоне двойной антитромбоцитарной терапии после острого инфаркта миокарда ($n=168$)

Table 6. Assessment of bleeding risk by the PRECISE-DAPT score in patients with haemorrhagic complications during dual antiplatelet therapy after acute myocardial infarction ($n=168$)

Показатель <i>Parameter</i>	Риск кровотечений PRECISE-DAPT <i>PRECISE-DAPT bleeding risk</i>			<i>p</i>
	все пациенты <i>all patients</i>	минимум одно кровотечение <i>with bleeding events</i>	без кровотечений <i>without bleeding events</i>	
Индекс риска, Me (IQR), балл <i>Risk Index, Me (IQR), points</i>	17,0 (10,0–23,0)	21,0 (14,0–30,0)	16,0 (9,5–22,0)	0,004*
Группа риска, n (%) <i>Risk Group, n (%)</i>	высокий риск (≥ 25 баллов) <i>high risk (≥ 25 points)</i>	38 (22,6%)	25 (19,1%)	0,066
	низкий/умеренный риск (< 25 баллов) <i>low/moderate risk (< 25 points)</i>	130 (77,4%)	106 (80,9%)	

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

Примечание. PRECISE-DAPT – шкала для оценки риска кровотечений при двойной антитромбоцитарной терапии.

* Различия в риске кровотечений по шкале PRECISE-DAPT у пациентов минимум с одним кровотечением и без кровотечений статистически значимы ($p < 0,05$).

Note. PRECISE-DAPT – a scoring system for bleeding risk assessment in patients on dual antiplatelet therapy.

* Statistically significant differences in PRECISE-DAPT bleeding risk between patients with at least one bleeding event and those without bleedings ($p < 0.05$).

Таблица 7. Частота госпитализаций в течение 1 года у пациентов после острого инфаркта миокарда в зависимости от уровня приверженности двойной антитромбоцитарной терапии ($n=168$)

Table 7. Annual hospitalisation rates in patients after acute myocardial infarction depending on the adherence level to dual antiplatelet therapy ($n=168$)

Пациенты минимум с одной госпитализацией <i>Patients with at least one hospitalisation</i>	Частота госпитализаций, n (%) <i>Hospitalisation rates, n (%)</i>		
	12 мес. <i>12 months</i>	0–6 мес. <i>0–6 months</i>	7–12 мес. <i>7–12 months</i>
Приверженные ($n=95$) <i>Adherent ($n=95$)</i>			
По кардиальным причинам <i>Cardiac causes</i>	14 (14,7)	11 (11,6)	3 (3,2)
По некардиальным причинам <i>Non-cardiac causes</i>	18 (18,9)	10 (10,5)	8 (8,4)
Кровотечения <i>Bleeding events</i>	6 (6,3)	2 (2,1)	4 (4,2)
Всего <i>Total</i>	38 (40,0)	23 (24,2)	15 (15,8)
Потерявшие приверженность во втором полугодии ($n=73$) <i>Non-adherent ($n=73$)</i>			
По кардиальным причинам <i>Cardiac causes</i>	20 (27,4)	11 (15,0)	9 (12,3)*
По некардиальным причинам <i>Non-cardiac causes</i>	19 (26,0)	7 (9,6)	12 (16,4)
Кровотечения <i>Bleeding events</i>	1 (1,4)	1 (1,4)	0
Всего <i>Total</i>	40 (54,8)	19 (26,0)	21 (28,7)

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

Примечание. Двойная антитромбоцитарная терапия включает ацетилсалициловую кислоту и ингибиторы рецепторов P2Y12.

* По сравнению с приверженными пациентами $p=0,047$.

Note. Dual antiplatelet therapy includes aspirin and P2Y12 receptor inhibitors.

* Compared to adherent patients $p=0,047$.

корректировалось лечение антиагрегантами как в раннем, так и в позднем периодах, госпитализаций по кардиальным причинам в течение года не было.

На основании данных госпитализаций по кардиальным причинам построены кривые Каплана–Мейера для оценки вероятности возникновения события в зависимости от распределения по степени приверженности пациентов ДАТТ (рис. 1). Вероятность госпитализации по кардиальным причинам во втором полугодии оказалась выше в группе утративших приверженность ДАТТ пациентов в сравнении с группой ее сохранивших. Наибольшая разница между группами наблюдалась с 7 мес. Расчет среднего значения ДОД для АСК ($52,9 \pm 26,9\%$) и ингибиторов P2Y₁₂ ($91,1 \pm 10,4\%$) у неприверженных пациентов, госпитализированных по поводу кардиальных причин во втором полугодии, показал, что снижение приверженности произошло по отношению к АСК, а общие сроки, на которые был прерван прием препарата, равнялись $111,7 \pm 37,7$ сут, т.е. прием ДАТТ был прекращен.

Таким образом имеет место дилемма врачебной тактики: отказ от ДАТТ ожидаемо ведет к снижению НР, но при этом ассоциируется с более высоким риском кардиальных осложнений во втором полугодии.

ОБСУЖДЕНИЕ

В первом полугодии после выписки из стационара по поводу ОИМ приверженными ДАТТ оказались 60,9% пациентов, из которых регулярный прием антиагрегантных препаратов во втором полугодии продолжили лишь 32,1%. Считается, что перенесенный ОИМ является предиктором хорошей приверженности препаратам вторичной профилактики у амбулаторных пациентов [17, 18]. Имеются данные о высокой приверженности амбулаторных пациентов мужского пола с ишемической болезнью сердца и соблюдении ими рекомендаций в течение 4 недель после выписки [19], которая снижалась уже через 3 мес. пребывания в домашних условиях [20].

Результаты исследования несколько отличаются от результатов отечественного регистра РЕКОРД, где через 6 мес. после острого коронарного синдрома 75% пациентов сохраняли приверженность АСК [21], но совпадают с данными отечественных авторов, установивших, что только 38% пациентов были привержены ДАТТ в течение 12 мес. [22].

В начале лечения изучаемая нами популяция пациентов имела в своем большинстве (77,4%) умеренный или низкий риск кровотечений, что согласуется с некоторыми исследованиями [23]. 24,5% пациентов набрали более 25 баллов

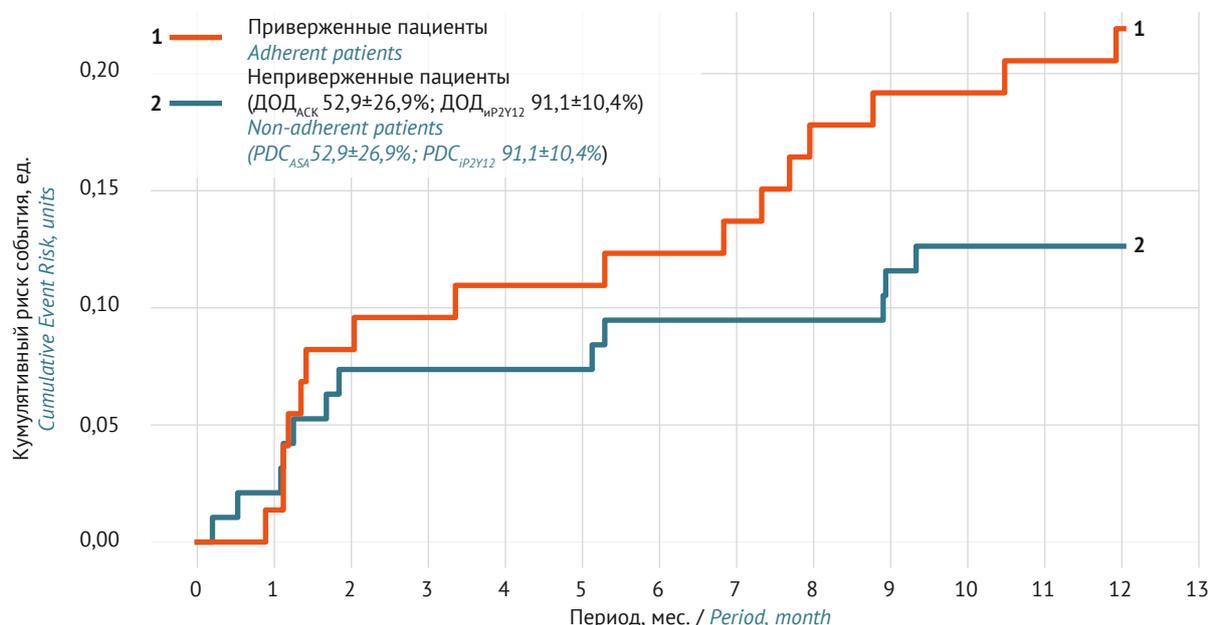


Рисунок подготовлен авторами по собственным данным / The figure is prepared by the authors using their own data

Рис. 1. Кривые Каплана–Мейера для показателя «время до госпитализации по кардиальным причинам» в зависимости от степени приверженности пациентов; $p=0,121$ (лог-ранг тест)

Fig. 1. Kaplan-Meier curves by “time to cardiac hospitalisation” according to patient adherence; $p=0,121$ (log-rank test)

по индексу PRECISE-DAPT, но рекомендации по сокращению сроков ДАТТ у них отсутствовали. Имеются данные, что длительная ДАТТ у таких пациентов ассоциировалась с отсутствием выгоды в плане снижения ишемии, но сопровождалась увеличением частоты кровотечений [24, 25].

Геморрагические НР развились у 24,4% пациентов, что является ожидаемым событием. Согласно систематическому обзору и метаанализу рандомизированных клинических исследований (с 1983 по 2018 гг.), стандартная терапия ДАТТ ассоциировалась с большим числом любых кровотечений (отношение шансов 1,39; 95% ДИ 1,01–1,92), а их ежегодная частота составила $\geq 4\%$ [26].

Кровотечения, потребовавшие госпитализации в раннем периоде исследования, развились у 3,0% пациентов, что согласуется с данными международной группы экспертов по коронарному тромбозу, которые констатируют, что частота крупных кровотечений в первые 30 сут может составлять до 8,9% при ОКС с подъемом сегмента ST [26].

Во втором полугодии количество госпитализаций, связанных с кровотечениями, среди приверженных ДАТТ пациентов существенно не изменилось, что также соотносится с данными международных экспертов, отметивших, что риск кровотечений остается стабильным или может увеличиваться с продолжительностью терапии, особенно у пациентов с высоким риском [26, 27]. Следует отметить, что среди утративших приверженность пациентов не было госпитализаций, связанных с кровотечениями, и геморрагических НР тоже в этот период выявлено достоверно меньше.

Во втором полугодии у неприверженных ДАТТ пациентов отмечено достоверное увеличение числа госпитализаций, связанных с кардиальными (ишемическими) причинами. Доминирующим видом неприверженности было прерывание ДАТТ на срок, значительно превышающий 14 сут, т.е. можно говорить о фактическом полном прекращении («обрывании») ДАТТ. Полученные данные согласуются с результатами регистра SWEDEHEART [28], показавшего, что частота неблагоприятных событий (смерть от любой причины, инсульт или повторный инфаркт) была достоверно меньше у пациентов, продолжавших использование ДАТТ (АСК + клопидогрел) более 6 мес.

Зависимость частоты неблагоприятных исходов от срока, на который прерывалась ДАТТ, отражена в регистре PARIS, данные которого пока-

зали, что преждевременное прекращение ДАТТ связано с достоверно большим риском (ОР выше на 50%) развития неблагоприятных событий (сердечно-сосудистая смерть, тромбоз стента, инфаркт миокарда, срочная реваскуляризация), но в основном за счет прекращения ДАТТ в первые 7 сут после ЧКВ (ОР 7,04; 95% ДИ 3,31–14,95; $p < 0,001$). При этом прерывание ДАТТ на короткий срок не было связано с риском таких событий (ОР 1,41; 95% ДИ 0,94–2,12; $p = 0,10$). Такие пациенты были исключены согласно дизайну. Однако в первом полугодии у трети пациентов, которые были привержены ДАТТ, активно осуществлялась плановая клинически обусловленная коррекция терапии кардиологами, что не привело ни у одного из таких пациентов к госпитализациям по кардиальным причинам.

Потенциальным ограничением исследования является получение данных в условиях одного медицинского центра, что может снижать возможность экстраполяции результатов на другие группы пациентов.

Результаты исследования подтвердили, что стабильная приверженность пациентов ДАТТ в течение 12 мес. терапии закономерно сопровождается повышением риска развития кровотечений. Задача специалистов амбулаторного звена заключатся в том, чтобы, сохранив антитромботическую эффективность терапии (профилактический эффект), не повысить вероятность кровотечений. Оптимизация приверженности через внедрение онлайн-мониторинга может быть осуществлена на основе данных ДОД реализованных рецептов, выписанные на визите кардиолога, для своевременного выявления и коррекции нарушений терапии. Также целесообразна персонализация ДАТТ: стратификация риска кровотечений с использованием шкал PRECISE-DAPT/BARC, для пациентов с высоким риском оптимален ранний переход на монотерапию (например, клопидогрел после 3–6 мес.) с акцентом на баланс между антиишемической эффективностью и геморрагическим риском.

ВЫВОДЫ

1. ДАТТ в поликлинических условиях соответствовала рекомендациям стационара. Преобладали схемы с АСК (100 мг) с тикагреломом (76,2%), реже – с клопидогрелом (16,1%) или прасугрелом (7,7%).

2. Приверженность АСК (ДОД $\geq 80\%$) во втором полугодии снизилась на 38,7%, ингибиторам P2Y12 – на 14,3%, комплексная приверженность ДАТТ – на 43,5%.

3. У 15,5% приверженных пациентов в первом полугодии зафиксированы кровотечения (преимущественно BARC 1). Во втором полугодии у приверженных увеличилась доля тяжелых кровотечений (BARC 2–3).

4. Серьезные НР выявлены у 4,2% пациентов, количество госпитализаций не отличалось в первом и во втором полугодиях среди приверженных ДАТТ пациентов. У неприверженных

пациентов госпитализации по поводу кровотечений отсутствовали, при этом были достоверно увеличены по кардиальным причинам.

5. 29,3% пациентов с кровотечениями получали коррекцию ДАТТ (деэскалация АСК – 19,5%, замена тикагрелора – 9,8%). Длительность ДАТТ не коррелировала с риском кровотечений (шкала PRECISE-DAPT не применялась).

Литература / References

1. Mauri L, Kereiakes DJ, Yeh RW, et al. Twelve or 30 months of dual antiplatelet therapy after drug-eluting stents. *N Engl J Med*. 2014;371(23):2155–66. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1409312>
2. Dogan O, Bulat Z, Yildiz A, et al. Comparison of clopidogrel vs. ticagrelor medication adherence in patients with acute coronary syndrome. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2023;27(15):7309–15. <https://doi.org/10.26355/eurrev.202308.33302>
3. Kirsch F, Becker C, Kurz C, et al. Effects of adherence to pharmacological secondary prevention after acute myocardial infarction on health care costs – an analysis of real-world data. *BMC Health Serv Res*. 2020;20(1):1145. <https://doi.org/10.1186/s12913-020-05946-4>
4. LaRosa AR, Swabe GM, Magnani JW. Income and antiplatelet adherence following percutaneous coronary intervention. *Int J Cardiol Cardiovasc Risk Prev*. 2022;14:200140. <https://doi.org/10.1016/j.ijcrp.2022.200140>
5. Yin S-H-L, Xu P, Wang B, et al. Duration of dual antiplatelet therapy after percutaneous coronary intervention with drug-eluting stent: systematic review and network meta-analysis. *BMJ*. 2019;365:l2222. <https://doi.org/10.1136/bmj.l2222>
6. Yusuf S, Zhao F, Mehta SR, et al. Effects of clopidogrel in addition to aspirin in patients with acute coronary syndromes without ST-segment elevation. *N Engl J Med*. 2001;345(7):494–502. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa010746>
7. Mehran R, Baber U, Steg PG, et al. Cessation of dual antiplatelet treatment and cardiac events after percutaneous coronary intervention (PARIS): 2 year results from a prospective observational study. *Lancet*. 2013;382(9906):1714–22. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(13\)61720-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(13)61720-1)
8. Arora S, Shemisa K, Vaduganathan M, et al. Premature ticagrelor discontinuation in secondary prevention of atherosclerotic CVD: JACC review topic of the week. *J Am Coll Cardiol*. 2019;73(19):2454–64. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2019.03.470>
9. Аверков ОВ. Раннее прекращение двойной антитромбоцитарной терапии за счет отмены ацетилсалициловой кислоты у больных с острым коронарным синдромом, подвергнутых чрескожным коронарным вмешательствам, как удачный подход к обеспечению геморрагической безопасности лечения. *Российский кардиологический журнал*. 2021;26(1):4305. Averkov OV. Early discontinuation of dual antiplatelet therapy via acetylsalicylic acid cessation in patients with acute coronary syndrome undergoing percutaneous coronary interventions to reduce the bleeding risk. *Russian Journal of Cardiology*. 2021;26(1):4305 (In Russ.). <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2021-4305>
10. Bonaca MP, Bhatt DL, Cohen M, et al. Long-term use of ticagrelor in patients with prior myocardial infarction. *N Engl J Med*. 2015;372(19):1791–800. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1500857>
11. Староверов ИИ, Шахнович РМ, Гиляров МЮ и др. Евразийские клинические рекомендации по диагностике и лечению острого коронарного синдрома с подъемом сегмента ST (ОКСПСТ). *Евразийский кардиологический журнал*. 2020;(1):4–77. Staroverov II, Shakhnovich RM, Gilyarov MYu, et al. Eurasian clinical guidelines on diagnosis and treatment of acute coronary syndrome with ST segment elevation (STEMI). *Eurasian Heart Journal*. 2020;(1):4–77 (In Russ.). <https://doi.org/10.38109/2225-1685-2020-1-4-77>
12. Charlson ME, Pompei P, Ales KL, MacKenzie CR. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *J Chronic Dis*. 1987;40(5):373–83. [https://doi.org/10.1016/0021-9681\(87\)90171-8](https://doi.org/10.1016/0021-9681(87)90171-8)
13. Huang Y, Gou R, Diao Y, et al. Charlson comorbidity index helps predict the risk of mortality for patients with type 2 diabetic nephropathy. *J Zhejiang Univ Sci B*. 2014;15(1):58–66. <https://doi.org/10.1631/jzus.B1300109>
14. Costa F, van Klaveren D, James S, et al. Derivation and validation of the predicting bleeding complications in patients undergoing stent implantation and subsequent dual antiplatelet therapy (PRECISE-DAPT) score: a pooled analysis of individual-patient datasets from clinical trials. *Lancet*. 2017;389(10073):1025–34. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)30397-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)30397-5)
15. Фитилев СБ, Ключев ДА, Шкрбнева ИИ и др. Методология расчета «доли обеспеченных дней» для определения приверженности пациентов фармакотерапии с использованием данных учета реализованных электронных рецептов ЕМИАС. *Качественная клиническая практика*. 2025;(4):70–81. Fitilev SB, Klyuev DA, Shkrebneva II, et al. Methodology for calculating the "proportion of days covered" to determine adherence to pharmacotherapy using data from the accounting of implemented electronic prescriptions of the EMIAS. *Good Clinical Practice*. 2024;(4):70–81 (In Russ.). <https://doi.org/10.37489/2588-0519-2024-4-70-81>
16. Mehran R, Rao SV, Bhatt DL, et al. Standardized bleeding definitions for cardiovascular clinical trials. *Circulation*. 2011;123(23):2736–47. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.110.009449>
17. Фитилев СБ, Возжаев АВ, Саакова ЛВ и др. Влияние приверженности фармакотерапии на риск сердечно-сосудистых событий у амбулаторных больных стабильной ишемической болезнью сердца: результаты двухлетнего наблюдения. *Качественная клиническая практика*. 2023;(1):26–33. Fitilev SB, Vozzhaev AV, Saakova LN, et al. Effect of medication adherence on the risk of cardiovascular events in outpatients with stable coronary artery disease: results of two-year monitoring. *Good Clinical Practice*. 2023;(1):26–33 (In Russ.). <https://doi.org/10.37489/2588-0519-2023-1-26-33>
18. Rodriguez F, Cannon CP, Steg PG, et al. Predictors of long-term adherence to evidence-based cardiovascular disease medications in outpatients with stable atherosclerotic disease: findings from the REACH Registry. *Clin Cardiol*. 2013;36(12):721–7. <https://doi.org/10.1002/clc.22217>
19. Zeymer U, ATKA-Register-Teilnehmer. Secondary prevention in outpatients with coronary artery disease. Adherence with recommendations within 4 weeks after hospital discharge. *Dtsch Med Wochenschr*. 2007;132(45):2367–70 (In German). <https://doi.org/10.1055/s-2007-991659>
20. Melloni C, Alexander KP, Ou F-S, et al. Predictors of early discontinuation of evidence-based medicine after acute coronary syndrome. *Am J Cardiol*. 2009;104(2):175–81. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2009.03.013>
21. Эрлих АА, Грацианский НА. Результаты шестимесячного наблюдения за больными с острыми коронарными синдромами в Российском регистре РЕКОРД. *Кардиология*. 2011;51(12):11–6. Ehrlich AD, Gratsiansky NA. The results of the six-month monitoring of patients with acute coronary syndromes in the Russian register RECORD. *Kardiologiya*. 2011;51(12):11–6 (In Russ.). EDN: OZIIMR

22. Толпыгина СН, Полянская ЮН, Марцевич СЮ. Лечение пациентов с хронической ИБС в реальной клинической практике по данным регистра ПРОГНОЗ ИБС (часть 2). *Рациональная фармакотерапия в кардиологии*. 2015;(9):494–9. Tolpygina SN, Polyanskaya YuN, Martsevich SYu. Treatment of patients with chronic ischemic heart disease in real clinical practice according to the data from PROGNOS IBS register (part 2). *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2013;9(5):494–9 (In Russ.). <https://doi.org/10.20996/1819-6446-2013-9-5-494-499>
23. Mehran R, Rao SV, Bhatt DL, et al. Standardized bleeding definitions for cardiovascular clinical trials: a consensus report from the Bleeding Academic Research Consortium. *Circulation*. 2011;123(23):2736–47. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.110.009449>
24. McLaughlin E, Leggett S, Kelsberg G, Safranek S. Dual antiplatelet therapy for patients with cardiovascular disease. *Am Fam Physician*. 2019;100(8):463–4. PMID: 31613569.
25. De Luca L, Colivicchi F, Meessen J, et al. How do cardiologists select patients for dual antiplatelet therapy continuation beyond 1 year after a myocardial infarction? Insights from the EYESHOT Post-MI Study. *Clin Cardiol*. 2019;42(11):1113–20. <https://doi.org/10.1002/clc.23262>
26. Gorog DA, Ferreiro JL, Ahrens I, et al. De-escalation or abbreviation of dual antiplatelet therapy in acute coronary syndromes and percutaneous coronary intervention: a Consensus Statement from an international expert panel on coronary thrombosis. *Nat Rev Cardiol*. 2023;20(12):830–44. <https://doi.org/10.1038/s41569-023-00901-2>
27. Sorrentino S, Sartori S, Baber U, et al. Bleeding risk, dual antiplatelet therapy cessation, and adverse events after percutaneous coronary intervention: The PARIS Registry. *Circ Cardiovasc Interv*. 2020;13(4):e008226. <https://doi.org/10.1161/CIRCINTERVENTIONS.119.008226>
28. Varenhorst C, Jensenik K, Jernberg T, et al. Duration of dual antiplatelet treatment with clopidogrel and aspirin in patients with acute coronary syndrome. *Eur Heart J*. 2014;35(15):969–78. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/eh4438>

Дополнительная информация. Таблица 1 размещена на сайте журнала «Безопасность и риск фармакотерапии».

<https://doi.org/10.30895/2312-7821-2025-300-312-tabl>

Вклад авторов. Все авторы подтверждают соответствие своего авторства критериям ICMJE. Наибольший вклад распределен следующим образом: С.Б. Фитилев – разработка концепции исследования, написание текста рукописи, утверждение окончательного варианта рукописи для публикации; И.И. Шкробнева – разработка концепции и плана работы, сбор клинического материала, статистический анализ, анализ литературных данных, написание текста рукописи; Д.А. Ключев – получение, анализ и интерпретация результатов; А.В. Возжаев – участие в написании и смысловом редактировании текста рукописи; А.О. Оваева – сбор клинического материала.

Additional information. Table 1 is published on the website of Safety and Risk of Pharmacotherapy.

<https://doi.org/10.30895/2312-7821-2025-300-312-tabl>

Authors' contributions. All the authors confirm that they meet the ICMJE criteria for authorship. The most significant contributions were as follows. *Sergey B. Fitilev* developed the concept of the work, wrote the manuscript, and approved the final manuscript. *Irina I. Shkrebneva* developed the concept and work plan, collected clinical material, performed statistical analysis, analysis of literature data, and wrote the manuscript. *Dmitry A. Klyuev* performed statistical analysis. *Alexander V. Vozzhaev* edited the manuscript text. *Anna O. Ovaeva* collected clinical material.

ОБ АВТОРАХ / AUTHORS

Фитилев Сергей Борисович, д-р мед. наук, профессор

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8395-419X>

Шкробнева Ирина Ивановна, канд. мед. наук, доцент

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0070-3115>

Ключев Дмитрий Алексеевич, канд. фарм. наук

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2400-3938>

Возжаев Александр Владимирович, д-р фарм. наук, доцент

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2687-5986>

Оваева Анна Олеговна

ORCID: <https://orcid.org/0009-0006-5245-3791>

Поступила 10.06.2025

После доработки 16.07.2025

Принята к публикации 11.09.2025

Sergey B. Fitilev, Dr. Sci. (Med.), Professor

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8395-419X>

Irina I. Shkrebneva, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0070-3115>

Dmitry A. Klyuev, Cand. Sci. (Pharm.)

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2400-3938>

Alexander V. Vozzhaev, Dr. Sci. (Pharm.), Associate Professor

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2687-5986>

Anna O. Ovaeva

ORCID: <https://orcid.org/0009-0006-5245-3791>

Received 10 June 2025

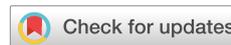
Revised 16 July 2025

Accepted 11 September 2025

УДК 615.065:57.083.32

<https://doi.org/10.30895/2312-7821-2025-481>

Оригинальная статья | Original article



Лекарственно-индуцированная аллергия у взрослых в многопрофильном стационаре: оценка распространенности методом глобальных триггеров

В.Р. Коваль[✉], О.И. Бутранова, Т.Г. Константинова, А.К.Ш. Аль-Майяхи

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

✉ Коваль Виктория Рустамовна shcherbakova_vr@pfur.ru

РЕЗЮМЕ

ВВЕДЕНИЕ. Лекарственно-индуцированные аллергические реакции (ЛИАР) у госпитализированных пациентов ограничивают возможности рациональной фармакотерапии и увеличивают риск полипрагмазии в связи с необходимостью коррекции состояния пациента и назначения противоаллергических препаратов. Объективная оценка частоты ЛИАР в стационаре и структуры препаратов для коррекции назначений является актуальной задачей, решение которой позволит как достичь значимого улучшения клинических исходов пациентов, так и снизить бремя затрат системы здравоохранения. Метод глобальных триггеров основан на анализе медицинской документации и фиксировании определенных триггеров, что делает его легко применимым в клинической практике.

ЦЕЛЬ. Изучение возможности использования метода глобальных триггеров для оценки распространенности ЛИАР у пациентов многопрофильного стационара.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ. Ретроспективное фармакоэпидемиологическое исследование медицинской документации пациентов, госпитализированных в ГБУЗ «Городская клиническая больница № 24 Департамента здравоохранения города Москвы» в период с 01.10.2022 по 01.04.2023, с использованием метода глобальных триггеров. Критерии включения: пациенты, проходившие стационарное лечение в отделениях терапевтического и хирургического профиля в указанный период. Критерии исключения: пациенты отделения аллергологии.

РЕЗУЛЬТАТЫ. Всего за анализируемый период в отделения терапевтического и хирургического профилей поступили 8934 пациента. Триггеры ЛИАР были идентифицированы у 229 (2,6%, то есть 2563 на 100 000 пациентов). Оценка листов назначений, дневников и клиничко-лабораторных данных позволила выявить лишь 52 истинных триггера ЛИАР (22,7%). В оставшихся 177 случаях (77,3%) противоаллергический препарат был назначен до или одновременно с подозреваемым лекарственным средством, предположительно с целью профилактики возможного развития аллергической реакции, что оценивали как ложный триггер. Основными группами подозреваемых препаратов явились антибактериальные средства для системного применения (22 препарата (40,7%), в частности бета-лактамы антибиотики – 14 препаратов (20,3%)), а также моноклональные антитела (21 препарат (38,9%)).

ВЫВОДЫ. Истинная частота развития ЛИАР составила 0,58% (582 на 100 000 пациентов). Продемонстрированные в исследовании результаты показали эффективность применения метода глобальных триггеров для выявления случаев лекарственной аллергии в реальной клинической практике. Исключение ложных триггеров (прежде всего профилактических назначений лекарственных препаратов) уменьшает искажение реальной частоты ЛИАР и гипердиагностики данного состояния.

Ключевые слова: метод глобальных триггеров; нежелательные реакции; лекарственная аллергия; блокаторы H1-гистаминовых рецепторов; антибактериальные препараты; моноклональные антитела

Для цитирования: Коваль В.Р., Бутранова О.И., Константинова Т.Г., Аль-Майяхи А.К.Ш. Лекарственно-индуцированная аллергия у взрослых в многопрофильном стационаре: оценка распространенности методом глобальных триггеров. *Безопасность и риск фармакотерапии*. 2025;13(3):313–323.

<https://doi.org/10.30895/2312-7821-2025-481>

Финансирование. Работа выполнена без спонсорской поддержки.

Потенциальный конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Drug Allergy in Adults at a Multidisciplinary Hospital: Prevalence Assessment Using the Global Trigger Tool

Victoria R. Koval , Olga I. Butranova, Tatiana G. Konstantinova, Ahmed Q.S. Al-Mayahi

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

 Victoria R. Koval shcherbakova_vr@pfur.ru

ABSTRACT

INTRODUCTION. Allergic drug reactions in hospitalised patients limit the opportunities for rational pharmacotherapy and increase the risk of polypharmacy due to the need for managing the patient's condition and prescribing anti-allergic agents. An objective assessment of the prevalence of inpatient allergic drug reactions and a categorisation of medicinal products are critical for treatment adjustment and will lead to both a significant improvement in clinical outcomes for patients and a reduction in the financial burden for the healthcare system. The Global Trigger Tool (GTT) methodology is based on analysing medical records and capturing specific triggers, which makes GTT easily applicable in clinical practice.

AIM. This study aimed to investigate the applicability of GTT in studying the prevalence of allergic drug reactions in patients admitted to a multidisciplinary hospital.

MATERIALS AND METHODS. This study used GTT in retrospective pharmacoepidemiological analysis of medical records of patients admitted to City Clinical Hospital 24 of the Moscow City Health Department from 1 October 2022 to 1 April 2023. The study included medical records of patients treated in the internal medicine and surgery departments during the specified period and excluded those of allergology patients.

RESULTS. A total of 8,934 patients were admitted to the internal medicine and surgery departments during the analysed period. Triggers suggestive of allergic drug reactions were identified in 229 (2.6%) of their medical records. This would correspond to a prevalence of 2,563 cases per 100,000 patients. However, the analysis of prescriptions, diary cards, and clinical and laboratory findings identified only 52 (22.7%) true triggers of allergic drug reactions. In the remaining 177 (77.3%) cases, the triggers were classified as false positives, as anti-allergic agents were prescribed before or concomitantly with the suspected medicinal product, presumably, to prevent potential allergic reactions. The main groups of medicinal products suspected to cause allergic reactions were systemic antimicrobial agents (22 (40.7%) products, in particular, 14 (20.3%) beta-lactam antibiotics) and monoclonal antibodies (21 (38.9%) products).

CONCLUSIONS. The true prevalence of allergic drug reactions was 0.58%, which corresponds to 582 cases per 100,000 patients. The study demonstrated the effectiveness of the GTT in identifying allergic drug reactions in real-world clinical practice. The exclusion of false triggers, first of all, anti-allergic agents prescribed as prophylaxis, significantly reduces the bias in estimating the true prevalence of allergic drug reactions and the risk of overdiagnosis.

Keywords: Global Trigger Tool; adverse drug reactions; drug allergies; H1-histamine receptor blockers; antimicrobial agents; monoclonal antibodies

For citation: Koval V.R., Butranova O.I., Konstantinova T.G., Al-Mayahi A.Q.S. Drug allergy in adults at a multidisciplinary hospital: Prevalence assessment using the Global Trigger Tool. *Safety and Risk of Pharmacotherapy*. 2025;13(3):313–323. <https://doi.org/10.30895/2312-7821-2025-481>

Funding. The study was performed without external funding.

Disclosure. The authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Нежелательная реакция (НР) — непреднамеренная неблагоприятная реакция организма, связанная с применением лекарственного препарата (ЛП) и предполагающая наличие взаимосвязи с применением подозреваемого лекарственного препарата¹. НР наиболее распространены среди пациентов стационаров и возникают почти у 20% госпитализированных пациентов [1]. Согласно расчетам, основанным на данных глобального бремени болезней с 1990 по 2019 г., стандартизированный по возрасту коэффициент смертности, связанной с НР, к 2040 г. составит 1,58 (95% интервал неопределенности: 1,33–1,80) [2]. По данным метаанализа 2024 г., затраты на ведение одного пациента с НР (одна госпитализация) в развитых странах варьируют от 6 до 10 тыс. евро [3], что отражает высокий уровень затрат системы здравоохранения в случае развития НР.

Своевременное выявление НР в условиях стационара является необходимым элементом повышения безопасности фармакотерапии. Существуют несколько валидированных методов, которые используются для выявления и оценки НР. Метод спонтанных сообщений основан на добровольных отчетах всех участников обращения ЛП о НР. Внедрение в практику метода спонтанных сообщений обеспечивает формирование базы данных о НР на уровне государства. Тем не менее данный метод имеет ограничения: показатели отчетности могут значительно варьировать в зависимости от мотивации репортера, наличия времени, квалификации, интерпретации значимости проблемы [4]. Также существует система активного мониторинга безопасности лекарственных средств, принципом которого является активное наблюдение после лечения, НР могут выявляться путем прямого опроса пациентов или скрининга медицинских карточек пациентов. Недостатком метода является относительно небольшое число пациентов [5]. Еще одним методом активного мониторинга является метод глобальных триггеров (Global Trigger Tool), разработанный в Институте совершен-

ствования здравоохранения США (Institute for Healthcare Improvement, IHI), — это инструмент, включающий поиск специальных триггеров НР в истории болезни пациента, что позволяет в короткие сроки и с минимальными затратами оценить безопасность фармакотерапии, что особенно важно в случае лекарственно-индуцированных аллергических реакций (ЛИАР) [6].

Триггерами возможного развития ЛИАР у госпитализированных пациентов могут быть резкая отмена или смена ЛП, назначение таких препаратов, как блокаторы H1-гистаминовых рецепторов, адреналин, топические стероиды, внутривенное введение глюкокортикостероидов, а также записи о характерных симптомах аллергической реакции в дневниках наблюдения.

ЛИАР могут составлять до трети всех случаев НР в отделениях, оказывающих неотложную помощь [7]. Наиболее распространенной группой ЛП, вызывающей ЛИАР, являются антибактериальные препараты [1]. По данным метаанализа 32 исследований ($n=1089675$) распространенность зарегистрированных случаев ЛИАР, индуцированных антибактериальными препаратами, составляет от 5 до 35% [8]. Факторы риска включают наличие любых ЛИАР в анамнезе, повторное назначение подозреваемого ЛП, а также параллельное назначение препаратов некоторых других групп (например, ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента) [9], принадлежность к женскому полу [10]. Важная роль в развитии ЛИАР принадлежит также полипрагмазии [11].

В то же время избыточная диагностика ЛИАР, в частности вызванной антибиотиками, значительно ограничивает возможности лечащего врача и способствует распространению антибиотикорезистентности за счет включения в схемы терапии альтернативных препаратов, что указывает на необходимость активного изучения истинной распространенности ЛИАР [12].

Цель работы — изучить возможности использования метода глобальных триггеров для оценки распространенности ЛИАР у пациентов многопрофильного стационара.

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

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проведено ретроспективное фармакоэпидемиологическое исследование медицинской документации пациентов, госпитализированных в Государственное бюджетное учреждение здравоохранения города Москвы «Городская клиническая больница № 24 Департамента здравоохранения города Москвы» в период с 01.10.2022 по 01.04.2023, с использованием метода глобальных триггеров.

Анализировали медицинские карты стационарных больных, отвечающие следующим критериям включения: закрытые и полностью заполненные истории болезни (включающие выписной эпикриз) пациентов отделений терапевтического (кардиология, терапия, неврология) и хирургического (гинекология, общая хирургия, колопроктология и урология) профилей; длительность пребывания пациента в стационаре не менее 72 ч; возраст пациента 18 лет и старше; назначение ЛП, относящихся к группе антигистаминных средств (код АТХ: R06²) и кортикостероидов системного действия (код АТХ: H02³). Критерий исключения: медицинские карты пациентов аллергологического отделения вследствие невозможности дифференцировки НР от базового лечения основного заболевания.

Триггеры ЛИАР оценивали с помощью двух из шести модулей метода глобальных триггеров: «Модуль I. Уход и наблюдение за пациентом», «Модуль II. Медикаментозное лечение» [13]. Триггерами считали 1) «назначение дифенгидрамина», обобщив в данном пункте назначения других противоаллергических ЛП: антигистаминных препаратов, кальция глюконата; 2) назначение глюкокортикостероидов, так как их чаще всего используют в реальной клинической практике для купирования симптомов аллергической реакции.

За анализируемый период в отделения, где проводили исследование, поступило 8934 пациента. Медицинские карты анализировали независимо друг от друга три исследователя, обладающие клиническими знаниями и опытом. Триггеры ЛИАР выявили в 229 историях болезни.

Средний возраст пациентов, в историях болезни которых были выявлены триггеры ЛИАР ($n=229$), составил $53,2 \pm 19,5$ года, 48% ($n=111$) пациентов были старше 60 лет (табл. 1).

При обнаружении триггера в перечне медикаментозных назначений данные медицинской документации (дневники, совместные осмотры, анамнез жизни и основного заболевания, данные лабораторных и инструментальных методов диагностики) подвергали тщательному анализу для подтверждения наступления НР, оценки причиненного здоровью пациента вреда и идентификации собственно ЛИАР. ЛИАР классифицировали в соответствии с правилами кодирования Медицинского словаря терминов для регуляторной деятельности (Medical Dictionary for Regulatory Activities, MedDRA), версия 27.0 (март 2024 г.)⁴.

Анализ медицинской документации позволил разделить все выявленные триггеры на две группы: истинные и ложные. К ложным триггерам относили: 1) назначение противоаллергических препаратов пациентам при отсутствии описания симптомов аллергических реакций в истории болезни (данные ежедневных записей: дневник, описания обходов и совместных осмотров различными специалистами) или их признаков по данным лабораторной диагностики (нормальное содержание эозинофилов крови); 2) назначение триггерного препарата до или одновременно с назначением антибактериальных препаратов, нестероидных противовоспалительных средств, препаратов для наркоза и местных анестетиков. Истинными триггерами считали назначение противоаллергических препаратов через несколько часов или суток после начала введения подозреваемого препарата, а также назначение препаратов, на фоне применения которых у пациента проявились признаки аллергической реакции, отмеченные в медицинской документации.

Статистический анализ результатов исследования проводили с использованием программного обеспечения Microsoft Excel 2019. Анализ количественных показателей осуществляли методами описательной статистики: качественные переменные описывали при помощи абсолютных (n) и относительных (%) величин, данные проверяли на соответствие закону нормального распределения с помощью критерия Шапиро–Уилка. В исследовании все величины имели нормальное распределение, поэтому для них были рассчитаны: среднее (M) и стандартное отклонение (SD). Также был использован параметр по-

² Код АТХ R06A | Антигистаминные средства системного действия | АТХ классификация лекарственных средств 2025.

³ Код АТХ H02 | Кортикостероиды системного действия | АТХ классификация лекарственных средств 2025.

⁴ Medical Dictionary for Regulatory Activities – MedDRA.

Таблица 1. Характеристика пациентов, в историях болезни которых были выявлены триггеры лекарственно-индуцированных аллергических реакций ($n=229$)

Table 1. Profile of patients with allergic drug reaction triggers identified in medical records ($n=229$)

Параметр <i>Parameter</i>	Значение <i>Value</i>
Возраст ($M\pm SD$ (min; max)), годы <i>Age ($M\pm SD$ (min; max)), years</i>	53,2 \pm 19,5 (18,0; 91,0)
Женский пол, n (%) <i>Female, n (%)</i>	139 (60,7)
Индекс массы тела ($M\pm SD$ (min; max)), кг/м ² <i>Body mass index ($M\pm SD$ (min; max)), kg/m²</i>	27,1 \pm 6,5 (16,4; 52,0)
Длительность госпитализации ($M\pm SD$ (min; max)), сут <i>Inpatient treatment duration ($M\pm SD$ (min; max)), days</i>	7,5 \pm 3,7 (3,0; 35,0)
Сопутствующие заболевания <i>Comorbidity</i>	
Сердечно-сосудистые заболевания, n (%) <i>Cardiovascular diseases, n (%)</i>	77 (33,6)
Заболевания почек, n (%) <i>Kidney diseases, n (%)</i>	15 (6,5)
Сахарный диабет, n (%) <i>Diabetes mellitus, n (%)</i>	22 (9,6)
Нарушение функции печени, n (%) <i>Liver dysfunction, n (%)</i>	14 (6,1)
Онкология, n (%) <i>Cancer, n (%)</i>	28 (12,2)

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

Примечание. M – среднее; SD – стандартное отклонение.

Note. M , mean; SD , standard deviation.

ложительного предиктивного значения (positive predictive value, PPV)⁵.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Анализ 8934 историй болезни позволил выявить наличие триггеров в 229 (2,6%, то есть 2563 на 100 000 пациентов) случаях. Общее число идентифицированных триггерных назначений составило 254. Среди триггерных препаратов (табл. 2) преобладали блокаторы H1-гистаминовых рецепторов: 96,9% ($n=246$). Глюкокортикостероиды были назначены в 2,8% ($n=7$), кальция глюконат – в 0,4% ($n=1$).

Общее число историй болезни с истинными триггерами, которые могли привести к развитию НР, составило 52 (22,7%; PPV=20,47%). В 77,3% ($n=177$) историй болезни триггерные препараты были назначены для профилактики возможного развития аллергических реакций; такие триггеры определены как ложные (табл. 3).

Следующий этап работы был направлен на оценку аллергологического анамнеза в группах с истинными и ложными триггерами. Анализ медицинской документации всех пациентов выявил лекарственную аллергию в анамнезе у 14% (33/229).

Среднее количество принимаемых препаратов на одного пациента в группе истинных триггеров составило 6,9 \pm 3,2 (min – 2; max – 15).

При анализе клинической картины, сопровождавшей развитие ЛИАР в группе с истинными триггерами, выявлено 58 НР (классификация по первичным системно-органным классам MedDRA): нарушения со стороны кожи и подкожной клетчатки – сыпь, крапивница (70,7%, $n=41$), эритема (5,2%, $n=3$); общие нарушения и реакции в месте введения – зуд и покраснение кожи в месте введения препарата (18,9%, $n=11$); нарушения со стороны иммунной системы – анафилактикоидная реакция (3,4%, $n=2$); нарушения со стороны

⁵ PPV – статистический показатель, отражающий вероятность наличия исследуемого состояния у пациента с положительным результатом теста (доля истинно положительных результатов среди всех положительных результатов теста). Значения PPV ниже 50% обычно считаются низкими, так как в таких случаях более половины положительных результатов теста являются ложными. PPV будет низким при низкой распространенности (даже если тест имеет хорошую точность) и высоким при высокой распространенности.

Таблица 2. Перечень выявленных триггерных препаратов

Table 2. List of the identified trigger medicinal products

Международное непатентованное наименование (МНН) <i>International Non-proprietary Name (INN)</i>	Количество <i>Quantity</i>	
	<i>n</i>	%
Блокаторы H1-гистаминовых рецепторов (всего) / <i>H1-histamine receptor blockers (total)</i>	246	96,9
Хлоропирамин/ <i>Chloropyramine</i>	68	26,8
Клемастин/ <i>Clemastine</i>	139	54,7
Гидроксизин/ <i>Hydroxyzine</i>	9	3,5
Цетиризин/ <i>Cetirizine</i>	25	9,8
Меггидролин/ <i>Mebhydroline</i>	5	2,0
Глюкокортикостероиды (всего) / <i>Glucocorticoids (total)</i>	7	2,8
Дексаметазон/ <i>Dexamethasone</i>	2	0,8
Преднизолон/ <i>Prednisolone</i>	5	2,0
Прочие (кальция глюконат) / <i>Other (calcium gluconate)</i>	1	0,4

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

Таблица 3. Распределение историй болезни пациентов в различных отделениях стационара по наличию выявленных ложных и истинных триггеров

Table 3. Distribution of medical records of patents admitted to different hospital departments by presence of false and true triggers

Наименование отделения <i>Department</i>	Количество историй болезни <i>Number of medical records</i>			
	Всего, <i>n</i> <i>Total, n</i>	Всего с триггерными назначениями <i>Total with triggers, n (%)</i>	С ложными триггерами <i>With false triggers, n (%)</i>	С истинными триггерами <i>With true triggers, n (%)</i>
Гинекология <i>Gynaecology</i>	883	16 (1,8)	11 (69)	5 (31)
Общая хирургия <i>General surgery</i>	1329	7 (0,5)	5 (71)	2 (29)
Колопроктология <i>Coloproctology</i>	1473	4 (0,27)	4 (100)	0 (0)
Урология <i>Urology</i>	429	144 (33,5)	139 (96)	5 (4)
Кардиология <i>Cardiology</i>	2549	20 (0,78)	9 (45)	11 (55)
Терапия <i>Internal medicine</i>	1047	13 (1,24)	9 (69)	4 (31)
Неврология <i>Neurology</i>	1224	25 (2)	0 (0)	25 (100)
Всего <i>Total</i>	8934	229 (2,6)	177 (76)	52 (24)

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

дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения – бронхоспазм (1,7%, $n=1$). Большая часть выявленных ИР (94,8%, 55/58) носила несерьезный характер (временный вред здоровью).

После анализа листов назначений пациентов группы с истинными триггерами был составлен

перечень подозреваемых в развитии ЛИАР препаратов из 130 наименований (среднее значение на одного пациента $2,5 \pm 1,2$ (1; 6)). Опираясь на заключения лечащих врачей, клинических фармакологов и данные консультаций аллергологов-иммунологов, перечень подозреваемых

Таблица 4. Перечень препаратов, подозреваемых в развитии лекарственно-индуцированных аллергических реакций при выявлении истинных триггеров по данным историй болезни

Table 4. List of medicinal products suspected to cause allergic drug reactions in patients with true triggers identified in medical records

Препараты <i>Medicinal products (n=54)</i>	Количество <i>Quantity</i>	
	<i>n</i>	<i>%</i>
Антибактериальные препараты / <i>Antimicrobial agents</i>	22	40,7
Цефалоспорины/ <i>Cephalosporins</i>	11	20,3
Фторхинолоны/ <i>Fluoroquinolones</i>	5	9,2
Аминогликозиды/ <i>Aminoglycosides</i>	1	1,9
Гликопептиды/ <i>Glycopeptides</i>	1	1,9
Карбапенемы/ <i>Carbapenems</i>	1	1,9
Монобактам/ <i>Monobactams</i>	1	1,9
Оксазолидиноны/ <i>Oxazolidinones</i>	1	1,9
Пенициллины/ <i>Penicillins</i>	1	1,9
Моноклональные антитела / <i>Monoclonal antibodies</i>	21	38,8
Нестероидные противовоспалительные препараты / <i>Nonsteroidal anti-inflammatory drugs</i>	2	3,7
Амиодарон/ <i>Amiodarone</i>	1	1,9
Аторвастатин/ <i>Atorvastatin</i>	1	1,9
Ацетилцистеин/ <i>Acetylcysteine</i>	1	1,9
Железо-сахарозный комплекс / <i>Iron-sugar complex</i>	1	1,9
Оксалиплатин/ <i>Oxaliplatin</i>	1	1,9
Спиронолактон/ <i>Spirolactone</i>	1	1,9
Флуконазол/ <i>Fluconazole</i>	1	1,9
Флуоксетин/ <i>Fluoxetine</i>	1	1,9
Эмпаглифлозин/ <i>Empagliflozin</i>	1	1,9

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

в развитии ЛИАР препаратов был сокращен до 54 (табл. 4).

Основными подозреваемыми в развитии ЛИАР были две группы препаратов: системные антибактериальные средства – 40,7% (22/54), преимущественно бета-лактамы 63,6% (14/22), и моноклональные антитела – 38,9% (21/54). Ввиду необходимости применения того или иного ЛП в большинстве случаев врачам приходилось продолжать терапию, используя противоаллергические ЛП. Отмена/смена ЛП выявлена лишь в 7,4% случаев (4/54).

При выявлении ложных триггеров в 92,1% (163/177) случаев назначение противоаллергических ЛС, вероятно, было связано с профилактикой развития аллергической реакции на фоне приема антибактериальных препаратов, в частности из групп цефалоспоринов – 90 (50,9%) и фторхинолонов – 84 (47,5%).

Средняя длительность госпитализации пациентов в группе с истинными триггерами составила 8,5 сут. Более подробная характеристика приведена в таблице 5.

ОБСУЖДЕНИЕ

С помощью метода глобальных триггеров нами было обнаружено 2,6% (229/8934) медицинских карт стационарных больных, у которых в период госпитализации могли развиваться ЛИАР. Это значительно ниже уровня ЛИАР, приведенного в опубликованных данных (15–20% для госпитализированных пациентов) [1], но в целом соответствует результатам, представленным в работе по использованию метода глобальных триггеров для идентификации НР: общая распространенность НР – 13,39%, при этом доля аллергических реакций (были представлены кожные НР), – около 2,4% среди всех пациентов [14].

Таблица 5. Характеристика пациентов, в историях болезни которых были выявлены истинные триггеры лекарственно-индуцированных аллергических реакций ($n=52$)

Table 5. Profile of patients with true allergic drug reaction triggers identified in medical records ($n=52$)

Параметр <i>Parameter</i>	Значение <i>Value</i>
Возраст ($M\pm SD$ (min; max)), годы <i>Age ($M\pm SD$ (min; max)), years</i>	48,8 \pm 6,2,0 (18,0; 91,0)
Количество пациентов >60 лет, n (%) <i>Number of patients >60 years, n (%)</i>	20 (38,5)
Женский пол, n (%) <i>Female sex, n (%)</i>	32 (61,5)
Индекс массы тела ($M\pm SD$ (min; max)), кг/м ² <i>Body mass index ($M\pm SD$ (min; max)), kg/m²</i>	26,8 \pm 6,05 (18,2; 44,0)
Индекс массы тела >30 кг/м ² , % <i>Body mass index >30 kg/m², %</i>	27%
Длительность госпитализации ($M\pm SD$ (min; max)), сут <i>Inpatient treatment duration ($M\pm SD$ (min; max)), days</i>	8,5 \pm 4,7 (3,0; 35,0)
Сердечно-сосудистые заболевания, n (%) <i>Cardiovascular diseases, n (%)</i>	19 (36,5)
Заболевания почек, n (%) <i>Kidney diseases, n (%)</i>	5 (9,6)
Сахарный диабет, n (%) <i>Diabetes mellitus, n (%)</i>	2 (3,8)
Нарушение функции печени, n (%) <i>Liver dysfunction, n (%)</i>	3 (5,8)
Онкология, n (%) <i>Cancer, n (%)</i>	8 (15,4)

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

Факторами риска развития ЛИАР, по данным литературы, являются эпизоды ЛИАР в анамнезе, полипрагмазия и принадлежность к женскому полу [9–11, 15]. Установленные нами характеристики пациентов с ЛИАР, развившимися в результате воздействия истинных триггеров, соответствуют данной картине [16–19]: лекарственная аллергия в анамнезе имела в 57,7% (30/52) случаев. Преобладали пациенты женского пола (61,5%). Известно, что женский пол установлен как один из факторов риска различных форм ЛИАР. Например, среди взрослых пациенток риск аллергии на пенициллин в 10 раз выше, чем у мужчин [20]. Кожные ЛИАР, включая тяжелые, также чаще развиваются у пациентов женского пола [21, 22].

У пациентов с ЛИАР среднее число препаратов составило 6,9 \pm 3,2. При назначении более 5 ЛП риск развития НР резко возрастает [23]. Проспективное исследование, проведенное в Великобритании ($n=218$, период наблюдения – 1 мес.) показало, что в группе госпитализированных пациентов с развившимися НР среднее количество препаратов, принимаемых

одним пациентом, составило 10,5 \pm 4,6 по сравнению с 7,8 \pm 5,1 для пациентов без НР; полипрагмазия была выявлена у 91% в группе с НР и у 73% в группе без НР [24]. Следует также учитывать, что от 1 до 10% людей с лекарственной аллергией имеют синдром множественной лекарственной непереносимости (непереносимость 3 и более структурно и фармакологически не связанных ЛП), что в условиях полипрагмазии способствует дополнительному повышению риска ЛИАР [25]. Значимым фактором профилактики ЛИАР является плановое и контролируемое снижение числа назначаемых пациенту препаратов – депрескрайбинг, один из важных инструментов повышения безопасности фармакотерапии [26].

В проведенном исследовании средняя продолжительность госпитализации пациентов, для которых были выявлены истинные триггеры ЛИАР, составила 8,5 \pm 4,7 сут. В работе [27] была продемонстрирована значительно бóльшая длительность госпитализации (средняя разница 3,98 сут; 95% ДИ: от 2,91 до 5,05 сут). Максимальное увеличение длительности го-

спитализации вследствие НР характерно для пациентов пожилого и старческого возраста ($12,4 \pm 11,0$ сут против $7,3 \pm 6,4$ сут у пациентов без НР; $p < 0,0001$) [28]. Кроме того, продление госпитализации является фактором, способствующим увеличению затрат системы здравоохранения. Российские исследователи оценили экономические затраты на нежелательные лекарственные реакции при проведении терапии и выявили, что в структуре прямых медицинских затрат коррекция НР занимает от 1 до 10% от общих затрат на лечение [29].

Большинство препаратов, подозреваемых в развитии ЛИАР в проведенном исследовании, относились к антибактериальным средствам для системного применения (40,7%, $n=22$), в частности бета-лактамам антибиотикам (20,3%, $n=14$), а также к моноклональным антителам (38,9%, $n=21$). ЛП этих групп являются типичными причинами развития ЛИАР [8, 30]. Распространенность ЛИАР, вызванных бета-лактамами, в частности пенициллинами, достигает 10% [9, 30]. По данным российской национальной базы фармаконадзора (период 02.04.2019–21.06.2023) развитие лекарственно-индуцированной анафилаксии было связано с применением бета-лактамов почти в 88% случаев [31]. В качестве причины тяжелых кожных ЛИАР (синдром Стивенса–Джонсона, токсический эпидермальный некролиз) по результатам анализа российской национальной базы данных фармаконадзора (период 01.04.2019–31.12.2023) бета-лактамы были идентифицированы в 61% случаев [32]. Современные данные свидетельствуют о возрастающей роли моноклональных антител в развитии ЛИАР. В частности, они были выявлены в качестве второй по значимости причины анафилаксии в США (база данных FAERS, период 1999–2019 гг.) после антибактериальных препаратов; при этом темпы роста числа сообщений об анафилаксии вследствие приема моноклональных антител были максимальными среди всех фармакологических классов [33]. Аналогично максимальная скорость роста удельной доли сообщений среди всех фармакологических классов была выявлена для моноклональных антител и в случае лекарственно-индуцированных тяжелых кожных аллергических реакций (синдром Стивенса–Джонсона и токсический эпидермальный некролиз): в 2004 г. в базе данных FAERS не было ни одного сообщения, 2021 г. – 4,79% [34].

Для профилактики реакций гиперчувствительности в стационаре непосредственно перед применением препарата, обладающего высоким риском развития ЛИАР, могут назначаться блокаторы H1-, H2-рецепторов гистамина и глюкокортикоиды. Данный метод используется в случае установленной аллергии на препарат при невозможности заменить его на альтернативный [35]. Однако для предотвращения необоснованного назначения ЛП и связанной с этим полипрагмазии необходимо дополнительно привлекать врачей клинических фармакологов и аллергологов.

К ограничениям проведенного исследования относятся: исследование выборки пациентов на базе только одного медицинского учреждения, узкий временной промежуток, а также отсутствие сравнения данных с группой пациентов без НР. Следующие этапы исследования планируется осуществлять, расширяя временной промежуток для получения большего объема данных и увеличения выборки пациентов. Также запланировано изучение возможности применения метода глобальных триггеров для оценки общей структуры НР среди госпитализированных пациентов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В ретроспективном исследовании с использованием метода глобальных триггеров 8934 медицинских карт на базе многопрофильного стационара триггеры ЛИАР были идентифицированы в 2,6% случаев (2563 на 100 000 пациентов). Анализ листов назначений, дневников и клинико-лабораторных данных позволил исключить ложные триггеры (профилактическое назначение противоаллергических препаратов) и выявить истинную частоту развития ЛИАР – 0,58% (582 на 100 000 пациентов).

Основными группами подозреваемых в развитии ЛИАР препаратов являлись системные антибактериальные средства (40,7%, в частности бета-лактамы антибиотики – 20,3%), а также моноклональные антитела (38,9%).

Продemonстрированные в исследовании результаты показали эффективность применения метода глобальных триггеров для выявления случаев лекарственной аллергии в реальной клинической практике. Исключение ложных триггеров (прежде всего профилактических назначений ЛП) уменьшает искажение реальной частоты ЛИАР и гипердиагностики данного состояния.

Литература / References

- Doña I, Torres MJ, Celik G, Phillips E, Tanno LK, Castells M. Changing patterns in the epidemiology of drug allergy. *Allergy*. 2024;79(3):613–28. <https://doi.org/10.1111/all.15970>
- Kong X, Tao X, Li L, Zhao X, Ren J, Yang S, et al. Global trends and partial forecast of adverse effects of medical treatment from 1990 to 2019: An epidemiological analysis based on the Global Burden of Disease Study 2019. *BMC Public Health*. 2024;24(1):295. <https://doi.org/10.1186/s12889-023-17560-0>
- Durand M, Castelli C, Roux-Marson C, Kinowski JM, Leguelinel-Blache G. Evaluating the costs of adverse drug events in hospitalized patients: A systematic review. *Health Econ Rev*. 2024;14(1):11. <https://doi.org/10.1186/s13561-024-00481-y>
- Johansson ML, Hägg S, Wallerstedt SM. Impact of information letters on the reporting rate of adverse drug reactions and the quality of the reports: A randomized controlled study. *BMC Clin Pharmacol*. 2011;11:14. <https://doi.org/10.1186/1472-6904-11-14>
- Журавлева МВ, Сереброва СЮ, Кузнецова ЕВ, Каменева ТР, Власова АВ, Прокофьев АВ, Демченкова ЕЮ. Совершенствование системы фармаконадзора в медицинских организациях как возможность повышения качества фармакотерапии. *Безопасность и риск фармакотерапии*. 2025;13(1): 94–107. Zhuravleva MV, Serebrova SYu, Kuznetsova EV, Kameneva TR, Vlasova AV, Prokofiev AV, Demchenkova EYu. Improving the pharmacovigilance system in medical organisations as an opportunity to enhance the quality of pharmacotherapy. *Safety and Risk of Pharmacotherapy*. 2025;13(1): 94–107 (In Russ.). <https://doi.org/10.30895/2312-7821-2025-13-1-94-107>
- Moraes SM, Ferrari TCA, Beleigoli A. The accuracy of the Global Trigger Tool is higher for the identification of adverse events of greater harm: A diagnostic test study. *Int J Qual Health Care*. 2023;34(1):mzad005. <https://doi.org/10.1093/intqhc/mzad005>
- Kiechle ES, McKenna CM, Carter H, Zeymo A, Gelfand BW, DeGeorge LM, et al. Medication allergy and adverse drug reaction documentation discrepancies in an urban, academic emergency department. *J Med Toxicol*. 2018;14(4):272–7. <https://doi.org/10.1007/s13181-018-0671-7>
- Arnold A, Coventry LL, Foster MJ, Koplin JJ, Lucas M. The burden of self-reported antibiotic allergies in health care and how to address it: A systematic review of the evidence. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2023;11(10):3133–3145.e3. <https://doi.org/10.1016/j.jaip.2023.06.025>
- Park CS, Yang MS, Kang DY, Park HJ, Park SY, Nam YH, et al. Drug Allergy Work Group of KAAACI. Risk factors of beta-lactam anaphylaxis in Korea: A 6-year multicenter retrospective adult case-control study. *World Allergy Organ J*. 2021;14(9):100580. <https://doi.org/10.1016/j.waojou.2021.100580>
- Miller MA. Gender-based differences in the toxicity of pharmaceuticals – the Food and Drug Administration's perspective. *Int J Toxicol*. 2001;20(3):149–52. <https://doi.org/10.1080/109158101317097728>
- Thong BY, Tan TC. Epidemiology and risk factors for drug allergy. *Br J Clin Pharmacol*. 2011;71(5):684–700. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2125>
- Macy E. Addressing the epidemic of antibiotic “allergy” over-diagnosis. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2020;124(6):550–7. <https://doi.org/10.1016/j.anai.2019.12.016>
- Скрябина АА, Терешкин НА, Никифоров ВВ, Каширин ВИ, Антипят НА, Застрожин МС, Сычев ДА. Применение метода глобальных триггеров для выявления нежелательных лекарственных реакций у пациентов стационара инфекционного профиля. *Медицина*. 2023;11(2):42–55. Skryabina AA, Tereshkin NA, Nikiforov VV, Kashirin VI, Zastrozhin MS, Sychev DA. Application of Global Trigger Tool to identify adverse drug reactions in patients of the infectious hospital. *Medicina*. 2023;11(2):42–55 (In Russ.). <https://doi.org/10.29234/2308-9113-2023-11-2-42-55>
- Pandya AD, Patel K, Rana D, Gupta SD, Malhotra SD, Patel P. Global Trigger Tool: Proficient adverse drug reaction autodetection method in critical care patient units. *Indian J Crit Care Med*. 2020;24(3):172–8. <https://doi.org/10.5005/jp-journals-10071-23367>
- Pallardy M, Bechara R, Whritenour J, Mitchell-Ryan S, Herzyk D, Lebrech H, et al. Drug hypersensitivity reactions: Review of the state of the science for prediction and diagnosis. *Toxicol Sci*. 2024;200(1):11–30. <https://doi.org/10.1093/toxsci/kfae046>
- Rodríguez-Pérez R, de las Vecillas L, Cabañas R, Bellón T. Tools for etiologic diagnosis of drug-induced allergic conditions. *Int J Molecular Sciences*. 2023;24(16):12577. <https://doi.org/10.3390/ijms241612577>
- Lee EY, Copeaescu AM, Trubiano JA, Phillips EJ, Wolfson AR, Ramsey A. Drug allergy in women. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2023;11(12):3615–23. <https://doi.org/10.1016/j.jaip.2023.09.031>
- Сабанцева ЕГ, Иванова ЕВ, Рабинович ИМ. Проявления аллергических реакций, возникающих на стоматологическом приеме. *Стоматология*. 2021;100(6–2):29–32. Sabanceva EG, Ivanova EV, Rabinovich IM. Manifestations of allergic reactions occurring at a dental appointment. *Stomatology*. 2021;100(6–2):29–32 (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/stomat202110006229>
- de Vries ST, Denig P, Ekhart C, Burgers JS, Kleefstra N, Mol PGM, et al. Sex differences in adverse drug reactions reported to the National Pharmacovigilance Centre in the Netherlands: An explorative observational study. *Br J Clin Pharmacol*. 2019;85(7):1507–15. <https://doi.org/10.1111/bcp.13923>
- Voelker DH, Gonzalez-Estrada A, Park MA. Female sex as a risk factor for penicillin drug allergy in the inpatient setting. *Allergy Asthma Proc*. 2022;43(2):163–7. <https://doi.org/10.2500/aap.2022.43.210002>
- Mizukawa Y, Hama N, Miyagawa F, Takahashi H, Ogawa Y, Kurata M, et al. Drug-induced hypersensitivity syndrome/drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms: Predictive score and outcomes. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2023;11(10):3169–3178.e7. <https://doi.org/10.1016/j.jaip.2023.06.065>
- Li D, Gou J, Zhu J, Zhang T, Liu F, Zhang D, et al. Severe cutaneous adverse reactions to drugs: A real-world pharmacovigilance study using the FDA Adverse Event Reporting System database. *Front Pharmacol*. 2023;14:1117391. <https://doi.org/10.3389/fphar.2023.1117391>
- Сычев ДА, Отделенов ВА, Краснова НМ, Ильина ЕС. Полипрагматизм: взгляд клинического фармаколога. *Терапевтический архив*. 2016;88(12):94–102. Sychev DA, Otdelenov VA, Krasnova NM, Ilyina ES. Polypragmasy: A clinical pharmacologist's view. *Therapeutic Archive*. 2016;88(12):94–102 (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/terarkh2016881294-102>
- Osantou R, Walker L, Hughes DA, Burnside G, Pirmohamed M. Adverse drug reactions, multimorbidity and polypharmacy: A prospective analysis of 1 month of medical admissions. *BMJ Open*. 2022;12(7):e055551. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2021-055551>
- Ferranti J, Horvath M, Cozart H, Whitehurst J, Eckstrand J, Pietrobbon R, et al. A multifaceted approach to safety: The synergistic detection of adverse drug events in adult inpatients. *J Patient Saf*. 2008;4(3):184–190. <https://doi.org/10.1097/PTS.0b013e318184a9d5>
- Reeve J, Maden M, Hill R, Turk A, Mahtani K, Wong G, et al. Deprescribing medicines in older people living with multimorbidity and polypharmacy: The TAILOR evidence synthesis. *Health Technol Assess*. 2022;26(32):1–148. <https://doi.org/10.3310/AAFO2475>
- Patel TK, Patel PB, Bhalla HL, Dwivedi P, Bajpai V, Kishore S. Impact of suspected adverse drug reactions on mortality and length of hospital stay in the hospitalised patients: A meta-analysis. *Eur J Clin Pharmacol*. 2023;79(1):99–116. <https://doi.org/10.1007/s00228-022-03419-7>
- Sandoval T, Martínez M, Miranda F, Jirón M. Incident adverse drug reactions and their effect on the length of hospital stay in older inpatients. *Int J Clin Pharm*. 2021;43(4):839–46. <https://doi.org/10.1007/s11096-020-01181-3>
- Крысанова ВС, Крысанов ИС, Журавлева МВ, Гуревич КГ, Ермакова ВЮ. Оценка экономических затрат на нежелательные лекарственные реакции при проведении терапии. *Фармация*. 2018;67(8):44–50.

- Kryanova VS, Krysanov IS, Zhuravleva MV, Gurevich KG, Ermakova VYu. Economic evaluation of the adverse drug reactions costs during the therapy. *Farmatsiya (Pharmacy)*. 2018;67(8):44–50 (In Russ.).
<https://doi.org/10.29296/25419218-2018-08-07>
30. Buffone B, Lin YC, Grant J. β -lactam exposure outcome among patients with a documented allergy to penicillins post-implementation of a new electronic medical record system and alerting rules. *J Assoc Med Microbiol Infect Dis Can*. 2021;6(2):104–13.
<https://doi.org/10.3138/jammi-2020-0050>
31. Butranova O, Zyryanov S, Gorbacheva A, Asetskaia I, Polivanov V. Drug-induced anaphylaxis: National database analysis. *Pharmaceuticals*. 2024;17(1):90.
<https://doi.org/10.3390/ph17010090>
32. Zyryanov S, Asetskaia I, Butranova O, Terekhina E, Polivanov V, Yudin A, et al. Stevens–Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis: Analysis of the Russian database of spontaneous reports. *Pharmaceuticals*. 2024;17(6):675.
<https://doi.org/10.3390/ph17060675>
33. Yu RJ, Krantz MS, Phillips EJ, Stone CA Jr. Emerging causes of drug-induced anaphylaxis: A review of anaphylaxis-associated reports in the FDA Adverse Event Reporting System (FAERS). *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2021;9(2):819–29.e2.
<https://doi.org/10.1016/j.jaip.2020.09.021>
34. Fei W, Shen J, Cai H. Causes of drug-induced severe cutaneous adverse reaction epidermal necrolysis (EN): An analysis using FDA Adverse Event Reporting System (FAERS) database. *Clin Cosmet Investig Dermatol*. 2023;16:2249–57.
<https://doi.org/10.2147/CCID.S422928>
35. Kang SY, Seo J, Kang HR. Desensitization for the prevention of drug hypersensitivity reactions. *Korean J Intern Med*. 2022;37(2):261–70.
<https://doi.org/10.3904/kjim.2021.438>

Вклад авторов. Все авторы подтверждают соответствие своего авторства критериям ICMJE. Наибольший вклад распределен следующим образом: *В.Р. Коваль* – сбор и анализ информации, написание текста рукописи, формулировка выводов, работа с источниками литературы; *О.И. Бутранова* – участие в формулировке выводов, утверждение окончательной версии рукописи для публикации; *Т.Г. Константинова* – сбор и анализ информации; *А.К.Ш. Аль-Маяхи* – сбор и анализ информации.

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

Authors' contributions. All authors confirm that they meet the ICMJE criteria of authorship. The most significant contributions were as follows. *Victoria R. Koval* collected and analysed information, drafted the manuscript, formulated the conclusions, and worked with literature sources. *Olga I. Butranova* formulated the conclusions and approved the final version of the manuscript for publication. *Tatiana G. Konstantinova* collected and analysed information. *Ahmed Q.S. Al-Mayahi* collected and analysed information.

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

ОБ АВТОРАХ / AUTHORS

Коваль Виктория Рустамовна

ORCID: <https://orcid.org/0009-0009-8771-1983>

Бутранова Ольга Игоревна, канд. мед. наук, доцент

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7729-2169>

Константинова Татьяна Геннадьевна

ORCID: <https://orcid.org/0009-0001-3112-8117>

Аль-Маяхи Ахмед Касим Шархан

ORCID: <https://orcid.org/0009-0006-3296-8990>

Victoria R. Koval

ORCID: <https://orcid.org/0009-0009-8771-1983>

Olga I. Butranova, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7729-2169>

Tatiana G. Konstantinova

ORCID: <https://orcid.org/0009-0001-3112-8117>

Ahmed Q.S. Al-Mayahi

ORCID: <https://orcid.org/0009-0006-3296-8990>

Поступила 25.12.2024

После доработки 31.03.2025

Принята к публикации 04.06.2025

Online First 09.06.2025

Received 25 December 2024

Revised 31 March 2025

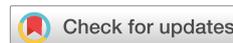
Accepted 4 June 2025

Online First 9 June 2025

УДК: 615.065

<https://doi.org/10.30895/2312-7821-2025-490>

Оригинальная статья | Original article



Система фармаконадзора медицинских организаций: региональный опыт репортирования о нежелательных реакциях и новые требования Росздравнадзора

Е.О. Кочкина¹, Н.В. Верлан¹, А.А. Коновалова^{1,✉}, И.В. Коробейников², Д.Н. Корнилов^{1,2}

¹ Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования – филиал федерального государственного бюджетного образовательного учреждения дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Юбилейный мкр., д. 100, г. Иркутск, 664049, Российская Федерация

² Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Иркутская ордена «Знак Почета» областная клиническая больница, Юбилейный мкр., д. 100, г. Иркутск, 664049, Российская Федерация

✉ Коновалова Анна Андреевна igmapo@igmapo.ru; konovalova1995@gmail.ru

РЕЗЮМЕ

ВВЕДЕНИЕ. С 01.03.2025 в соответствии с приказом Росздравнадзора от 17.06.2024 № 3518 вступил в силу обновленный Порядок фармаконадзора лекарственных препаратов (ЛП) для медицинского применения. Анализ опыта передачи в Росздравнадзор сообщений о нежелательных реакциях (НР) является одним из методов, позволяющих адаптировать систему фармаконадзора медицинской организации к новым требованиям.

ЦЕЛЬ. Оценка полноты и корректности передачи в Росздравнадзор информации о случаях развития НР при применении ЛП для подготовки рекомендаций по заполнению формы «Извещения о нежелательной реакции или отсутствии терапевтического эффекта лекарственного препарата».

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ. Проведен ретроспективный анализ базы данных карт-извещений о НР ЛП, сформированной на основе регистра Регионального центра мониторинга безопасности лекарственных средств Иркутской области (2009–2019 гг.) и региональных данных Автоматизированной информационной системы Росздравнадзора (2019–2023 гг.). Оценка степени достоверности причинно-следственной связи «НР–ЛП» проводили по шкале Наранжо.

РЕЗУЛЬТАТЫ. В указанный период из медицинских организаций Иркутской области поступило 2655 спонтанных сообщений. Установлено, что сроки репортирования данных соблюдались в 91,3% случаев. Данные, полностью характеризующие НР, ЛП и пациента, были представлены в 87,1% карт-извещений. Информация о наличии у пациентов фоновых заболеваний присутствовала в 72,3% случаев. Наиболее частым недостатком (3,1%) было частичное отсутствие информации о пациенте (вес, наличие аллергических реакций, результаты лабораторных исследований). Доля случаев терапевтической неэффективности составила 2,0%. В 21,5% случаев выявлено неправильное применение ЛП, в основном – назначение антибактериальных ЛП при вирусных инфекциях. Наличие причинно-следственной связи (ПСС) развития НР с применением ЛП было подтверждено в большинстве случаев (94,5%), степень достоверности ПСС оценена как определенная (25,0% случаев), вероятная (23,2%), возможная (48,3%), сомнительная (3,5%).

ВЫВОДЫ. Проведенный анализ показал, что в основном сведения о НР были переданы из медицинских организаций с соблюдением сроков и объема информации, предусмотренных требованиями соответствующих нормативных документов. Сроки отправки сообщений о серьезных НР с летальным исходом или угрозой для жизни были соблюдены во всех случаях. Для корректной оценки степени достоверности ПСС «ЛП–НР»

© Е.О. Кочкина, Н.В. Верлан, А.А. Коновалова, И.В. Коробейников, Д.Н. Корнилов, 2025

в карту-извещение целесообразно включать максимально возможный объем данных о пациенте, НР и ЛП. Постоянное информирование врачей о порядке осуществления фармаконадзора и сроках передачи данных о НР в Росздравнадзор будет способствовать обеспечению эффективной работы системы фармаконадзора медицинской организации.

Ключевые слова: фармаконадзор; нежелательные реакции; спонтанные сообщения; лекарственное средство; безопасность лекарственных средств; неправильное применение лекарственного препарата; медицинская организация; Росздравнадзор

Для цитирования: Кочкина Е.О., Верлан Н.В., Коновалова А.А., Коробейников И.В., Корнилов Д.Н. Система фармаконадзора медицинских организаций: региональный опыт репортирования о нежелательных реакциях и новые требования Росздравнадзора. *Безопасность и риск фармакотерапии*. 2025;13(3):324–332. <https://doi.org/10.30895/2312-7821-2025-490>

Финансирование. Работа выполнена без спонсорской поддержки.

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

Pharmacovigilance in Medical Organisations: Regional Reporting Experience on Adverse Drug Reactions and New Roszdravnadzor Requirements

Elena O. Kochkina¹, Nadezhda V. Verlan¹, Anna A. Konovalova¹✉, Ivan V. Korobeinikov²,
Denis N. Kornilov^{1,2}

¹ Irkutsk State Medical Academy of Postgraduate Education,
Branch Campus of the Russian Medical Academy of Continuous Professional Education,
100 Yubileyny microdistrict, Irkutsk 664049, Russian Federation

² Irkutsk Regional Clinical Hospital, winner of the “Mark of the Honor” award,
100 Yubileyny microdistrict, Irkutsk 664049, Russian Federation

✉ Anna A. Konovalova igmapo@igmapo.ru; konovalova1995@gmail.ru

ABSTRACT

INTRODUCTION. On 1 March 2025, an updated Pharmacovigilance procedure of medicinal products came into force complying with order of Roszdravnadzor No. 3518 as of 17 June 2024. Analysing reports submitted to Roszdravnadzor is a method that allows to adapt pharmacovigilance of a healthcare facility to the new requirements.

AIM. This study aimed to assess completeness and accuracy of reporting adverse drug reactions (ADR) to Roszdravnadzor. These data are essential to draft recommendations for filling out “Adverse drug reaction / no effect” form.

MATERIALS AND METHODS. The authors performed a post-hoc analysis of ADR reporting forms over 2009–2019 taken from Irkutsk region Safety monitoring centre and local data from Roszdravnadzor Automated Information System (2019–2023). Naranjo scale was used to assess the accuracy of the causal relationship between ADRs and medicinal product.

RESULTS. During the study period, medical facilities of Irkutsk region have submitted 2,655 spontaneous reports. The reporting deadlines were met in 91.3% of the cases. The ADR summary fully described the patient and medicinal products in 87.1% of the cases. Of the 2,655 ADRs, 72.3% described the underlying disease. The most common mistake (3.1%) was incomplete patient information (weight, allergic reactions, and laboratory findings). Lack of therapeutical effect was described in 2.0% of the cases. Drug misuse was reported in 21.5% of spontaneous reports (mostly prescribing antibacterials for viral infections). Causal relationship between the ADR and medicinal products was found in most of the cases (94.5%), the accuracy being classified as certain (25.0%), probable (23.2%), possible (23.2%), and doubtful (3.5%).

CONCLUSIONS. The analysis showed that most ADR reports were submitted in due time and in the scope stipulated by regulatory documents. In order to correctly assess the accuracy of ADR reports, the form should include

as much data on the patient, medicinal products, and ADR as possible. Regularly improving staff awareness of pharmacovigilance procedure and reporting deadlines will increase pharmacovigilance effectiveness of a medical organisation.

Keywords: pharmacovigilance; adverse drug reactions; spontaneous reports; medicinal product; drug safety; drug misuse; healthcare facility; Roszdavnadzor

For citation: Kochkina E.O., Verlan N.V., Konovalova A.A., Korobeinikov I.V., Kornilov D.N. Pharmacovigilance in medical organisations: Regional reporting experience on adverse drug reactions and new Roszdavnadzor requirements. *Safety and Risk of Pharmacotherapy*. 2025;13(3):324–332.
<https://doi.org/10.30895/2312-7821-2025-490>

Funding. The study was performed without external funding.

Disclosure. Nadezhda V. Verlan 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

Задача системы фармаконадзора – обеспечение безопасности фармакотерапии. Она включает в себя выявление, оценку информации и предотвращение нежелательных последствий применения лекарственных препаратов (ЛП), а также играет важную роль в решении задач по оптимизации выбора ЛП для формирования персонализированных схем лечения [1–3].

Основой внедрения эффективной системы контроля фармакотерапии в Российской Федерации являются положения по выявлению и регистрации нежелательных реакций (НР) при применении ЛП, изложенные в ст. 64 Федерального закона от 12.04.2010 № 61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств». Лекарственная безопасность тесно связана с вопросами качества медицинской деятельности и качества ЛП, которые регламентируются ст. 87, 88, 89, 90 Федерального закона от 21.11.2011 № 323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации», Постановлением Правительства Российской Федерации от 29.06.2021 № 1048 «Об утверждении Положения о федеральном государственном контроле (надзоре) качества и безопасности медицинской деятельности». Порядок осуществления фармаконадзора определяется Решением Совета Евразийской экономической комиссии (ЕЭК) от 03.11.2017 № 87¹, приказом Росздравнадзора от 17.06.2024 № 3518².

Наиболее распространенным для получения информации об осложнениях при применении

ЛП является метод спонтанных сообщений. В Российской Федерации медицинские организации, специалисты здравоохранения, пациенты или их представители направляют в Росздравнадзор информацию о НР, возникающих при проведении фармакотерапии. С 01.03.2025 в соответствии с приказом Росздравнадзора от 17.06.2024 № 3518 вступил в силу обновленный Порядок фармаконадзора лекарственных препаратов для медицинского применения (срок действия до 01.03.2031). Порядок работы изменен в связи с необходимостью более детально интегрировать в российское законодательство требования Правил надлежащей практики Евразийского экономического союза (ЕАЭС) [4]. Отметим, что единые принципы и правила обращения лекарственных средств в ЕАЭС предложены в 2022 г. Решением Совета ЕЭК от 19.05.2022 № 81³ в дополнение к Регламенту работы Евразийской экономической комиссии, утвержденному в 2014 г.⁴

Результативность мероприятий по фармаконадзору во многом зависит от соблюдения медицинскими организациями правил и сроков передачи информации в контрольно-надзорные органы [5, 6]. Приказом Росздравнадзора от 17.06.2024 № 3518 предусмотрен ряд изменений в порядке передачи медицинскими организациями информации о НР в Росздравнадзор: спонтанные сообщения (СС) подаются посредством Автоматизированной информационной системы (АИС) Росздравнадзора (и только при отсутствии такой технической

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

² Приказ Росздравнадзора от 17.06.2024 № 3518 «Об утверждении порядка фармаконадзора лекарственных препаратов для медицинского применения».

³ Решение Совета ЕЭК от 19.05.2022 № 81 «О внесении изменений в Правила надлежащей практики фармаконадзора Евразийского экономического союза».

⁴ Решение Высшего Евразийского экономического совета от 23.12.2014 № 98 «О регламенте работы Евразийской экономической комиссии».

возможности – по электронной почте npr@roszdravnadzor.gov.ru). Ранее медицинские организации могли направлять СС о НР на выбор: через АИС Росздравнадзора или по электронной почте. Виды НР/события, информацию о которых следует передавать в Росздравнадзор, в новом документе не изменились⁵: серьезные НР (являющиеся причиной летального исхода или угрожающие жизни); другие серьезные НР (приводящие к госпитализации пациента или ее продлению, стойкой утрате трудоспособности, порокам развития у новорожденных); случаи передачи инфекционного заболевания через ЛП; случаи отсутствия заявленной эффективности ЛП, применяемых при заболеваниях, представляющих угрозу для жизни человека, вакцин для профилактики инфекционных заболеваний, ЛП для предотвращения беременности, когда отсутствие клинического эффекта не вызвано индивидуальными особенностями пациента и/или спецификой его заболевания; НР, возникшие вследствие злоупотребления ЛП, умышленной передозировки, при воздействии, связанном с родом занятий, или в случаях использования ЛП в целях умышленного причинения вреда жизни и здоровью человека.

Росздравнадзор утвердил рекомендуемый образец карты-извещения о НР или отсутствии терапевтического эффекта ЛП. Однако в приказе Росздравнадзора от 17.06.2024 № 3518 отсутствуют какие-либо указания об обязательности заполнения всех полей формы и полноте информации. Для валидности сообщения о НР достаточно следующей информации⁶.

1. Идентифицируемый репортер (первоисточник). Сведения должны позволять в случае необходимости связаться с репортером (заполняющим лицом). Необходимо указать его квалификацию, имя, инициалы или место нахождения (например, наименование организации, адрес, электронная почта, номер телефона).

2. Идентифицируемый пациент. Указывают минимум одну из следующих характеристик (с учетом требований соблюдения конфиденциальности персональных данных): инициалы пациента, номер медицинской карты (амбула-

торной, карты стационарного больного, карты с результатами обследования), дата рождения, возраст или возрастная группа, пол, беременность (при наличии). Желательно предоставить информацию о сопутствующих заболеваниях, указать результаты лабораторных и других видов исследований.

3. Характеристика ЛП. Указывают название (торговое, международное непатентованное), производителя, номер серии, дозу, путь введения, дату начала и окончания терапии, показание для терапии. Взаимодействующие ЛП относятся к подозреваемым.

4. Характеристика НР. Приводят описание реакции (или данные об отсутствии эффекта), время ее возникновения, период, прошедший после применения ЛП, дату разрешения (окончания) проявлений, информацию о принятых мерах (например, отмена терапии, снижение дозы), их результативности (исчезновение или продолжение реакции после отмены ЛП), исход состояния.

Необходимо также указать вид извещения: первичное или дополнительная информация к ранее отправленному извещению.

Требования к организации и проведению внутреннего контроля качества и безопасности медицинской деятельности в медицинских организациях изложены в приказе Минздрава России от 31.07.2020 № 785н⁷. Система сбора и передачи информации о НР должна быть отражена в локальных документах медицинской организации.

Практическая реализация всех предъявляемых требований, включая порядок оформления и передачи сообщений о НР, осуществляется на должном уровне только специалистами здравоохранения, ознакомленными с методикой работы, знающими процедуры по критическим процессам фармаконадзора и ориентированными на их неукоснительное соблюдение [5, 7]. На этапе применения ЛП в реальной клинической практике оценка его безопасности зависит, в том числе от полноты информации, передаваемой в СС, которая необходима для дальнейшего анализа НР. Одним из инструментов для обеспечения эффективности работы

⁵ Приказ Росздравнадзора от 17.06.2024 № 3518 «Об утверждении порядка фармаконадзора лекарственных препаратов для медицинского применения».

⁶ Решение Совета ЕЭК от 03.11.2016 № 87 «Об утверждении правил надлежащей практики фармаконадзора Евразийского экономического союза» (п. 407–412).

Приказ Росздравнадзора от 17.06.2024 № 3518 «Об утверждении порядка фармаконадзора лекарственных препаратов для медицинского применения» (п. 24).

Федеральный закон от 21.11.2011 № 323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации» (ст. 13).

Федеральный закон от 27.07.2006 № 152-ФЗ «О персональных данных» (ст. 9).

⁷ Приказ Минздрава России от 31.07.2020 № 785н «Об утверждении Требований к организации и проведению внутреннего контроля качества и безопасности медицинской деятельности».

системы фармаконадзора медицинских организаций и приведения ее в соответствие с существующими требованиями является детальное рассмотрение опыта передачи в Росздравнадзор сообщений о НР.

Цель работы — оценка полноты и корректности передачи в Росздравнадзор информации о случаях развития нежелательных реакций при применении лекарственных препаратов для подготовки рекомендаций по заполнению формы «Извещения о нежелательной реакции или отсутствии терапевтического эффекта лекарственного препарата».

Задачи исследования:

1) сопоставить данные о НР в форме «Извещения о нежелательной реакции или отсутствии терапевтического эффекта лекарственного препарата» (далее — карта-извещение) с предлагаемым Росздравнадзором форматом заполнения (введение необходимой информации по обозначенным рубрикам);

2) выявить ошибки заполнения карт-извещений и нарушения сроков передачи информации в АИС Росздравнадзора;

3) подготовить разъяснения новых требований Росздравнадзора к передаче СС о НР при применении ЛП.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

На основе данных регистра СС Регионального центра мониторинга безопасности лекарственных средств Иркутской области (функционировал в составе ОГБУЗ «Центр контроля качества и сертификации лекарственных средств Иркутской области» и осуществлял сбор СС о НР со второй половины 2009 до середины 2019 г.) и региональных данных АИС Росздравнадзора (за период с середины 2019 по 2023 г.) исследовательской группой была сформирована база данных СС о НР на ЛП, поступивших из медицинских организаций Иркутской области. Всего в базу данных включено 2655 карт-извещений.

На первом этапе работы проанализировали российскую нормативную базу: Федеральные законы, нормативно-правовые акты Минздрава России и Росздравнадзора, регламентирующие обращение лекарственных средств, что позволило обобщить и сопоставить требования к заполнению карт-извещений в медицинской организации в указанные периоды и новые требования, введенные с 01.03.2025 приказом Росздравнадзора от 17.06.2024 № 3518.

На втором этапе в качестве объекта исследования выступали СС о НР. Проведен ретроспективный анализ заполненных карт-извещений, поступивших из медицинских организаций. Критерий включения — заполнение следующих рубрик формы карты-извещения: 1) репортер (фамилия, имя, адрес организации, телефон, электронная почта); 2) пациент (инициалы, пол, вес, возраст, наличие аллергических реакций, тип лечения, результаты лабораторных и других видов исследований); 3) информация о ЛП (наименование: торговое, международное непатентованное), производитель, номер серии, доза, путь введения, дата начала и окончания терапии, показание для назначения; 4) характеристика НР (описание реакции, или отсутствие эффекта, время возникновения, период, прошедший после применения ЛП, дата разрешения (окончания) проявлений, информация о принятых мерах — отмена терапии, снижение дозы; отмена препарата с исчезновением реакции или нет (dechallenge test); исход состояния — выздоровление, улучшение, ухудшение или без изменений.

Принимали к сведению информацию о сопутствующих заболеваниях, ЛП, используемых одновременно с подозреваемым, и вид извещения (первичное или дополнительная информация к ранее отправленному извещению).

Достоверность данных проверяли выборочно (10% всех случаев) по согласованию с врачами, зафиксировавшими НР, запрашивая медицинскую документацию (медицинская карта стационарного больного, медицинская карта пациента, получающего медицинскую помощь в амбулаторных условиях).

Определение степени достоверности причинно-следственной связи (ПСС) между применением ЛП и развитием НР проводили члены исследовательской группы (В.Н.В., К.Е.О.) на основе сведений, изложенных в картах-извещениях, используя шкалу Наранжо [8, 9].

Все ЛП классифицировали согласно анатомо-терапевтически-химической (АТХ) классификации лекарственных средств (первый уровень), рекомендованной Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ). Информационной базой служили официально утвержденные инструкции по медицинскому применению ЛП, зарегистрированных на территории Российской Федерации⁸.

Параметры описательной статистики были рассчитаны для всех анализируемых показателей;

⁸ <https://gpls.rosminzdrav.ru/>

качественные переменные описаны абсолютными (n) и относительными (%) величинами. Значимость различий номинальных данных (долей) оценивали с использованием критерия χ^2 с поправкой Йетса. Обработку проводили с использованием программного обеспечения Microsoft Excel 2016.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Полные данные, характеризующие НР, ЛП и пациента в карте-извещении были представлены в 87,1% (2313/2655) случаев. Наиболее частым недостатком (3,1%; 82/2665 случая) было частичное отсутствие информации о пациенте (масса тела, наличие аллергических реакций, результаты лабораторных исследований), которое может затруднять оценку степени достоверности ПСС «ЛП–НР».

Нужно принять во внимание, что в действующих нормативных документах нет перечня граф карты-извещения, обязательных для заполнения (это соответствует указанию по минимальной валидной информации в п. 25 приказа Росздравнадзора от 17.06.2024 № 3518). Ключевой момент – должна быть представлена «информация, позволяющая идентифицировать пациента». Для идентификации пациента допускается указание как минимум одной из следующих характеристик: инициалы пациента, номер медицинской карты (амбулаторной, карты стационарного больного, карты с результатами обследования), дата рождения, возраст или возрастная группа. Пациент считается идентифицируемым, если на основании имеющихся данных представляется возможным подтвердить существование данного пациента⁹.

В остальных случаях (9,8%; 260/2655) неполными были данные о ЛП (отсутствовал номер серии ЛП), не была указана дата разрешения клинических проявлений, отсутствовала информация о сопутствующих заболеваниях, констатация исхода состояния.

В нескольких картах-извещениях отсутствовали дополнительные данные, необходимые для корректного анализа степени достоверности ПСС «ЛП–НР»: сведения об изменении скорости клубочковой фильтрации, активности печеночных трансаминаз. Отметим, что формально отсутствие таких данных не считается дефектом

заполнения карты-извещения: чек-боксы о сопутствующих поражениях печени и почек были исключены из формы еще в 2017 г. (Приложение к приказу Росздравнадзора от 15.02.2017 № 1071¹⁰). Но эта информация может быть представлена нарративно в поле описания НР и является полезной при проведении дифференциальной диагностики между возникшей лекарственно-индуцированной патологией и ухудшением имеющегося фонового заболевания.

Сроки репортирования сведений были соблюдены в 91,3% (2424/2655) случаев. В настоящее время, согласно требованиям приказа Росздравнадзора от 17.06.2024 № 3518, необходимо сообщать в Росздравнадзор: 1) в срок не более 3 рабочих дней о серьезных НР с летальным исходом или угрозой жизни; 2) в срок, не превышающий 15 календарных дней, о других серьезных НР, неэффективности определенных групп ЛП (ранее требовалось сообщать о НР для всех групп ЛП), а также НР, развившихся в случае злоупотребления, умышленной передозировки и в некоторых других случаях. Аналогичные сроки репортирования были закреплены в приказе Росздравнадзора от 15.02.2017 № 1071, действовавшем в период проведения исследования.

В 18,9% (44/231) случаев были нарушены сроки передачи информации об отсутствии заявленной эффективности ЛП. Выявленная задержка передачи сведений составила от 1,5 до 3 месяцев (НР ЛП для лечения остеопороза и противоэпилептических препаратов). В данном случае показателен не сам факт отклонения от требований, а возможность увидеть, насколько установленные сроки подходят для оценки действия ЛП, дающих отсроченный по времени эффект.

Сроки отправки информации о серьезных НР с летальным исходом или угрозой для жизни во всех случаях неукоснительно соблюдались.

В большинстве случаев (94,2%, 2501/2655) установлено наличие связи развития НР с применением ЛП. Степень достоверности ПСС «ЛП–НР» по шкале Наранжо в 25,0% (626/2501) случаев оценили как определенную, в 23,2% (580/2501) – как вероятную, в 48,3% (1207/2501) – как возможную, в 3,5% (88/2501) – как сомнительную.

В 62,7% (1664/2655) случаев НР регистрировали у женщин, в 37,3% (991/2655) – у мужчин (табл. 1). У пациентов в 72,3% (1918/2655)

⁹ Решение Совета ЕЭК от 03.11.2016 № 87 «Об утверждении правил надлежащей практики фармаконадзора Евразийского экономического союза» (п. 407б).

Приказ Росздравнадзора от 17.06.2024 № 3518 «Об утверждении порядка фармаконадзора лекарственных препаратов для медицинского применения» (п. 24).

¹⁰ Приказ Росздравнадзора от 15.02.2017 № 1071 «Об утверждении порядка осуществления фармаконадзора» (утратил силу).

случаев было фоновое заболевание; 11,3% (299/2665) имели 4 и более диагноза.

Наличие лекарственной непереносимости в анамнезе у пациентов было отмечено в 18,2% (483/2655) карт-извещений, чаще у женщин – 64,2% (310/483) случаев. У 19,6% (95/483) пациентов отмечена лекарственная непереносимость одного препарата (в большинстве наблюдений – ЛП из группы антибактериальных или антигипертензивных средств).

Наличие информации о переносимости ЛП важно не только для определения ПСС, но и для коррекции лекарственных осложнений на следующем этапе лечения.

Корректное представление данных в карте-извещении позволяет выявить случаи развития НР вследствие неправильного применения ЛП. Анализ карт-извещений показал, что 21,5% (571/2655) СС содержали данные, свидетельствующие о неправильном применении ЛП. Наибольшее количество случаев неправильного применения – 45,2% (258/571) – было связано с назначением антибактериальных ЛП при вирусных инфекциях (отсутствует подтверждение наличия бактериальной инфекции окончательным клиническим диагнозом и микробиологическим заключением).

Нужно отметить, что особый вклад в нерациональное применение ЛП внесла пандемия COVID-19 (2020–2022 гг.), когда был зафиксирован всплеск репортирования о НР антибиотиков. Динамика регистрации случаев показательна: по данным, поступившим из медицинских организаций Иркутской области, прирост количества сообщений о НР, развившихся на фоне применения антибактериальных препаратов, составил 40–72%.

Следующим по частоте вариантом неправильного применения было назначение ЛП из группы

имеющих показания как препарата первой линии: 28,5% (74/571) случаев. При выборе конкретного показания следует руководствоваться в первую очередь информацией из инструкции по медицинскому применению, так как эффективное и безопасное использование ЛП можно обеспечить только по утвержденным показаниям в соответствии с рекомендуемыми способами применения и дозами. Оптимально, чтобы выбор ЛП был сделан на основе клинических рекомендаций. Разделение на препараты первой линии, альтернативные и препараты резерва (для некоторых групп ЛП) по конкретным показаниям – превентивный ориентир. Следование этому правилу снижает риск развития осложнений фармакотерапии.

Ошибки дозирования и выбора пути введения ЛП выявлены в 7,2% (19/571) сообщений, в основном отмечали не соответствующую указанной в инструкции по медицинскому применению кратность использования (можно привести пример с левофлоксацином, когда препарат назначался не однократно, а 2 раза/сут).

Отдельно оценивали случаи отсутствия ожидаемого терапевтического эффекта при применении ЛП. Было зарегистрировано 2,0% (52/2655) СС, содержащих данные о неэффективности при использовании: антигипертензивных, противоглаукомных и противопаркинсонических ЛП.

Наиболее часто из медицинских организаций поступали сообщения о НР при применении антибактериальных (35,7%, 948/2655), используемых в кардиологической практике (8,9%, 236/2655) и нестероидных противовоспалительных ЛП (6,5%, 173/2655).

Клинические проявления НР были разнообразными: ангиоотек, эритема, острое повреждение почек, лекарственный гепатит с высоким уровнем трансаминаз (превыше-

Таблица 1. Характеристика пациентов с лекарственно-ассоциированными нежелательными реакциями (данные по Иркутской области, 2009–2023 гг.)

Table 1. Patients with adverse drug reactions (Irkutsk region, 2009–2023)

Параметры <i>Parameters</i>	Женщины, чел. (%) <i>Women, abs. (%)</i> <i>n=1664</i>	Мужчины, чел. (%) <i>Men, abs. (%)</i> <i>n=991</i>	Уровень значимости <i>p</i> <i>Significance, P-value</i>
Наличие сопутствующего заболевания <i>Comorbidities</i>	1573 (94,5)	345 (35)	<0,001*
Лекарственная непереносимость в анамнезе <i>Drug intolerance history</i>	310 (19)	173 (17)	0,4448
Длительный прием лекарственных препаратов <i>Long-term drug administration</i>	805 (48)	160 (16)	<0,001*

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

* Различия статистически значимы между данными групп при $p \leq 0,001$ (χ^2 -квadrat с поправкой Йетса).

* Differences are statistically significant between groups at $p \leq 0,001$ (Yates-corrected Chi-square).

ние уровня верхней границы нормы до 20 раз). Для нестероидных противовоспалительных препаратов были характерны гастропатии, кровотечения, псевдомембранозный колит и др. Все НР были предвиденными.

На этапе назначения ЛП наличие информации об аллергологическом анамнезе и полиморбидном статусе пациента, о проведении многокомпонентной терапии также может быть для врача сигналом о возможном возникновении лекарственных осложнений.

Знание структуры НР, изучить которую позволяет анализ информации СС, является необходимым условием для разработки мер, направленных на оптимизацию медикаментозного лечения.

Участие специалистов здравоохранения в системе репортирования НР должно быть отражено в стандартных операционных процедурах (СОПах) медицинской организации¹¹ или иных внутренних документах организации. Соответствующий документ может иметь название «Порядок осуществления фармаконадзора в медицинской организации». В нем описывают процесс получения и передачи СС, а также порядок информирования специалистов здравоохранения медицинской организации о новых данных по безопасности ЛП. Ответственный по фармаконадзору должен отслеживать историю отправленных СС.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Можно констатировать, что медицинские организации Иркутской области передавали сведения о НР при применении ЛП в основном в соответствии с требованиями соответствующих нормативных документов: данные, характеризующие НР, ЛП и пациента, были представлены в 87,1% карт-извещений, сроки передачи данных были соблюдены в 91,3% случаев. Сроки отправки информации о серьезных НР с ле-

тальным исходом или угрозой для жизни были соблюдены во всех случаях. Наличие связи развития НР с применением ЛП было подтверждено в большинстве случаев (94,5%), степень достоверности ПСС «ЛП–НР» оценена в 25,0% случаев как определенная, в 23,2% – вероятная, в 48,3% – возможная.

Проведенный анализ показал, что в карту-извещение целесообразно включать максимально возможный объем информации о пациенте, в том числе анамнестические сведения о проводимой ранее фармакотерапии, переносимости ЛП, а также полные сведения о НР и ЛП. Это позволит корректно провести оценку ПСС «ЛП–НР», при выявлении непредвиденных НР своевременно внести соответствующую информацию в инструкции по медицинскому применению ЛП и в дальнейшем использовать эти данные превентивно для обеспечения безопасного применения ЛП и нивелирования возможных негативных последствий.

Поскольку спонтанное репортирование и агрегация данных в базах фармаконадзора – важный инструмент для разработки мер в мировой медицинской практике по предотвращению нерационального использования ЛП, для обеспечения эффективной работы системы фармаконадзора медицинской организации необходимо постоянное информирование специалистов здравоохранения о порядке осуществления фармаконадзора, правилах выявления НР, определения их типов, а также о сроках передачи данных в Росздравнадзор. Информация должна быть отражена в соответствующих локальных документах медицинской организации. Соблюдение новых требований по мониторингу безопасности фармакотерапии, закрепленных в приказе Росздравнадзора от 17.06.2024 № 3518, будет способствовать повышению качества медицинской помощи.

Литература / References

1. Trifiro J, Crisafulli S. A new era of pharmacovigilance: Future challenges and opportunities. *Front Drug Saf Regul.* 2022;2:866898. <https://doi.org/10.3389/fdsfr.2022.866898>
2. Пархоменко ДВ, Кудрявцева ЕМ. Совершенствование системы государственного контроля качества, эффективности и безопасности лекарственных средств. *Вестник Росздравнадзора.* 2024;(2):53–64. Parkhomenko DV, Kudryavtseva EM. Improving the system of state control over the quality, effectiveness and safety of medicines. *Bulletin of Roszdravnadzor.* 2024;(2):53–64 (In Russ.). EDN: [EXJQFB](https://doi.org/10.30895/2312-7821-2024-12-3-309-330)
3. Шубникова ЕВ. Пострегистрационный фармаконадзор: обзор открытых источников получения данных по безопасности лекарственных препаратов. *Безопасность и риск фармакотерапии.* 2024;12(3):309–30. Shubnikova EV. Postmarketing surveillance: review of open sources of drug safety data. *Safety and Risk of Pharmacotherapy.* 2024;12(3):309–30 (In Russ.). <https://doi.org/10.30895/2312-7821-2024-12-3-309-330>
4. Третьякова ОС, Заднипряный ИВ. Отечественная система государственного контроля качества лекарственных средств и изделий медицинского назначения на современном этапе. *Таврический медико-биологический вестник.* 2021;24(4):59–64. Tretyakova OS, Zadnipryany IV. The national system of state quality control of medicines and medical devices at the present stage.

¹¹ Приказ Минздрава России от 31.07.2020 № 787н «Об утверждении Порядка организации и проведения ведомственного контроля качества и безопасности медицинской деятельности».

- Tauride Medical and Biological Bulletin*. 2021;24(4):59–64 (In Russ.). EDN: JGLMFX
- Журавлева МВ, Сереброва СЮ, Кузнецова ЕВ и др. Совершенствование системы фармаконадзора в медицинских организациях как возможность повышения качества фармакотерапии. *Безопасность и риск фармакотерапии*. 2025;13(1):94–107. Zhuravleva MV, Serebrova SYu, Kuznetsova EV, et al. Improving the pharmacovigilance system in medical organisations as an opportunity to enhance the quality of pharmacotherapy. *Safety and Risk of Pharmacotherapy*. 2025;13(1):94–107 (In Russ.). <https://doi.org/10.30895/2312-7821-2025-13-1-94-107>
 - Шнайдер КО, Максимов МЛ. Оценка осведомленности практикующих врачей о порядке осуществления фармаконадзора. *Вестник «Биомедицина и Социология»*. 2025;10(1):39–45. Shnaider KO, Maksimov ML. Assessment of practitioners' awareness of pharmacovigilance procedures. *Bulletin "Biomedicine & Sociology"*. 2025;10(1):39–45 (In Russ.). <https://doi.org/10.26787/nydha-2618-8783-2025-10-1-39-45>
 - Кочкина ЕО, Верлан НВ, Ковальская ГН и др. Проблемные вопросы использования метода спонтанных сообщений при выявлении лекарственных нежелательных реакций у пациентов пожилого и старческого возраста. *Успехи геронтологии*. 2024;37(1–2):33–9. Kochkina EO, Verlan NV, Kovalskaya GN, et al. Possibilities of effective interaction in the system pharmacovigilance at registration of medicinal undesirable reactions at patients of the senior age groups. *Advances in Gerontology*. 2024;37(1–2):33–9 (In Russ.). <https://doi.org/10.34922/AE.2024.37.1-2.004>
 - Naranjo CA, Busto U, Sellers EM, et al. A method for estimating the probability of adverse drug reactions. *Clin Pharmacol Ther*. 1981;30(2):239–45. <https://doi.org/10.1038/clpt.1981.154>
 - Comfort S, Dorrell D, Meireis S, Fine J. Modified Naranjo causality scale for ICSRs (MONARCSI): A decision support tool for safety scientists. *Drug Saf*. 2018;41(11):1073–85. <https://doi.org/10.1007/s40264-018-0690-y>

Вклад авторов. Все авторы подтверждают соответствие своего авторства критериям ICMJE. Наибольший вклад распределен следующим образом: *Е.О. Кочкина* – концепция и дизайн исследования, сбор, анализ, систематизация данных спонтанных сообщений; *Н.В. Верлан* – сбор и анализ данных литературы и спонтанных сообщений, написание и редактирование текста рукописи; *А.А. Коновалова* – сбор и систематизация данных спонтанных сообщений; *И.В. Коробейников* и *Д.Н. Корнилов* – работа с базами данных спонтанных сообщений.

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

Authors' contributions. All the authors confirm that they meet the ICMJE criteria for authorship. The most significant contributions were as follows. *Elena O. Kochkina* conceived and designed the study, collected, analysed, and systematised data of spontaneous reports; *Nadezhda V. Verlan* collected and analysed literature data and spontaneous reactions, wrote and edited the manuscript; *Anna A. Konovalova* collected and systematised data of spontaneous reports; *Ivan V. Korobeinikov* and *Denis N. Kornilov* worked with databases of spontaneous reports.

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

ОБ АВТОРАХ / AUTHORS

Кочкина Елена Олеговна, канд. мед. наук

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4955-5210>

Верлан Надежда Вадимовна, д-р мед. наук, профессор

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4603-0200>

Коновалова Анна Андреевна

ORCID: <https://orcid.org/0009-0005-3922-0195>

Коробейников Иван Викторович

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0361-1512>

Корнилов Денис Николаевич

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1997-8821>

Поступила 06.02.2025

После доработки 18.05.2025

Принята к публикации 04.06.2025

Online first 28.08.2025

Elena O. Kochkina, Cand. Sci. (Med.)

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4955-5210>

Nadezhda V. Verlan, Dr. Sci. (Med.), Professor

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4603-0200>

Anna A. Konovalova

ORCID: <https://orcid.org/0009-0005-3922-0195>

Ivan V. Korobeinikov

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0361-1512>

Denis N. Kornilov

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1997-8821>

Received 6 February 2025

Revised 18 May 2025

Accepted 4 June 2025

Online first 28 August 2025

УДК 615.065:616.12-008.46

<https://doi.org/10.30895/2312-7821-2025-13-3-333-343>

Оригинальная статья | Original article



Фатальный рабдомиолиз после модификации дозы розувастатина в рамках терапии острого коронарного синдрома: клинический случай

Т.А. Макарова✉, К.А. Загородникова, И.А. Макаров, Н.В. Добрынина, Е.Е. Свентицкая, Ю.Н. Лобачева

Федеральное государственное бюджетное учреждение
«Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова»
Министерства здравоохранения Российской Федерации,
ул. Аккуратова, д. 2, Санкт-Петербург, 197341, Российская Федерация

✉ Макарова Таяна Алексеевна makarova_ta@almazovcentre.ru

РЕЗЮМЕ

ВВЕДЕНИЕ. Пациенты после острого коронарного синдрома находятся в группе высокого риска повторных сердечно-сосудистых катастроф, для предотвращения которых в рамках клинических рекомендаций они получают интенсивную липидоснижающую и дезагрегантную терапию. Однако интенсификация терапии сопряжена с повышенным риском развития нежелательных реакций (НР). В представленном клиническом случае приведено описание фатального рабдомиолиза, ассоциированного с высокодозной терапией розувастатином. Проанализированы факторы риска этой НР, знание которых может помочь предотвратить аналогичные события у пациентов.

ОПИСАНИЕ СЛУЧАЯ. Пациент 68 лет, мужчина, находился на постоянной терапии розувастатином 10 мг/сут в течение 3-х лет с удовлетворительной переносимостью. После развития острого коронарного синдрома доза розувастатина была увеличена до максимальной (40 мг/сут), назначена двойная дезагрегантная терапия тикагрелором и ацетилсалициловой кислотой, а также бисопролол, амлодипин, омега-3, периндоприл, спиронолактон. В течение месяца у пациента развились мышечные боли, острая почечная недостаточность с клинико-лабораторной картиной, подтверждающей рабдомиолиз. Несмотря на интенсивную терапию, через 8 сут пациент скончался. Был проведен анализ на генетические маркеры индивидуальных особенностей фармакокинетики розувастатина со следующими результатами: *CYP2C9 *1*1* (нормальная активность), *SLCO1B1 *5*15* (сниженная активность в гомозиготном состоянии), *ABCG2 c.421 C/C* (нормальная активность). Анализ лекарственных взаимодействий по данным литературы выявил вероятность дополнительного повышения концентрации розувастатина (до 2,6 раза) на фоне угнетения тикагрелором активности транспортера BCRP (белка резистентности рака молочной железы).

ВЫВОДЫ. В описанном случае фатальный статин-ассоциированный рабдомиолиз развился на фоне двух значимых факторов: генетической предрасположенности и значимого межлекарственного взаимодействия розувастатина с тикагрелором, что привело к нарушению работы сразу двух белков-переносчиков: BCRP, определяющего биодоступность препарата, и OATPB1, осуществляющего его транспорт через мембрану гепатоцита. При ведении пациентов, которым показана высокодозная терапия статинами и другими препаратами, обладающими потенциалом значимых лекарственных взаимодействий, следует осуществлять фармакогенетическое тестирование, а также активный мониторинг лабораторных показателей в первые дни после назначения лекарственной терапии для своевременной диагностики возможных осложнений.

Ключевые слова: статин-индуцированный рабдомиолиз; розувастатин; статины; тикагрелор; фармакогенетические факторы риска; лекарственные взаимодействия; взаимодействие тикагрелора с розувастатином; нежелательные реакции; острый коронарный синдром; аутопсия; фармакогенетическое тестирование; клинический случай

© Т.А. Макарова, К.А. Загородникова, И.А. Макаров, Н.В. Добрынина, Е.Е. Свентицкая, Ю.Н. Лобачева, 2025

Для цитирования: Макарова Т.А., Загородникова К.А., Макаров И.А., Добрынина Н.В., Свентицкая Е.Е., Лобачева Ю.Н. Фатальный рабдомиолиз после модификации дозы розувастатина в рамках терапии острого коронарного синдрома: клинический случай. *Безопасность и риск фармакотерапии*. 2025;13(3):333–343. <https://doi.org/10.30895/2312-7821-2025-13-3-333-343>

Финансирование. Работа выполнена без спонсорской поддержки.

Потенциальный конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Fatal Rhabdomyolysis after Rosuvastatin Dose Modification in Acute Coronary Syndrome: A Case Report

Taiana A. Makarova✉, Ksenia A. Zagorodnikova, Igor A. Makarov, Nonna V. Dobrynina, Ekaterina E. Sventitskaya, Yuliia N. Lobacheva

Almazov National Medical Research Centre,
2 Akkuratov St., St. Petersburg 197341, Russian Federation

✉ Taiana A. Makarova makarova_ta@almazovcentre.ru

ABSTRACT

INTRODUCTION. Following acute coronary syndrome (ACS), patients are at high risk of repeated cardiovascular accidents. They receive intensive lipid-lowering and antiplatelet therapy according to clinical recommendations. However, therapy intensification may entail increased risks of adverse drug reactions. The clinical case describes fatal rhabdomyolysis associated with high-dose rosuvastatin therapy. The risk factors of this adverse reaction have been analysed; knowing the factors can help prevent similar events in patients.

CASE REPORT. A 68-year-old patient, male, received continuous therapy with rosuvastatin 10 mg per day for 3 years with good tolerability. After the ACS, rosuvastatin dose was increased to a maximum of 40 mg per day, dual antiplatelet therapy with ticagrelor was prescribed, as well as bisoprolol, amlodipine, omeprazole, perindopril, and spironolactone. Within a month, the patient developed muscle pain and acute renal failure, with clinical and laboratory evidence confirming rhabdomyolysis. Despite intensive therapy, the patient died. An analysis was performed for genetic markers of individual rosuvastatin pharmacokinetics, showing: *CYP2C9 *1*1* (normal activity), *SLCO1B1 *5*15* (reduced activity for homozygous state), *ABCG2 c.421 C/C* (normal activity). Literature analysis of drug interaction revealed possible additional increase in rosuvastatin concentrations (up to 2.6 times) associated with ticagrelor inhibiting breast cancer resistant protein transporter activity.

CONCLUSIONS. In the present case, fatal statin-associated rhabdomyolysis developed due to two significant factors – pharmacogenetic predisposition and a significant drug-drug interaction of rosuvastatin with ticagrelor, which disrupted the functions of two carrier proteins that determine medicine bioavailability (breast cancer resistant protein) and its transport through the hepatocyte membrane (OATP1). Pharmacogenetic testing and active monitoring of laboratory values is indicated in such patients in the first days of drug therapy for the timely diagnosis of possible complications; such situations are crucial for the prognosis in patients after ACS following high-dose statin therapy and other medicines with the potential for significant drug interactions.

Keywords: statin-induced rhabdomyolysis; rosuvastatin; statins; ticagrelor; pharmacogenetic risk factors; drug interactions; interaction of ticagrelor with rosuvastatin; adverse drug reactions; acute coronary syndrome; autopsy; pharmacogenetic testing; case report

For citation: Makarova T.A., Zagorodnikova K.A., Makarov I.A., Dobrynina N.V., Sventitskaya E.E., Lobacheva Yu.N. Fatal rhabdomyolysis after rosuvastatin dose modification in acute coronary syndrome: A case report. *Safety and Risk of Pharmacotherapy*. 2025;13(3):333–343. <https://doi.org/10.30895/2312-7821-2025-13-3-333-343>

Funding. The study was performed without external funding.

Disclosure. The authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Значение вторичной профилактики у пациентов, перенесших острый коронарный синдром (ОКС), трудно переоценить, поскольку именно она позволяет значительно снизить риск повторных сердечно-сосудистых событий и улучшить качество жизни. Одним из ключевых компонентов эффективной вторичной профилактики острых коронарных событий является назначение препаратов группы ингибиторов ГМК-КоА редуктазы (статинов), способных ингибировать синтез холестерина и, как следствие, снижать уровень липопротеинов низкой плотности (ЛПНП), а также производить дополнительные плейотропные эффекты, включая стабилизацию атеросклеротических бляшек, что, в свою очередь, уменьшает риск тромбообразования [1, 2]. Адекватная терапия статинами после перенесенного ОКС значительно снижает вероятность повторных инфарктов, инсультов и других сердечно-сосудистых катастроф [3, 4]. Пациентам, переносящим ОКС, рекомендовано раннее назначение статинов в высоких дозах (аторвастатин в дозе 40–80 мг/сут, розувастатин в дозе 20–40 мг/сут) в связи с их способностью модулировать тромботические осложнения, стабилизировать функцию эндотелия, подавлять воспаление, снижать вероятность разрыва атеросклеротической бляшки, оказывать протективное действие на миокард [5, 6]. Назначение статинов как лекарственных препаратов с высоким классом доказательности в сочетании с антагонистами рецепторов P2Y₁₂ стало неотъемлемой частью комплексного подхода к лечению пациентов, перенесших ОКС, и обосновывает устойчивое положение в российских¹ и зарубежных клинических рекомендациях [7].

Однако в ряде случаев применение статинов ограничивается их непереносимостью и/или развитием нежелательных реакций, что вызывает необходимость снижения дозы препарата (несмотря на рекомендованную агрессивную гиполипидемическую терапию), отмены и модификации терапии [8]. К частым нежелательным реакциям со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани на фоне терапии статинами, согласно данным инструкций по применению лекарственных препаратов этой группы, относятся миалгия, миопатия (включая миозит) и рабдомиолиз; очень редко регистрируется артралгия².

Среди факторов риска развития рабдомиолиза на фоне приема статинов указывают

мужской пол, применение статинов в высоких дозах, наличие генетических полиморфизмов, отвечающих за транспорт статинов в гепатцит или функции миоцитов, а также одновременное применение препаратов, нарушающих мышечный метаболизм, замедляющих выведение и метаболизм статинов [9, 10]. В этой связи крайне важно выявлять у пациентов, получающих статины в высоких дозах, факторы риска потенциально фатальных осложнений терапии. Представлено описание развития фатального рабдомиолиза у пациента, которому после перенесенного ОКС назначен розувастатин в максимальной дозе в составе многокомпонентной фармакотерапии.

ОПИСАНИЕ СЛУЧАЯ

Пациент 68 лет, мужчина, европеоидной расы с известным длительным анамнезом артериальной гипертензии без достижения целевого уровня на фоне гипотензивной терапии самостоятельно инициировал прием розувастатина в дозе 10 мг/сут приблизительно 3 г. назад (показание к назначению не уточнено). Терапию розувастатином пациент переносил удовлетворительно.

С начала февраля 2025 г.: клинические проявления впервые возникшей стенокардии, по поводу чего 11.02.2025 экстренно госпитализирован в стационар, где был диагностирован острый инфаркт миокарда с патологическим зубцом Q передней стенки левого желудочка от 01.02.2025 (рубцовые изменения, по данным электрокардиографии от 11.02.2025), ранняя постинфарктная стенокардия от 11.02.2025. Пациенту 11.02.2025 выполнена чрескожная коронарная ангиопластика со стентированием правой межжелудочковой ветви двумя стентами с лекарственным покрытием. В период госпитализации была диагностирована неуточненная острая респираторная вирусная инфекция с фебрильной лихорадкой и катаральными явлениями.

Через неделю пребывания в стационаре пациент был выписан на амбулаторный этап с рекомендациями терапии в объеме: тикагелор 180 мг/сут, бисопролол 5 мг/сут, омепразол 40 мг/сут (в последующем пациент самостоятельно произвел замену лекарственного препарата из группы ингибиторов протонной помпы на пантопразол 40 мг/сут), ацетилсалициловая кислота 100 мг/сут, периндоприл 10 мг/сут, амлодипин 10 мг/сут, розувастатин

¹ Острый коронарный синдром без подъема сегмента ST электрокардиограммы. Клинические рекомендации. Минздрав России; 2024.

² <https://grls.rosminzdrav.ru/Default.aspx>

40 мг/сут, спиринолактон 25 мг/сут. Показатели функции почек и печени в период госпитализации (17.02.2025) были несколько повышены, с тенденцией к нормализации при выписке из стационара: креатинин 90 мкмоль/л, скорость клубочковой фильтрации по формуле Кокрофта–Голта 76 мл/мин, аспарагиновая трансаминаза (АСТ) 82,2 Ед/л, аланиновая трансаминаза (АЛТ) 40 Ед/л, билирубин общий 23,3 мкмоль/л. На амбулаторном этапе в динамике эти показатели не контролировались. У пациента до марта 2025 г. сохранялись субфебрильные значения температуры тела.

Ухудшение самочувствия произошло в начале марта 2025 г., когда пациент не смог самостоятельно встать с кровати, ощутил нарастающую слабость в нижних конечностях, а также слабость в плечевых мышцах, боли в тазобедренных суставах, субфебрильную температуру, учащение мочеиспускания, изменение цвета мочи до бурого. Через сутки был экстренно госпитализирован в стационар с представлением об остром нарушении мозгового кровообращения.

При поступлении в стационар обращали на себя внимание высокие значения следующих лабораторных показателей: общая креатинфосфокиназа (КФК) 57 703,9 Ед/л, миоглобин более 1200 нг/мл, креатинфосфокиназа-МВ (КФК-МВ) 106,0 ЕД/л (доля от общей – 0,2%), креатинин 400 мкмоль/л, АСТ 2611,2 Ед/л, АЛТ до 578,0 Ед/л, без повышения уровня общего билирубина (13,9 мкмоль/л), повышение активности лактатдегидрогеназы до 5799,0 Ед/л.

Наблюдалось повышение значений маркеров воспаления: лейкоцитоз в клиническом анализе крови до $13,7 \times 10^9$ /л, С-реактивный белок до 79,58 мг/л; прокальцитонин не повышен (0,385 нг/мл), тропонин I до 0,2 нг/мл (в дальнейшем без нарастания, за исключением предтерминального периода). По данным ультразвукового исследования органов брюшной полости изменений в структуре печени не выявлено, отмечалось диффузное повышение эхогенности почек. Экстренно выполнена мультиспиральная компьютерная томография головного мозга, по данным которой признаков острого нарушения мозгового кровообращения не обнаружено, визуализировалась КТ-картина полисинусита. Была выполнена ЭХОкардиография, результаты которой показали, что фракция выброса сохранена, без зон гипокинезии и акинезии.

Клинически у пациента наблюдались: неврологический дефицит (периферическая по-

линейропатия, периферический проксимальный тетрапарез до 4 баллов в верхних конечностях, до 0–1 балла в нижних конечностях), интоксикационный синдром. В дальнейшем выполнялся диагностический поиск, в ходе которого были исключены аутоиммунная воспалительная полирадикулоневропатия Гийена–Барре, острая перемежающаяся порфирия, дерматомиозит. Выполнена люмбальная пункция, по данным которой ликвор бесцветный, прозрачный, под повышенным давлением, без воспалительных изменений, белок не повышен. Пациенту была выполнена магнитно-резонансная томография поясничного отдела позвоночника, по данным которой обнаружен выраженный отек мышц спины, в большей степени на уровне L3–L5 сегментов. Лабораторно в динамике регистрировалось дальнейшее увеличение уровня миоглобина до 887 430 нг/мл, активности КФК до 184 740 Ед/л, миоглобиновой фракции КФК до 2216 Ед/л, лактатдегидрогеназы до 48 537 Ед/л, АСТ до 8350 Ед/л, АЛТ до 1124,2 Ед/л, уровня креатинина до 716,0 мкмоль/л (указаны максимальные зафиксированные значения по каждому из маркеров за период наблюдения). Щелочная фосфатаза, билирубин и его фракции в динамике без клинически значимого нарастания. Преобладание АСТ при отсутствии повышения уровня билирубина, нарушений коагуляции (протромбиновое время 14 с, протромбин по Квику 84%), других признаков повреждения печени свидетельствовали о том, что повышение активности трансаминаз входит в структуру текущего тяжелого рабдомиолиза [11]. Динамика ключевых лабораторных показателей в период госпитализации отражена на *рисунке 1*.

По результатам очередной мультиспиральной компьютерной томографии 10.03.2025 выявлена картина субдуральной гематомы справа большого объема с выраженной дислокацией срединных структур, ввиду чего по жизненным показаниям неотложно выполнена резекционная трепанация черепа в правых лобной, теменной, височной областях, а также удаление гематомы. По жизненным показаниям была отменена терапия антиагрегантами на сутки. В динамике при лабораторном контроле нарастала гиперкалиемия в сочетании с изменениями на электрокардиограмме (расширение комплекса QRS), вероятно, на фоне продолжающегося рабдомиолиза. С учетом тяжелой жизнеугрожающей гиперкалиемии и регресса геморрагического синдрома начат сеанс заместительной почечной терапии в виде низкопоточного вено-венозного

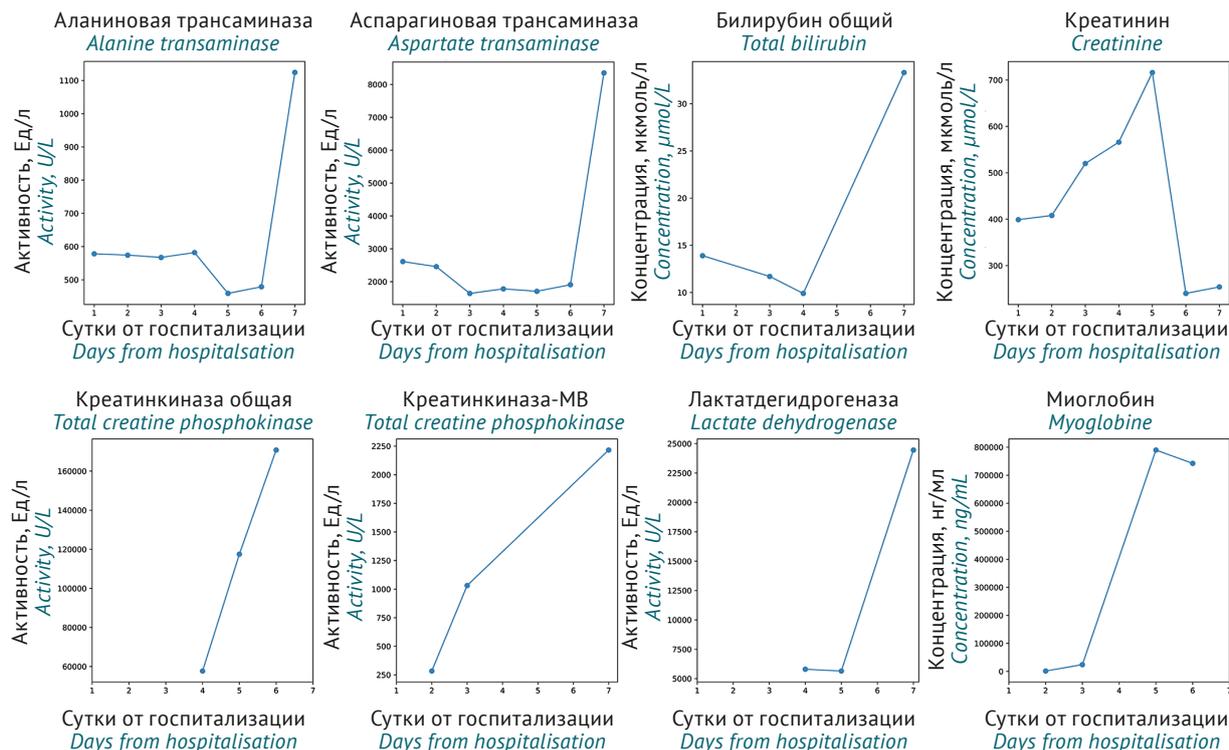


Рисунок подготовлен авторами по собственным данным / The figure is prepared by the authors using their own data

Рис. 1. Динамика ключевых лабораторных показателей пациента, госпитализированного по поводу рабдомиолиза, развившегося после модификации дозы розувастатина при лечении острого коронарного синдрома

Fig. 1. Dynamics of key laboratory parameters for the patient admitted due to rhabdomyolysis after rosuvastatin dose modification for treatment of acute coronary syndrome

гемодиализа с использованием в качестве антикоагулянта цитрата натрия. Уровень миоглобина после проведенного сеанса заместительной почечной терапии снизился незначительно, в дальнейшем вернулся к исходным значениям. Состояние пациента в течение всего периода нахождения в условиях отделения реанимации и интенсивной терапии оставалось крайне тяжелым. Через 8 сут после поступления в стационар пациент скончался.

Лекарственная терапия, назначенная пациенту в период текущей госпитализации, представлена на рисунке 2.

Аутопсийное исследование подтвердило наличие у пациента острого повреждения почек, вызванного массивным рабдомиолизом, который затронул как скелетную мускулатуру, так и миокард. В скелетных мышцах обнаружены обширные зоны мозаичного рабдомиолиза с минимальной тканевой реакцией, что, вероятно, связано с проведением интенсивной противовоспалительной терапии. В миокарде левого желудочка и межжелудочковой перегородки выявлены участки некроза кардиомиоцитов, макрофагальная инфильтрация и гемосидероз

на фоне нежной волокнистой ткани, что указывает на начальную стадию организации рабдомиолиза. При этом зон организации инфаркта миокарда обнаружено не было, что позволяет трактовать перенесенный ОКС в контексте нестабильной стенокардии.

Гистологическое исследование (рис. 3) выявило многочисленные зернистые трубчатые слепки миоглобина и его соединений в дистальных отделах канальцев почек и в собирательных трубочках, что привело к субтотальному сужению просвета мочевого пространства в этих участках. В печени отмечается дольчатая дезорганизация гепатоцитов, зернистая и очаговая жировая дистрофия, портальная венотатия, дилатация синусоидов, а также фокусы смешанноклеточной инфильтрации портальных трактов с небольшим количеством эозинофилов. Наблюдается нежный (перикапиллярный) перисинусоидальный и периферальный фиброз. Указанные изменения в сочетании с клинической картиной соответствуют репаративной фазе острого гепатита.

В связи с представлением о статин-ассоциированном рабдомиолизе *post mortem* был

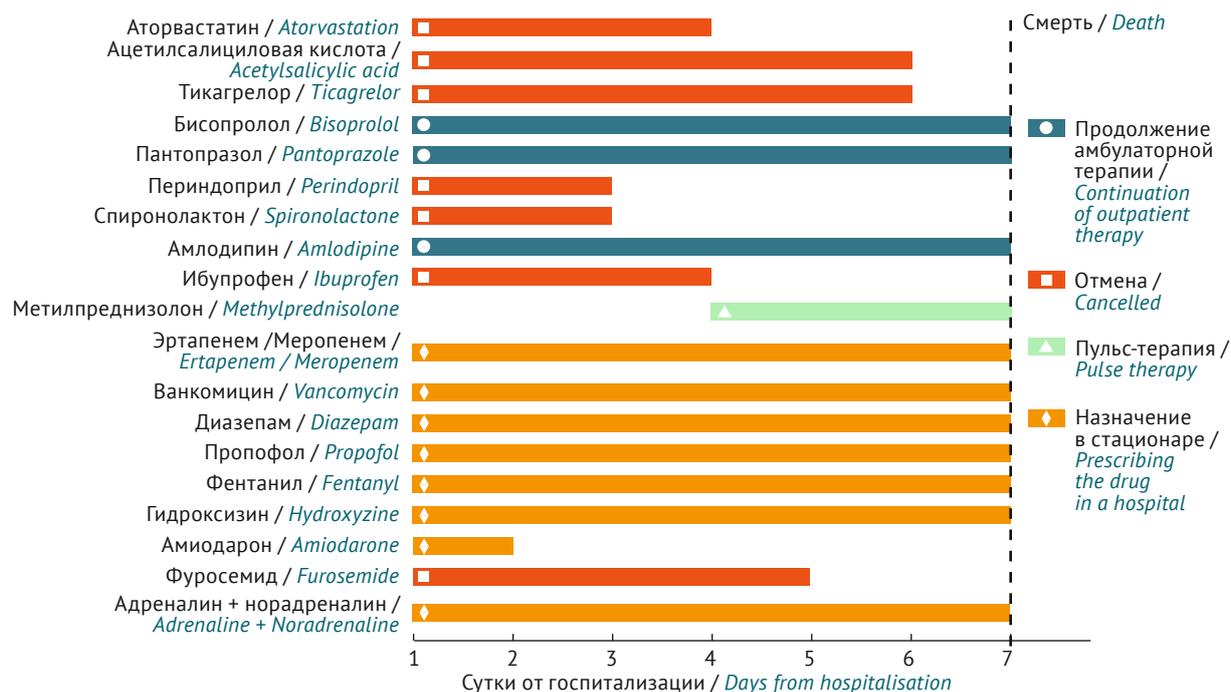


Рисунок составлен авторами по собственным данным / The figure is prepared by the authors using their own data

Рис. 2. Объем стационарной лекарственной терапии пациента, госпитализированного по поводу рабдомиолиза, развившегося после модификации дозы розувастатина при лечении острого коронарного синдрома

Fig. 2. In-hospital medications for the patient admitted due to rhabdomyolysis after rosuvastatin dose modification for treatment of acute coronary syndrome

выполнен анализ на генетические маркеры индивидуальных особенностей фармакокинетики розувастатина. Получены следующие результаты: *CYP2C9* *1*1 (нормальная активность), *SLCO1B1* *5*15 (сниженная активность в гомозиготном состоянии), *ABCG2* с.421 C/C (нормальная активность).

ОБСУЖДЕНИЕ

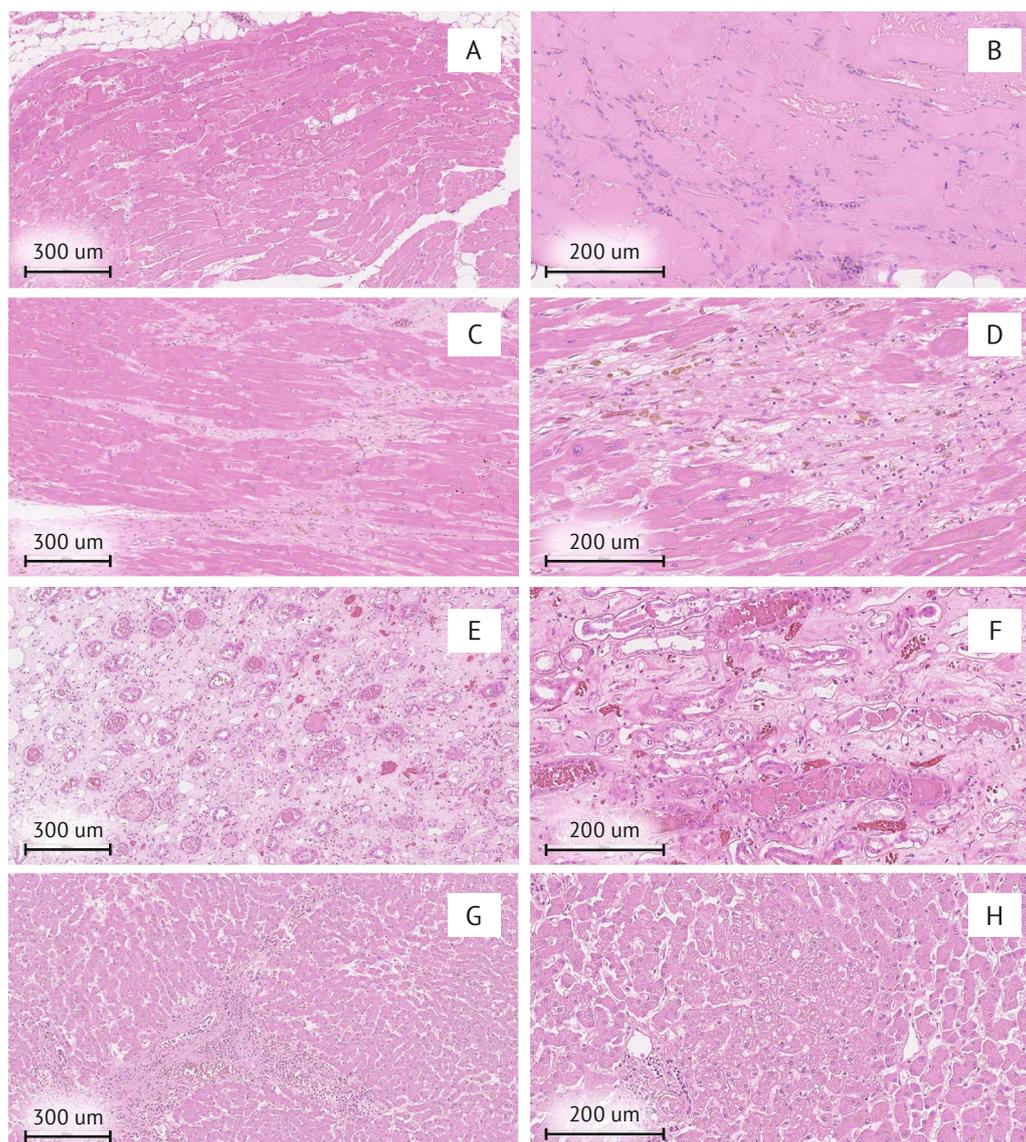
Представленный клинический случай описывает фатальный рабдомиолиз, ассоциированный с приемом розувастатина в высоких дозах (по алгоритмам Наранжо – 3 балла, F.E. Karch, L. Lasagna – 5 баллов, что позволяет оценить степень достоверности причинно-следственной связи как возможную³).

С развитием рабдомиолиза связано применение таких лекарственных препаратов, как пропофол, лефлуномид, дамптомицин, ингибиторы тирозинкиназ, но группой препаратов, чаще других ассоциирующимся с миопатиями, являются статины [12, 13]. Частота развития рабдомиолиза на терапии высокодозными статинами в клинических исследованиях оценивается в 4 случая

на 10 000 [14]. Статины могут являться причиной статин-ассоциированных мышечных симптомов, клиническая и лабораторная степень выраженности которых варьируют от миопатии до токсического рабдомиолиза. Факторами риска статин-ассоциированных мышечных симптомов являются: применение статинов в высокоинтенсивном режиме, сопутствующая терапия, большая длительность терапии, индивидуальные генетические факторы, влияющие на фармакокинетику, женский пол, пожилой и старческий возраст, азиатская раса, заболевания почек, печени, мышц в анамнезе, тяжелые физические нагрузки [15–17].

Проведенный в 2025 г. R. Morris и соавт. анализ данных базы FAERS (FDA Adverse Event Reporting System) [10] показал, что симвастатин характеризуется самым высоким риском рабдомиолиза среди всех статинов, при применении розувастатина этот риск вдвое меньше. Отметим, что с рабдомиолизом на фоне терапии розувастатином была ассоциирована сопутствующая терапия пантопразолом (вероятность выше в 3,44 раза), нитроглицерином, метопрололом,

³ Определение степени достоверности причинно-следственной связи «Неблагоприятная побочная реакция-лекарственное средство». Методические рекомендации. Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения и социального развития; 2008. <https://docs.cntd.ru/document/499043554>



Фотография выполнена авторами / The photo is taken by the authors

Рис. 3. Микрофотографии образцов тканей пациента с фатальным рабдомиолизом. Окраска гематоксилином и эозином, увеличение: А, С, Е, G – $\times 100$; В, D, F, H – $\times 200$. А – мозаичные фокусы рабдомиолиза скелетной мускулатуры без тканевой реакции; В – зоны рабдомиолиза с нейтрофильно-макрофагальной инфильтрацией по периферии; С – мозаичные фокусы рабдомиолиза в миокарде левого желудочка; D – гемосидероз, макрофагальная инфильтрация и миоцитоллиз в миокарде левого желудочка; Е – распространенные зернистые цилиндры в канальцах мозгового слоя почки; F – обтурация просвета дистальных канальцев плотными массами соединений миоглобина; G – порто-портальный фиброз (Metavir 2), выраженные лейкостазы в просвете венул, нежный перисинусоидальный фиброз, смешанно-клеточная инфильтрация портальных трактов с единичными эозинофилами; H – дольчатая дезорганизация гепатоцитов, дилатация синусоидальных пространств, фиброз стенки центральной вены

Fig. 3. Micrographs of tissue samples, patient with fatal rhabdomyolysis. Hematoxylin and eosin staining, magnification: A, C, E, G – $\times 100$; B, D, F, H G – $\times 200$. A – mosaic foci of skeletal muscle rhabdomyolysis without tissue reaction; B – rhabdomyolysis zones with neutrophilic-macrophagal infiltration along the periphery; C – mosaic foci of rhabdomyolysis in the left ventricle myocardium; D – hemosiderosis, macrophage infiltration and myocytolysis of the left ventricle myocardium; E – widespread granular cylinders in the medulla tubules of the kidney; F – lumen obturation of distal tubules with dense masses of myoglobin compounds; G – portoportal fibrosis (Metavir 2), pronounced leukostasis in the lumen of venules, delicate perisinusoidal fibrosis, mixed cell infiltration of portal tracts with single eosinophils; H – lobular disorganisation of hepatocytes, dilation of sinusoidal spaces, fibrosis of the central vein wall

фуросемидом, биспрололом, парацетамолом, омега-3, клопидогрелем и рамиприлом.

В описанном случае пациент получал пантопразол и биспролол, что могло стать дополнительным фактором риска развития у него рабдомиолиза. Механизм возможного взаимодействия пантопразола и розувастатина предположен на основе способности пантопразола ингибировать белки-переносчики органических анионов, что может приводить к повышению концентрации розувастатина в крови [18]. Механизм возможного взаимодействия с биспрололом определить сложнее, поскольку соответствующих исследований не проводилось, однако биспролол является субстратом ферментов CYP3A4/5, которые участвуют, хоть и в небольшой степени, в метаболизме розувастатина [19].

Среди лекарственных препаратов, назначаемых одновременно с розувастатином, большое внимание привлекает тикагрелор. Так, анализ базы данных нежелательных реакций Всемирной организации здравоохранения (VigiBase) показал, что использование тикагрелора одновременно со статинами является фактором, повышающим риск рабдомиолиза. Наиболее выраженным этот риск был для розувастатина (отношение шансов 1,9). Риск возрастает при применении розувастатина в высоких дозах, а также в случае, если возраст пациента >75 лет [20]. В исследовании R. Patel и соавт. (2024) с участием более 900 пациентов, получавших тикагрелор после перенесенного ОКС, в течение года наблюдали 4 случая рабдомиолиза, в том числе 2 с летальным исходом. В трех из них пациенты принимали розувастатин в дозе 40 мг, в одном – аторвастатин в дозе 80 мг [21].

В связи с относительно недолгим периодом обращения тикагрелора на фармацевтическом рынке его лекарственные взаимодействия изучены недостаточно. Изначально предполагалось, что причиной взаимодействия тикагрелора и статинов является взаимодействие в системе изофермента CYP3A4. Однако известно, что ни тикагрелор, ни статины, будучи субстратами, не являются мощными ингибиторами CYP3A4, что делает такой механизм маловероятной причиной рабдомиолиза. При этом в эксперименте тикагрелор вызывал увеличение концентраций симвастатина до 50% и аторвастатина до 30%, не изменяя период полувыведения [22].

Для розувастатина CYP3A4 не является ключевым ферментом метаболизма, поэтому поиск возможных причин был продолжен.

M. Lehtisalo и соавт. (2024) обозначили более вероятный механизм [23]. По данным, полученным в исследованиях *in vitro*, тикагрелор ингибирует активность белков-переносчиков BCRP (белок резистентности рака молочной железы) и OATP (транспортер органических анионов) 1B1, 1B3 и 2B1, субстратом которых является розувастатин. В результате подавления активности BCRP в кишечнике увеличивается биодоступность розувастатина, и его концентрация в плазме крови возрастает более чем в 2 раза. Это предположение подтверждено в исследованиях с участием здоровых добровольцев: тикагрелор при одновременном применении вызывал увеличение площади под фармакокинетической кривой «концентрация–время» розувастатина и его пиковой концентрации в плазме крови в 2,6 раза, а также удлинял период полувыведения более чем в 2 раза [24]. Повышение концентрации розувастатина в крови у пациентов при применении в составе двойной дезагрегантной терапии описано T. Dermota и соавт. [25]. В исследование включены 93 пациента, перенесшие инфаркт миокарда и получавшие розувастатин в высокой дозе 40 мг/сут и антагонист рецепторов P2Y12 (тикагрелор, прасугрел или клопидогрел). Концентрация розувастатина в плазме была вдвое выше у пациентов, получавших терапию тикагрелором, чем у пациентов, получавших прасугрел или клопидогрел; различия были статистически значимыми. Терапия тикагрелором была независимым фактором, predisposing к повышению концентраций розувастатина в этой когорте пациентов [26].

В условиях реальной клинической практики к этому механизму могут добавляться и другие факторы. Например, в ключевом международном рандомизированном двойном слепом исследовании эффективности тикагрелора PLATO было показано, что с терапией тикагрелором ассоциировано ухудшение функции почек [27]. Для розувастатина почечная элиминация является значимой, и именно почечную дисфункцию на фоне тикагрелора как фактор, predisposing к развитию рабдомиолиза на фоне терапии розувастатином, обозначили авторы в двух описаниях клинических случаев [25, 26].

В последнее время появилось несколько публикаций, посвященных описанию клинических случаев рабдомиолиза у пациентов, принимавших розувастатин в сочетании с тикагрелором [28], а также с такими препаратами, как колхицин [29], ситаглиптин [30], циклоспорин, лефлуномид, метилпреднизолон [31],

рибоциклиб [32], даптомицин [33]. В связи с тем что пациенты с ОКС получают статины в высоких дозах, а также в большинстве случаев множественную сопутствующую терапию, целесообразно проявлять максимальную настороженность в отношении возможных потенциально фатальных нежелательных реакций.

В представленном клиническом случае фармакогенетическое тестирование выявило у пациента еще один фактор риска развития рабдомиолиза: генотип *SLCO1B1* в гомозиготном состоянии, ассоциированный со сниженной активностью кодируемого этим геном белка-транспортера OATP1B1. В ряде крупных исследований [34–37] доказано, что сниженная активность этого переносчика способствует риску миопатии и рабдомиолиза на фоне терапии розувастатином вне связи с его концентрациями в плазме крови. Рекомендации Консорциума по практическому использованию фармакогенетических данных (Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium, CPIC) предостерегают от назначения розувастатина в дозах выше 20 мг/сут пациентам с такими особенностями [38]. В данном случае наличие нормального генотипа, отвечающего за активность переносчика VCRP, оказалось неблагоприятным для пациента, поскольку позволило тикагрелору эффективно подавлять функцию переносчика, что, вероятно, привело к значительному увеличению концентрации препарата.

Таким образом, для пациента определяющими исход факторами явились комбинация фармакогенетической предрасположенности к сниженной активности белка-транспортера OATP1B1 и межлекарственного взаимодействия розувастатина с тикагрелором на фоне дополнительного влияния таких сопутствующих факторов, как пожилой возраст, одновременное с розувастатином применение пантопразола и бисопролола (что также ассоциировано с рабдомиолизом) [39]. Кроме того, нельзя исключить ухудшение функции почек на фоне приема тикагрелора, однако подтвердить это не представлялось возможным, поскольку контроль соответствующих лабораторных показателей не проводили.

Следует обратить внимание на то, что прогрессированию состояния пациента в стационаре, несмотря на отмену вероятного причинного агента – розувастатина, могло способствовать продолжение применения имеющих доказанные негативные эффекты в отношении мышечной ткани пропифола [40], диазепам [41] и гидроксизина [42], а также продолжение приема статинов в варианте аторвастатина в течение нескольких суток.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Статины в сочетании с антагонистами рецепторов P2Y12 являются основой первичной и вторичной профилактики острых коронарных событий. Однако повышение доз статинов увеличивает риск осложнений терапии, в том числе серьезных. В настоящем случае фатальный статин-ассоциированный рабдомиолиз развился на фоне двух значимых факторов: генетической предрасположенности (генотип *SLCO1B1* в гомозиготном состоянии, ассоциированный со сниженной активностью кодируемого этим геном белка-транспортера OATP1B1) и значимого межлекарственного взаимодействия розувастатина с тикагрелором, что привело к нарушению работы сразу двух белков-переносчиков: VCRP, определяющего биодоступность препарата, и OATP1B1, осуществляющего его транспорт через мембрану гепатоцита. Учитывая высокую вероятность возникновения таких ситуаций для пациентов после перенесенного ОКС в связи с необходимостью назначения (в соответствии с клиническими рекомендациями) высокодозной терапии статинами и другими препаратами, обладающими потенциалом значимых лекарственных взаимодействий, целесообразно проводить фармакогенетическое тестирование. Помимо этого необходимо оценивать дополнительные факторы риска рабдомиолиза и проводить активный мониторинг лабораторных показателей (КФК, КФК-МВ, АСТ, АЛТ, миоглобин, креатинин, СКФ) в первые дни после назначения комплексной лекарственной терапии для своевременной диагностики возможных осложнений со стороны мышечной и соединительной тканей.

Литература / References

- Collins R, Reith C, Emberson J, et al. Interpretation of the evidence for the efficacy and safety of statin therapy. *Lancet*. 2017;389(10069):602. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)31468-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)31468-4)
- Rosa GM, Carbone F, Parodi A, et al. Update on the efficacy of statin treatment in acute coronary syndromes. *Eur J Clin Invest*. 2014;44(5):501–15. <https://doi.org/10.1111/eci.12255>
- Byrne RA, Rossello X, Coughlan JJ, et al. 2023 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes. *Eur Heart J*. 2024;45(13):1145. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehad870>

4. Aronow HD, Topol EJ, Roe MT, et al. Effect of lipid-lowering therapy on early mortality after acute coronary syndromes: An observational study. *Lancet*. 2001;357(9262):1063–8. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(00\)04257-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(00)04257-4)
5. Sposito AC, Chapman MJ. Statin therapy in acute coronary syndromes: mechanistic insight into clinical benefit. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2002;22(10):1524–34. <https://doi.org/10.1161/01.atv.0000032033.39301.6a>
6. Yu S, Jin J, Chen Z, Luo X. High-intensity statin therapy yields better outcomes in acute coronary syndrome patients: A meta-analysis involving 26,497 patients. *Lipids Health Dis*. 2020;19(1):194. <https://doi.org/10.1186/s12944-020-01369-6>
7. Byrne RA, Rossello X, Coughlan JJ, et al., 2023 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes: Developed by the task force on the management of acute coronary syndromes of the European Society of Cardiology (ESC). *European Heart Journal*. 2023;44(38):3720–826. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehad19>
8. Gulizia MM, Cotivicchi F, Arca M, et al. ANMCO Position Paper: Diagnostic-therapeutic pathway in patients with hypercholesterolaemia and statin intolerance. *Eur Heart J Suppl*. 2017;19(Suppl D):D55–D63. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/sux020>
9. Schech S, Graham D, Staffa J, et al. Risk factors for statin-associated rhabdomyolysis. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2007;16(3):352–8. <https://doi.org/10.1002/pds.1287>
10. Morris R, Bu K, Han W, et al. The association between statin drugs and rhabdomyolysis: An analysis of FDA Adverse Event Reporting System (FAERS) data and transcriptomic profiles. *Genes*. 2025;16(3):248. <https://doi.org/10.3390/genes16030248>
11. Lim AK. Abnormal liver function tests associated with severe rhabdomyolysis. *World J Gastroenterol*. 2020;26(10):1020–8. <https://doi.org/10.3748/wjg.v26.i10.1020>
12. Cabral BMI, Edding SN, Portocarrero JP, Lerma EV. Rhabdomyolysis. *Dis Mon*. 2020;66(8):101015. <https://doi.org/10.1016/j.disamonth.2020.101015>
13. Hohenegger M. Drug induced rhabdomyolysis. *Curr Opin Pharmacol*. 2012;12(3):335–9. <https://doi.org/10.1016/j.coph.2012.04.002>
14. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration; Baigent C, Blackwell L, Emberson J, et al. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: A meta-analysis of data from 170000 participants in 26 randomised trials. *Lancet*. 2010;376(9753):1670–81. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(10\)61350-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(10)61350-5)
15. Hassan M, Nguyen B, Helmsdoerfer K, et al. High-intensity statin with adverse consequences: A case of non-autoimmune rosuvastatin-induced myonecrosis. *Cureus*. 2022;14(10):e30080. <https://doi.org/10.7759/cureus.30080>
16. Сычев ДА, Остроумова ТМ, Остроумова ОД и др. Статин-индуцированная миопатия. Безопасность и риск фармакотерапии. 2023;11(3):252–70. Sychev DA, Ostroumova TM, Ostroumova OD, et al. Statin-induced myopathy. *Safety and Risk of Pharmacotherapy*. 2023;11(3):252–70 (In Russ.). <https://doi.org/10.30895/2312-7821-2023-11-3-252-270>
17. Сумароков АБ, Ежов МВ. Диагностика и лечение статин-индуцированной некротизирующей аутоиммунной миопатии. *Клиническая фармакология и терапия*. 2022;31(2):76–80. Sumarokov AB, Ezhov MV. Diagnosis and treatment of statin-induced necrotizing autoimmune myopathy. *Clin Pharmacol Ther*. 2022;31(2):76–80 (In Russ.). <https://doi.org/10.32756/0869-5490-2022-2-76-80>
18. Liu HC, Goldenberg A, Chen Y, et al. Molecular properties of drugs interacting with SLC22 transporters OAT1, OAT3, OCT1, and OCT2: A machine-learning approach. *J Pharmacol Exp Ther*. 2016;359(1):215–29. <https://doi.org/10.1124/jpet.116.232660>
19. Bailey KM, Romaine SP, Jackson BM, et al. Hepatic metabolism and transporter gene variants enhance response to rosuvastatin in patients with acute myocardial infarction: The GEOSTAT-1 study. *Circ Cardiovasc Genet*. 2010;3(3):276–85. <https://doi.org/10.1161/CIRCGENETICS.109.89850>
20. Roule V, Alexandre J, Lemaitre A, et al. Rhabdomyolysis with co-administration of statins and antiplatelet therapies-analysis of the WHO pharmacovigilance database. *Cardiovasc Drugs Ther*. 2024;38(6):1191–9. <https://doi.org/10.1007/s10557-023-07459-8>
21. Patel R, Sharma JB, Rajput S. Statins ticagrelor and rhabdomyolysis: A coincidence or a drug interaction? *J Lipid Atheroscler*. 2024;13(1):61–8. <https://doi.org/10.12997/jla.2024.13.1.61>
22. Rocca B, Bigagli E, Cerbai E. Ticagrelor and statins: Dangerous liaisons? *Cardiovasc Drugs Ther*. 2024;38(6):1103–9. <https://doi.org/10.1007/s10557-024-07624-7>
23. Lehtisalo M, Tarkainen EK, Neuvonen M, et al. Ticagrelor increases exposure to the breast cancer resistance protein substrate rosuvastatin. *Clin Pharmacol Ther*. 2024;115(1):71–9. <https://doi.org/10.1002/cpt.3067>
24. Dermota T, Jug B, Trontelj J, et al. Ticagrelor is associated with increased rosuvastatin blood concentrations in patients who have had a myocardial infarction. *Clin Pharmacokinet*. 2025;64(4):565–71. <https://doi.org/10.1007/s40262-025-01489-1>
25. Parish LP, Cutshall T, Duhart B. Acute kidney injury and rhabdomyolysis due to ticagrelor and rosuvastatin. *Nurse Pract*. 2021;46(11):12–6. <https://doi.org/10.1097/01.NPR.0000794540.96561.51>
26. Park IS, Lee SB, Song SH, et al. Ticagrelor-induced acute kidney injury can increase serum concentration of statin and lead to concurrence of rhabdomyolysis. *Anatol J Cardiol*. 2018;19(3):225–6. <https://doi.org/10.14744/AnatolJCardiol.2017.8200>
27. Patel MR, Becker RC, Wojdyla DM, et al. Cardiovascular events in acute coronary syndrome patients with peripheral arterial disease treated with ticagrelor compared with clopidogrel: Data from the PLATO Trial. *E J Prev Cardiol*. 2015;22(6):734–42. <https://doi.org/10.1177/2047487314533215>
28. Hasan M, Ahmed M. A case report: Rosuvastatin induced rhabdomyolysis in an 80-year-old female. *S D Med*. 2024;77(11):501–2. PMID: 39820444
29. Zhang S, Yan MM, Zhao H, et al. Rhabdomyolysis associated with concomitant use of colchicine and statins in the real world: Identifying the likelihood of drug-drug interactions through the FDA adverse event reporting system. *Front Pharmacol*. 2024;15:1445324. <https://doi.org/10.3389/fphar.2024.1445324>
30. Atapour A, Momenzadeh M, Panahishokouh M, Badri S. Rosuvastatin-induced rhabdomyolysis as a result of drug interaction with sitagliptin: A case report. *Clin Med Insights Case Rep*. 2024;17:11795476241274162. <https://doi.org/10.1177/11795476241274162>
31. Korzec J, Strausbaugh R, Mikolaj JJ Jr, Churchwell MD. Rhabdomyolysis and acute kidney injury potentiated by a drug-drug interaction between cyclosporine, leflunomide, and rosuvastatin in a kidney transplant recipient: A missed opportunity for pharmacist involvement. *J Am Pharm Assoc (2003)*. 2024;64(3):102016. <https://doi.org/10.1016/j.japh.2024.01.012>
32. Teo SW, Hayes T, Gome J. Ribociclib may potentiate rosuvastatin effect in causing late onset rhabdomyolysis. *BMJ Case Rep*. 2023;16(9):e255632. <https://doi.org/10.1136/bcr-2023-255632>
33. Wei C, Yin W, He Z, Wu B. Reporting of drug-induced myopathies associated with the combination of statins and daptomycin: A disproportionality analysis using the US Food and Drug Administration Adverse Event Reporting System. *J Clin Med*. 2023;12(10):3548. <https://doi.org/10.3390/jcm12103548>
34. Carr DF, O'Meara H, Jorgensen AL, et al. SLC01B1 genetic variant associated with statin-induced myopathy: A proof-of-concept study using the clinical practice research datalink. *Clin Pharmacol Ther*. 2013;94(6):695–701. <https://doi.org/10.1038/clpt.2013.161>
35. Liu JE, Liu XY, Chen S, et al. SLC01B1 521T>C polymorphism associated with rosuvastatin-induced myotoxicity in Chinese coronary artery disease patients: A nested case-control study. *Eur J Clin Pharmacol*. 2017;73(11):1409–16. <https://doi.org/10.1007/s00228-017-2318-z>
36. Bai X, Zhang B, Wang P, et al. Effects of SLC01B1 and GATM gene variants on rosuvastatin-induced myopathy are unrelated to plasma exposure of rosuvastatin and its metabolites. *Acta Pharmacol Sin*. 2019;40(4):492–9. <https://doi.org/10.1038/s41401-018-0013-y>
37. Lehtisalo M, Taskinen S, Tarkainen EK, et al. A comprehensive pharmacogenomic study indicates roles for SLC01B1, ABCG2 and SLC02B1 in rosuvastatin pharmacokinetics. *Br J Clin Pharmacol*. 2023;89(1):242–52. <https://doi.org/10.1111/bcp.15485>

38. Cooper-DeHoff RM, Niemi M, Ramsey LB, et al. The Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium Guideline for SLCO1B1, ABCG2, and CYP2C9 genotypes and statin-associated musculoskeletal symptoms. *Clin Pharmacol Ther.* 2022;111(5):1007–21. <https://doi.org/10.1002/cpt.2557>
39. Vrkić Kirhmajer M, Macolić Šarinić V, Šimičević L, et al. Rosuvastatin-induced rhabdomyolysis – possible role of ticagrelor and patients' pharmacogenetic profile. *Basic Clin Pharmacol Toxicol.* 2018;123(4):509–18. <https://doi.org/10.1111/bcpt.13035>
40. Hohenegger M. Drug induced rhabdomyolysis. *Curr Opin Pharmacol.* 2012;12(3):335–9. <https://doi.org/10.1016/j.coph.2012.04.002>
41. Noe G, Shah K, Quattlebaum T, Munjal S. Rhabdomyolysis in the context of designer benzodiazepine misuse. *Cureus.* 2023;15(12):e50741. <https://doi.org/10.7759/cureus.50741>
42. Ramakrishna KN, Shah A, Martinez-Balzano CD. Massively elevated creatine kinase levels in antihistamine-induced rhabdomyolysis. *Proc (Baylor Univ Med Cent).* 2019;33(1):44–6. <https://doi.org/10.1080/08998280.2019.1688624>

Вклад авторов. Все авторы подтверждают соответствие своего авторства критериям ICMJE. Наибольший вклад распределен следующим образом: *Т.А. Макарова* – концепция работы, написание текста рукописи, формулировка выводов, работа с источниками литературы; *К.А. Загородникова* – написание текста рукописи, формулировка выводов, утверждение окончательной версии рукописи для публикации; *И.А. Макаров* – описание результатов аутопсии и гистологического исследования; *Н.В. Добрынина* и *Е.Е. Свентицкая* – работа с источниками литературы; *Ю.Н. Лобачева* – выполнение фармакогенетического тестирования, работа с источниками литературы, участие в формулировке выводов.

Информированное согласие на публикацию. В связи с отсутствием в статье информации, позволяющей идентифицировать личность пациента (фотографий, личных данных, уточненной маршрутизации, инструментальных и иных исследований, по которым возможно идентифицировать личность), получение информированного согласия от пациента и его законных представителей не требуется.

Authors' contributions. All the authors confirm that they meet the ICMJE criteria. The most significant contributions were as follows. *Taiana A. Makarova* conceived the work, wrote the manuscript, formulated conclusions, and worked with literature sources. *Ksenia A. Zagorodnikova* wrote the manuscript, formulated conclusions, and approved the final manuscript version for publication. *Igor A. Makarov* described the autopsy and histological pathoanatomic part of the manuscript. *Nonna V. Dobrynina* worked with literature. *Ekaterina E. Sventitskaya* worked with literature. *Yuliia N. Lobacheva* performed pharmacogenetic testing, worked with literature, and participated in formulating conclusions.

Consent for publication. Due to the absence of information that would allow to identify the patient (photographs, personal data, detailed routing, instrumental and other studies that could be used), obtaining informed consent from the patient/relatives is not required.

ОБ АВТОРАХ / AUTHORS

Макарова Таяна Алексеевна

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6989-0556>

Загородникова Ксения Александровна, канд. мед. наук

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5251-5319>

Макаров Игорь Александрович, канд. мед. наук

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6175-8403>

Добрынина Нонна Валерьевна

Свентицкая Екатерина Евгеньевна

Лобачева Юлия Николаевна

ORCID: <https://orcid.org/0009-0005-4535-8158>

Поступила 03.07.2025

После доработки 18.08.2025

Принята к публикации 11.09.2025

Taiana A. Makarova

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6989-0556>

Ksenia A. Zagorodnikova, Cand. Sci. (Med.)

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5251-5319>

Igor A. Makarov, Cand. Sci. (Med.)

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6175-8403>

Nonna V. Dobrynina

Ekaterina E. Sventitskaya

Yuliia N. Lobacheva

ORCID: <https://orcid.org/0009-0005-4535-8158>

Received 3 July 2025

Revised 18 August 2025

Accepted 11 September 2025

УДК: 615.065:615.214.21:616.008.9
<https://doi.org/10.30895/2312-7821-2025-478>



Обзор | Review

Циркулирующие микроРНК — перспективные биомаркеры для оценки риска развития антипсихотик-индуцированного метаболического синдрома (обзор): часть 1

Н.А. Шнайдер^{1,2,✉}, Р.Ф. Насырова^{1,3}, Н.А. Пекарец¹, В.В. Гречкина¹, М.М. Петрова²

¹ Институт персонализированной психиатрии и неврологии, Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии имени В.М. Бехтерева, ул. Бехтерева, д. 3, Санкт-Петербург, 192019, Российская Федерация

² Центр коллективного пользования «Молекулярные и клеточные технологии», Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого, ул. Партизана Железняка, д. 1, г. Красноярск, 660022, Российская Федерация

³ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Тульский государственный университет», пр. Ленина, д. 92, г. Тула, 300012, Российская Федерация

✉ Шнайдер Наталья Алексеевна naschnaider@yandex.ru

РЕЗЮМЕ

ВВЕДЕНИЕ. Антипсихотик-индуцированный метаболический синдром (АИМетС) является распространенной нежелательной реакцией при фармакотерапии психических расстройств и болезней зависимости. Однако чувствительность и специфичность известных биохимических биомаркеров в крови могут быть недостаточными для оценки безопасности психофармакотерапии и риска развития АИМетС в связи с индивидуальными различиями метаболизма антипсихотиков у пациентов с расстройствами шизофренического спектра. Циркулирующие микроРНК в крови рассматриваются как новые перспективные эпигенетические биомаркеры АИМетС.

ЦЕЛЬ. Оценить возможность использования циркулирующих микроРНК как эпигенетических биомаркеров для прогнозирования и ранней диагностики АИМетС.

ОБСУЖДЕНИЕ. Проведен анализ результатов фундаментальных и клинических исследований роли циркулирующих микроРНК, влияющих на основные звенья патогенеза и прогрессирования АИМетС, опубликованных в период 2012–2024 гг. Представлены новые международные подходы к использованию основных и дополнительных клинических и биохимических биомаркеров АИМетС, показаны преимущества использования микроРНК в качестве эпигенетических биомаркеров АИМетС. Приведены обобщенные данные о роли микроРНК в механизмах развития АИМетС, включая окислительный стресс, системное воспаление, дифференцировку адипоцитов, метаболизм липидов и глюкозы, регуляцию аппетита, изменение экспрессии нейропептида Y, чувствительности к лептину, экспрессии орексина, уровней тестостерона, тиреоидных гормонов и паратиреоидного гормона.

Выводы. Выявление изменений уровня экспрессии циркулирующих микроРНК в доступных образцах (кровь, слюна, моча) перспективно как одна из альтернативных методологий прогнозирования и диагностики АИМетС. Во второй части обзора будет рассмотрена роль циркулирующих микроРНК как эпигенетических биомаркеров развития основных проявлений МетС, АИМетС, а также распределение сигнатур микроРНК в зависимости от риска развития АИМетС.

© Н.А. Шнайдер, Р.Ф. Насырова, Н.А. Пекарец, В.В. Гречкина, М.М. Петрова, 2025

Ключевые слова: антипсихотики; антипсихотик-индуцированный метаболический синдром; метаболический синдром; ранняя диагностика; циркулирующие микроРНК; нежелательная реакция; эпигенетический биомаркер; персонализированная оценка риска; психические расстройства

Для цитирования: Шнайдер Н.А., Насырова Р.Ф., Пекарец Н.А., Гречкина В.В., Петрова М.М. Циркулирующие микроРНК – перспективные биомаркеры для оценки риска развития антипсихотик-индуцированного метаболического синдрома (обзор): часть 1. *Безопасность и риск фармакотерапии*. 2025;13(3):344–358. <https://doi.org/10.30895/2312-7821-2025-478>

Финансирование. Работа выполнена без спонсорской поддержки.

Потенциальный конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Circulating MicroRNAs Are Promising Biomarkers for Assessing the Risk of Antipsychotic-Induced Metabolic Syndrome (Review): Part 1

Natalia A. Shnayder^{1,2,✉}, Regina F. Nasyrova^{1,3}, Nikolai A. Pekarets¹, Violetta V. Grechkina¹, Marina M. Petrova²

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

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

³ Tula State University,
92 Lenin Ave, Tula 300012, Russian Federation

✉ Natalia A. Shnayder naschnaider@yandex.ru

ABSTRACT

INTRODUCTION. Antipsychotic-induced metabolic syndrome (AIMetS) is a common adverse reaction to the pharmacotherapy of psychiatric and addiction disorders. However, interindividual variability in the metabolism of antipsychotics may limit the sensitivity and specificity of known blood-based biochemical biomarkers of AIMetS for assessing the safety of psychopharmacotherapy and the risk of AIMetS in patients with schizophrenia spectrum disorders. In recent years, circulating microRNAs have been considered as new and promising epigenetic biomarkers of AIMetS.

AIM. This study aimed to evaluate the potential of circulating microRNAs as epigenetic biomarkers for the prediction and early diagnosis of AIMetS.

DISCUSSION. The authors analysed the results of academic and clinical research published from 2012 to 2024 with a focus on the role of circulating microRNAs involved in the key AIMetS pathogenesis and progression pathways. This review presents novel international approaches to using primary and additional clinical and biochemical biomarkers of AIMetS and demonstrates the advantages of microRNAs as epigenetic biomarkers of AIMetS. The article summarises data on the roles of microRNAs in the mechanisms of AIMetS development (oxidative stress, systemic inflammation, adipocyte differentiation, lipid and glucose metabolism, appetite regulation, and changes in neuropeptide Y and orexin expression, leptin sensitivity, and testosterone, thyroid and parathyroid hormone levels).

CONCLUSIONS. Detecting changes in the expression of circulating microRNAs in easily accessible samples (blood, saliva, urine, etc.) is a promising alternative method for predicting and diagnosing AIMetS. The second part of this review will explore the role of circulating microRNAs as epigenetic biomarkers for developing the main manifestations of MetS and AIMetS and will classify microRNA signatures according to the risk of developing AIMetS.

Keywords: antipsychotics; antipsychotic-induced metabolic syndrome; metabolic syndrome; early diagnosis; circulating microRNAs; adverse drug reaction; epigenetic biomarker; personalised risk assessment; mental disorders

For citation: Shnyder N.A., Nasyrova R.F., Pekarets N.A., Grechkina V.V., Petrova M.M. Circulating microRNAs are promising biomarkers for assessing the risk of antipsychotic-induced metabolic syndrome (review): Part 1. *Safety and Risk of Pharmacotherapy*. 2025;13(3):344–358. <https://doi.org/10.30895/2312-7821-2025-478>

Funding. The study was performed without external funding.

Disclosure. The authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Антипсихотики (АП) относятся к препаратам первого выбора для лечения расстройств шизофренического спектра (РШС), но их применение сопряжено с высоким риском развития АП-индуцированного метаболического синдрома (АИМетС) [1]. Метаболический синдром (МетС) представляет собой кластер патологических состояний, включающий центральное (абдоминальное) ожирение, высокое артериальное давление (АД), гипергликемию натощак, триглицеридемию, снижение холестерина липопротеинов высокой плотности (ХС-ЛПВП) в сыворотке крови [2]. Увеличение распространенности МетС во многих странах [3] способствует росту показателей смертности населения [4] и экономического бремени заболевания [5]. По оценкам экспертов Международной федерации сахарного диабета (International Diabetes Federation, IDF), у 20–25% взрослого населения мира наблюдается МетС, а вероятность преждевременной смерти пациентов с МетС в 3 раза выше, чем при его отсутствии¹.

Распространенность АИМетС высокая и варьирует от 37 до 63%, включая его основные компоненты: увеличение массы тела / окружности талии, дислипидемия, инсулинорезистентность / сахарный диабет 2 типа, артериальная гипертензия [6]. АИМетС играет определяющую роль в повышении риска преждевременной смертности у пациентов с РШС — преимущественно от сердечно-сосудистых заболеваний [7]. Негативные метаболические последствия применения АП поражают более половины пациентов психиатрического профиля с самым высоким риском для детей и подростков, являясь серьезным препятствием для длительного лечения социально значимых заболеваний, включая РШС [8, 9].

Поскольку длительный (более 3-х мес.) прием АП может способствовать возникновению АИМетС, в международных клинических реко-

мендациях указана необходимость первоначального (исходного) физического и лабораторного обследования наивных пациентов (до назначения АП), а также последующий мониторинг клинических и лабораторных (биохимических, гормональных) маркеров для раннего выявления и лечения этой нежелательной реакции [10]. Расширение знаний об индивидуальном профиле переносимости хорошо зарекомендовавших себя типичных и атипичных АП и поиск новых биомаркеров АИМетС может способствовать повышению безопасности фармакотерапии РШС и минимизировать риск развития лекарственно-индуцированного метаболического расстройства [11, 12].

Механизмы, лежащие в основе развития АИМетС, пока недостаточно ясны, а психиатрам доступно лишь несколько смягчающих (снижение дозы АП или завершение этапа активной терапии РШС с использованием АП, вызвавшего это состояние) или альтернативных (оптимизация образа жизни пациента с РШС, коррекция диеты) вариантов коррекции этой АП-индуцированной нежелательной реакции [13]. Это определяет важность поиска новых путей прогнозирования и ранней диагностики АИМетС, в том числе с использованием эпигенетических биомаркеров, позволяющих прогнозировать риск развития нежелательных реакций психотерапии с более высокой чувствительностью, чем при использовании классических подходов [14]. К таким перспективным эпигенетическим биомаркерам относятся циркулирующие малые некодирующие рибонуклеиновые кислоты (микроРНК) [15–17], которые играют важную роль в регуляции различных физиологических и патологических процессов.

Цель работы — оценить возможность использования циркулирующих микроРНК как эпигенетических биомаркеров для прогнозирования и ранней диагностики АИМетС.

¹ The IDF consensus worldwide definition of the metabolic syndrome. IDF; 2006. <https://idf.org/media/uploads/2023/05/attachments-30.pdf>

Проведен анализ фундаментальных и клинических исследований, посвященных циркулирующим микроРНК как эпигенетическим биомаркерам основных механизмов развития МетС и АИМетС, поступивших в базы данных Google Scholar, PubMed, Scopus, eLIBRARY.RU в период 2014–2024 гг. Ключевые слова для поиска: «метаболический синдром», «антипсихотик», «антипсихотик-индуцированный метаболический синдром», «эпигенетический биомаркер», «микроРНК», «metabolic syndrome», «antipsychotic-induced metabolic syndrome», «epigenetic biomarker», «microRNAs». Критерии включения: тип доступа – открытый доступ к полнотекстовой версии публикации на русском или английском языке; тип публикации – оригинальная статья, систематический обзор, метаанализ, Кокрейновский обзор. Критерии исключения: дублирующие публикации, диссертации и авторефераты диссертаций, опубликованные на правах рукописи.

В проанализированных нами публикациях изменение уровней экспрессии циркулирующих микроРНК оценивалось исследователями в крови (плазме, сыворотке, экзосомах, мононуклеарах).

ОСНОВНАЯ ЧАСТЬ

Диагностические критерии антипсихотик-индуцированного метаболического синдрома

Согласно новому определению IDF² (2023 г.) для постановки диагноза МетС у пациента должно быть: центральное ожирение (увеличение окружности талии (*табл. 1*, опубликована на сайте журнала³) по сравнению с этническими нормами) плюс любые два из следующих маркеров: уровень триглицеридов (ТГ) в сыворотке крови ≥ 150 мг/дл (1,7 ммоль/л) или специфическое лечение триглицеридемии; уровень ХС-ЛПВП в сыворотке крови < 40 мг/дл (1,03 ммоль/л) у мужчин и < 50 мг/дл (1,29 ммоль/л) у женщин или специфическое лечение этого нарушения липидного обмена; повышение систолического АД ≥ 130 мм рт. ст., повышение диастолического АД ≥ 85 мм рт. ст. или лечение ранее диагностированной артериальной гипертензии; уровень глюкозы в плазме крови натощак

≥ 100 мг/дл (5,6 ммоль/л) или ранее диагностированный сахарный диабет 2 типа (если > 100 мг/дл (5,6 ммоль/л), то настоятельно рекомендуется проведение теста на толерантность к глюкозе). В 2023 г. экспертами IDF также разработаны дополнительные клинические и лабораторные (биохимические, гормональные) маркеры МетС (*табл. 2*, опубликована на сайте журнала⁴, при составлении использованы также материалы [14, 18, 19]).

Биомаркеры могут использоваться не только для классификации, оценки индивидуального риска развития и прогрессирования психических расстройств и коморбидных заболеваний у конкретного пациента, но и для оценки безопасности и риска классических и новых терапевтических стратегий [20], включая риск развития МетС у пациентов с РШС: как первичного, так и вторичного (лекарственно-индуцированного), как в случае с АИМетС [8]. В последние годы паттерн лабораторных биомаркеров АИМетС значительно расширился в результате проведения российских и зарубежных фундаментальных и клинических исследований (*табл. 3*).

На основе результатов исследования указанных лабораторных биомаркеров предложено диагностировать три варианта АИМетС у пациентов с РШС, получающих АП в течение 3 мес. и более: определенный, возможный и вероятный [14].

Определенный АИМетС характеризуется наличием ≥ 3 клинических критериев МетС в соответствии с действующими международными критериями IDF или Отчета по лечению взрослых III Национальной образовательной программы по холестерину (National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III – ATP III / National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III-advanced – ATP III-A)⁵ на фоне приема АП в течение ≥ 3 мес. в режиме моно- или политерапии; ≥ 3 дополнительных биомаркеров АИМетС в крови (плазме и сыворотке) и ≥ 3 маркеров АИМетС в моче.

Возможный АИМетС характеризуется наличием от 1 до 3 клинических критериев МетС в соответствии с действующими международными критериями (ATP III, ATP III-A или IDF) на фоне приема АП в течение ≥ 3 мес. в режиме

² The IDF consensus worldwide definition of the metabolic syndrome. IDF; 2006. <https://idf.org/media/uploads/2023/05/attachments-30.pdf>

³ <https://doi.org/10.30895/2312-7821-2025-478-tabl1-2>

⁴ <https://doi.org/10.30895/2312-7821-2025-478-tabl1-2>

⁵ National Cholesterol Education Program High Blood Cholesterol ATP III Guidelines At-A-Glance: Quick Desk Reference. <https://www.nhlbi.nih.gov/files/docs/guidelines/at glance.pdf>

Таблица 3. Основные и дополнительные лабораторные биомаркеры антипсихотик-индуцированного метаболического синдрома, идентифицируемые в крови⁶ [14, 21–26]

Table 3. Primary and additional blood-based laboratory biomarkers of antipsychotic-induced metabolic syndrome⁶ [14, 21–26]

Биомаркер <i>Biomarker</i>	Норма <i>Reference value</i>	Уровень при МетС <i>Levels in MetS</i>	Симптом МетС <i>MetS symptom</i>
Основные лабораторные биомаркеры / Primary laboratory biomarkers			
Глюкоза, мг/дл <i>Glucose, mg/dL</i>	<100	Высокий <i>High</i>	Резистентность к инсулину <i>Insulin resistance</i>
Инсулин, мкЕд/мл <i>Insulin, μU/mL</i>	2,6–24,9	Высокий <i>High</i>	Резистентность к инсулину <i>Insulin resistance</i>
Аполиipoprotein В, г/л <i>Apolipoprotein B, g/L</i>	0,6–1,33	Высокий <i>High</i>	Резистентность к инсулину. Дислипидемия. Центральное ожирение <i>Insulin resistance. Dyslipidaemia. Central obesity</i>
Липопротеины высокой плотности, ммоль/л <i>High-density lipoproteins, mmol/L</i>	0,7–1,7	Низкий <i>Low</i>	Резистентность к инсулину <i>Insulin resistance</i>
Липопротеины низкой плотности, ммоль/л <i>Low-density lipoprotein cholesterol, mmol/L</i>	<2,6	Высокий <i>High</i>	Дислипидемия. Центральное ожирение <i>Dyslipidaemia. Central obesity</i>
Мочевая кислота, мкмоль/л <i>Uric acid, μmol/L</i>	М/М: 202,3–416,5 Ж/Ф: 142,8–339,2	Высокий <i>High</i>	Ожирение <i>Obesity</i>
Альдостерон, пг/мл <i>Aldosterone, pg/mL</i>	25–315	Высокий <i>High</i>	Артериальная гипертония <i>High blood pressure</i>
С-пептид, нг/мл <i>C-peptide, ng/mL</i>	1,1–4,4	Высокий <i>High</i>	Резистентность к инсулину <i>Insulin resistance</i>
Дополнительные лабораторные биомаркеры / Additional laboratory biomarkers			
Сиаловая кислота, ммоль/л <i>Sialic acid, mmol/L</i>	2,00–2,33	Высокий <i>High</i>	Ишемическая болезнь сердца. Системное воспаление <i>Coronary heart disease. Systemic inflammation</i>
Адипонектин, г/л <i>Adiponectin, g/L</i>	0,6–1,33	Низкий <i>Low</i>	Резистентность к инсулину <i>Insulin resistance</i>
Химерин, нг/мл <i>Chimerin, ng/mL</i>	116,00–157,50	Высокий <i>High</i>	Центральное ожирение. Ишемическая болезнь сердца <i>Central obesity. Coronary heart disease</i>
Грелин, нг/л <i>Ghrelin, ng/L</i>	0–100	Низкий <i>Low</i>	Центральное ожирение <i>Central obesity</i>
Лептин, нг/мл <i>Leptin, ng/mL</i>	М/М: 2–5,6 Ж/Ф: 3,7–11,1	Высокий <i>High</i>	Резистентность к инсулину. Резистентность к лептину <i>Insulin resistance. Leptin resistance</i>

⁶ https://www.biovendor.com/file/5881/PDS_67_HOME_ENG.004.A_EV.pdf?version=202303080807
<https://www.abcam.com/products/elisa-kits/human-mcp-1-elisa-kit-ab179886.html>
https://practical-haemostasis.com/Fibrinolysis/pai_1.html
<https://www.athensresearch.com/products/human-proteins/retinol-binding-protein-human-plasma-rbp-4>
<https://www.randox.com/superoxide-dismutase-ransod/>

Продолжение таблицы 3
Table 3 (continued)

Биомаркер <i>Biomarker</i>	Норма <i>Reference value</i>	Уровень при МетС <i>Levels in MetS</i>	Симптом МетС <i>MetS symptom</i>
Оментин, нг/мл <i>Omentin, ng/mL</i>	М/М (18–29 лет/ <i>years</i>): 200–960 М/М (30–39 лет/ <i>years</i>): 252–712 М/М (40–49 лет/ <i>years</i>): 272–784 Ж/Ф (15–29 лет/ <i>years</i>): 242–764 Ж/Ф (30–37 лет/ <i>years</i>): 236–560 Ж/Ф (38–49 лет/ <i>years</i>): 220–600	Низкий <i>Low</i>	Центральное ожирение. Эндотелиальная дисфункция. Ишемическая болезнь сердца <i>Central obesity.</i> <i>Endothelial dysfunction.</i> <i>Coronary heart disease</i>
Паратиреоидный гормон, пг/мл <i>Parathyroid hormone, pg/mL</i>	15,0–65,0	Высокий <i>High</i>	Сердечно-сосудистые заболевания <i>Cardiovascular diseases</i>
Тестостерон, нмоль/л <i>Testosterone, nmol/L</i>	М/М (18–55 лет/ <i>years</i>): 8,64–29,0 Ж/Ф (18–55 лет/ <i>years</i>): 0,29–1,67	Низкий <i>Low</i>	Центральное ожирение <i>Central obesity</i>
Тиреотропный гормон, мкМЕ/мл <i>Thyroid-stimulating hormone, μIU/mL</i>	0,27–4,2	Высокий <i>High</i>	Сердечно-сосудистые заболевания <i>Cardiovascular diseases</i>
Общий билирубин, мкмоль/л <i>Total bilirubin, μmol/L</i>	<21	Низкий <i>Low</i>	Окислительный стресс <i>Oxidative stress</i>
Белок, связывающий жирные кислоты в адипоцитах, нг/мл <i>Adipocyte fatty acid-binding protein, ng/mL</i>	<6,2	Высокий <i>High</i>	Центральное ожирение. Кардиометаболические заболевания <i>Central obesity.</i> <i>Cardiometabolic diseases</i>
Растворимый сывороточный лиганд CD40, нг/мл <i>Serum soluble ligand CD40, ng/mL</i>	<3,5	Высокий <i>High</i>	Системное воспаление. Ишемическая болезнь сердца <i>Systemic inflammation.</i> <i>Coronary artery disease</i>
Цистатин С, мг/л <i>Cystatin C, mg/L</i>	0,5–1,2	Высокий <i>High</i>	Артериальная гипертензия <i>High blood pressure</i>
Ферритин, мкг/л <i>Ferritin, μg/L</i>	М/М: 20–250 Ж/Ф: 10–120	Противоречивые <i>Contradictory</i>	Окислительный стресс <i>Oxidative stress</i>
Фибриноген, г/л <i>Fibrinogen, g/L</i>	1,8–3,5	Высокий <i>High</i>	Артериальная гипертензия. Ишемическая болезнь сердца <i>High blood pressure.</i> <i>Coronary artery disease</i>
Фактор роста фибробластов 21, пг/мл <i>Fibroblast growth factor 21, pg/mL</i>	М/М: 3,6–1021,4 Ж/Ф: 65,3–1209,8	Высокий <i>High</i>	Центральное ожирение. Атеросклероз <i>Central obesity.</i> <i>Atherosclerosis</i>
Моноцитарный хемотаксический протеин-1, пг/мл <i>Monocytic chemotactic protein-1, pg/mL</i>	4,7–300,0	Высокий <i>High</i>	Ишемическая болезнь сердца <i>Coronary artery disease</i>
Ингибитор активатора плазминогена-1, нг/мл <i>Plasminogen activator inhibitor-1, ng/mL</i>	5,0–40,0	Высокий <i>High</i>	Резистентность к инсулину. Ишемическая болезнь сердца <i>Insulin resistance.</i> <i>Coronary artery disease</i>
Ретинол-связывающий белок 4, мкг/мл <i>Retinol-binding protein 4, μg/mL</i>	11,0–40,0	Высокий <i>High</i>	Центральное ожирение. Резистентность к инсулину. Сердечно-сосудистые заболевания <i>Central obesity.</i> <i>Insulin resistance.</i> <i>Cardiovascular diseases</i>
Фактор некроза опухоли альфа, пг/мл <i>Tumour necrosis factor alpha, pg/mL</i>	<8,1	Высокий <i>High</i>	Ишемическая болезнь сердца <i>Coronary artery disease</i>

Продолжение таблицы 3
Table 3 (continued)

Биомаркер <i>Biomarker</i>	Норма <i>Reference value</i>	Уровень при МетС <i>Levels in MetS</i>	Симптом МетС <i>MetS symptom</i>
Окисленный липопротеин низкой плотности, МЕ/л <i>Oxidised low-density lipoprotein, IU/L</i>	26,0–117,0	Высокий <i>High</i>	Окислительный стресс. Системное воспаление <i>Oxidative stress. Systemic inflammation</i>
Аполипопротеин А1, г/л <i>Apolipoprotein A1, g/L</i>	М/М: >1,2 Ж/Ф: >1,4	Низкий <i>Low</i>	Резистентность к инсулину. Дислипидемия. Центральное ожирение <i>Insulin resistance. Dyslipidaemia. Central obesity</i>
Свободные жирные кислоты, нг/мл <i>Free fatty acids, ng/mL</i>	М/М: 8,3–10,9 Ж/Ф: 11,4–13,6	Высокий <i>High</i>	Резистентность к инсулину <i>Insulin resistance</i>
Супероксиддисмутаза 1 типа (в эритроцитах), Ед/г <i>Superoxide dismutase type 1 (in red blood cells), U/g</i>	1200,0–2000,0	Низкий <i>Low</i>	Окислительный стресс. Системное воспаление <i>Oxidative stress. Systemic inflammation</i>
Гамма-глутамилтрансфераза, Ед/л <i>Gamma-glutamyl transferase, U/g</i>	М/М: 10,0–71,0 Ж/Ф: 6,0–42,0	Высокий <i>High</i>	Окислительный стресс. Системное воспаление <i>Oxidative stress. Systemic inflammation</i>
Липопротеин-ассоциированная фосфолипаза А, нг/мл <i>Lipoprotein-associated phospholipase A, ng/mL</i>	<200,0	Высокий <i>High</i>	Сердечно-сосудистые заболевания <i>Cardiovascular diseases</i>
25-Гидроксивитамин D, нг/мл <i>Vitamin D (25-hydroxycholecalciferol), ng/mL</i>	30,0–100,0	Низкий <i>Low</i>	Сердечно-сосудистые заболевания <i>Cardiovascular diseases</i>
Витамин Е (токоферол), мкг/мл <i>Vitamin E (tocopherol), µg/mL</i>	5,0–18,0	Низкий <i>Low</i>	Окислительный стресс <i>Oxidative stress</i>

Таблица составлена авторами / The table is prepared by the authors

Примечание. МетС — метаболический синдром; М — мужчина, Ж — женщина.

Note. MetS, metabolic syndrome; M, male; F, female.

моно- или политерапии; от 1 до 3 биомаркеров в крови (плазме и сыворотке) или от 1 до 3 биомаркеров в моче.

Вероятный АИМетС характеризуется отсутствием клинических критериев МетС (в соответствии с критериями АТР III, АТР III-А или IDF) после ≥ 3 мес. приема АП в режиме моно- или политерапии; наличием отдельных (единичных) биомаркеров МетС в крови (плазме и сыворотке) и/или единичных биомаркеров в моче.

Тем не менее отсутствие вышеуказанных клинических и лабораторных биомаркеров МетС у пациентов с психическими расстройствами в течение 3 мес. от старта АП терапии не исключает вероятность развития АИМетС в будущем, если прием АП продолжается. Важен динамический контроль этих биомаркеров у пациентов с возможным АИМетС — 1 раз в 3 мес., с вероятным АИМетС — 1 раз в 6 мес. [14].

Чувствительность и специфичность лабораторных (биохимических и гормональных) биомаркеров АИМетС могут варьировать в широком диапазоне в зависимости от влияния факторов внешней среды (климатогеографических, социокультурных, пищевых), возраста и пола пациентов с психическими расстройствами, влияние могут оказывать также условия забора и хранения образцов. Это побуждает исследователей к поиску новых биомаркеров АИМетС, которые обладали бы лучшим профилем стабильности в образцах крови, а также хорошей воспроизводимостью результатов исследования в различных лабораториях. Циркулирующие микроРНК являются перспективными эпигенетическими биомаркерами [15–17], которые могут содержать информацию о влиянии окружающей среды и образа жизни на здоровье пациента с РШС, а также позволяют отслеживать эффективность

применяемых методов лечения этого психического расстройства [27–30].

Эпигенетические биомаркеры антипсихотик-индуцированного метаболического синдрома

Достижения в области эпигеномики открыли новые возможности, позволяя диагностировать и контролировать РШС и прогнозировать неблагоприятный ответ на психофармакотерапию более точно, эффективно и быстро [30, 31], чем при использовании классических подходов, основанных на оценке ранее предложенных клинических и биохимических маркеров MetС и АИМетС [15, 16]. Кандидаты в эпигенетические биомаркеры отбираются из огромного количества молекул, вырабатываемых клетками и тканями при MetС и АИМетС в ходе доклинических и клинических исследований, включая микроРНК и посттрансляционные модификации гистонов, которые можно анализировать в широком спектре биологических образцов (плазме крови, сыворотке, слюне, моче, грудном молоке, свежих и замороженных тканях, парафиновых блоках, фиксированных формалином, и др.). МикроРНК стабильны и воспроизводимы при обработке образцов, могут использоваться для прогнозирования развития MetС и АИМетС и их ранней диагностики (идентификации) у пациентов с РШС, а также с целью уточнения информации о естественном течении и исходе [30].

МикроРНК – это короткие некодирующие одноцепочечные РНК (19–25 нуклеотидов), которые участвуют в транскрипционной и посттранскрипционной регуляции экспрессии генов посредством специфических взаимодействий с генами-мишенями [32]. МикроРНК играют важную роль в регуляции различных физиологических и патологических процессов, задействованных в механизмах развития MetС и АИМетС, включая окислительный (оксидативный) стресс [33, 34], системное воспаление [35, 36], дифференцировку адипоцитов и центральное ожирение [35–37], метаболизм липидов и глюкозы [35, 38–50], регуляцию аппетита [51–54, 56], изменение экспрессии нейропептида Y (NPY) [51, 55–57], изменение чувствительности к лептину [36, 56, 57], изменение экспрессии орексина [58, 59], изменение уровней тестостерона [60], тиреоидных гормонов [61] и паратиреоидного гормона [62] (табл. 4). Сигнатура циркулирующих микроРНК в крови у пациентов, получающих АП и имеющих АИМетС, отличается от та-

ковой у наивных пациентов (до назначения АП) и у здоровых людей [33–56, 58–62].

Последние годы активно обсуждается гипотеза, суть которой в том, что циркулирующие микроРНК могут принимать участие в инициации и модификации развития и тяжести течения АИМетС [36, 63, 64], а также MetС, ассоциированного с самим РШС [65–67]. Кроме того, полиморфные варианты в кодирующих микроРНК генах и/или в сайтах связывания генов-мишеней и микроРНК могут изменять уровни экспрессии циркулирующих микроРНК в крови, что также ассоциировано с риском развития и тяжестью течения MetС и АИМетС у пациентов с психическими расстройствами [68, 69].

Циркулирующие микроРНК являются перспективными биомаркерами развития и тяжести АИМетС у пациентов с РШС из-за простоты и доступности получения биологических образцов. Российские и зарубежные исследования последних 10 лет продемонстрировали, что циркулирующие микроРНК, а также опосредованная ими регуляция метаболического ответа на АП, могут рассматриваться как базовый уровень эпигенетического контроля различных патогенетических механизмов развития АИМетС и индивидуальной вариабельности безопасности АП в целом, включая риск развития терапевтической резистентности к АП [70].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проблема ранней диагностики АИМетС, несмотря на высокую частоту его встречаемости при психофармакотерапии, далека от разрешения. В первой части настоящего обзора представлены подходы к спектру и оценке основных и дополнительных клинических и лабораторных маркеров MetС у пациентов с РШС в целом и АИМетС в частности. Используемые ранее классические биомаркеры (биохимические, гормональные) имеют индивидуальную вариабельность и подвержены влиянию как факторов внешней среды, так и особенностей пробоподготовки и хранения биобразцов, что влияет на их стабильность *ex vivo*.

Циркулирующие микроРНК участвуют в инициации и модификации развития всех проявлений АИМетС, включая окислительный стресс, системное воспаление, дифференцировку адипоцитов, метаболизм липидов и глюкозы, регуляцию аппетита, изменение экспрессии нейропептида Y, чувствительности к лептину, экспрессии орексина, уровней тестостерона, тиреоидных гормонов и паратиреоидного гормона. МикроРНК перспективны в качестве

Таблица 4. Роль циркулирующих микроРНК в механизмах патогенеза антипсихотик-индуцированного метаболического синдрома

Table 4. Roles of circulating microRNAs in the mechanisms of antipsychotic-induced metabolic syndrome pathogenesis

Механизм патогенеза <i>Pathogenetic mechanism</i>	Роль циркулирующих микроРНК <i>Role of circulating microRNAs</i>	Источник <i>References</i>
Окислительный стресс <i>Oxidative stress</i>	Ингибирование окислительного стресса / <i>Inhibition of oxidative stress</i> : miR-19b, miR-20a, miR-24, miR-99a, miR-125b, miR-141, miR-152, miR-200a, miR-200c, miR-210, miR-221, miR-455, miR-601, miR-626	[33, 34]
	Индукция окислительного стресса / <i>Induction of oxidative stress</i> : miR-1, miR-21, miR-23b, miR-27a, miR-28, miR-29, miR-34a, miR-92a, miR-93, miR-101, miR-106b, miR-128, miR-129, miR-140, miR-142, miR-144, miR-146, miR-148, miR-153, miR-155, miR-181c, miR-193b, miR-320, miR-365, miR-375, miR-383, miR-495, miR-503, miR-802	
Системное воспаление <i>Systemic inflammation</i>	Противовоспалительное действие / <i>Anti-inflammatory effect</i> : miR-7, miR-9, miR-10a, miR-15a, miR-16, miR-24, miR-31, miR-124, miR-125, miR-126, miR-142, miR-143, miR-146, miR-149, miR-150, miR-210, miR-223, miR-363	[35, 36]
	Провоспалительное действие / <i>Pro-inflammatory effect</i> : miR-21, miR-23a, miR-27a, miR-29a, miR-34a, miR-34c, miR-92a, miR-132, miR-138, miR-155, miR-200, miR-Let7a	
Регуляция адипогенеза и развитие центрального ожирения <i>Regulation of adipogenesis, development of central obesity</i>	Ингибирование адипогенеза и препятствие развитию центрального ожирения / <i>Inhibition of adipogenesis and prevention of central obesity</i> : miR-27, miR-27a, miR-30c, miR-33a, miR-33b, miR-130, miR-145, miR-146a, miR-155, miR-181, miR-182, miR-200b, miR-236, miR-363, miR-344, miR-448, miR-4429	[35, 37–39]
	Индукция адипогенеза и центрального ожирения / <i>Induction of adipogenesis and central obesity</i> : miR-17, miR-20a, miR-21, miR-103, miR-128-1, miR-143, miR-144, miR-146b, miR-148a, miR-194, miR-210, miR-322, miR-375, intronic miR-378	
Изменение липидного метаболизма <i>Changes in lipid metabolism</i>	Ингибирование липидного метаболизма / <i>Inhibition of lipid metabolism</i> : miR-30c, miR-33a, miR-33b, miR-34a, miR-128-1, miR-144, miR-148a, miR-223, miR-246b	[38, 60]
	Индукция липидного метаболизма / <i>Induction of lipid metabolism</i> : miR-7, miR-27a, miR-27b, miR-122	
Изменение гомеостаза липопротеинов высокой плотности <i>Changes in high-density lipoprotein cholesterol homeostasis</i>	Повышение уровня липопротеинов высокой плотности / <i>Upregulation of high-density lipoprotein levels</i> : нет данных / <i>no data</i>	[38, 40, 41]
	Снижение уровня липопротеинов высокой плотности / <i>Downregulation of high-density lipoprotein levels</i> : miR-33a, miR-33b, miR-128-1, miR-144, miR-148b	
Изменение гомеостаза липопротеинов низкой плотности <i>Changes in low-density lipoprotein cholesterol homeostasis</i>	Повышение уровня липопротеинов низкой плотности / <i>Upregulation of low-density lipoprotein levels</i> : miR-128-1, miR-148a	[40, 42]
	Снижение уровня липопротеинов низкой плотности / <i>Downregulation of low-density lipoprotein levels</i> : miR-30c	
Изменение процессов атерогенеза <i>Changes in atherogenesis</i>	Ингибирование атерогенеза / <i>Inhibition of atherogenesis</i> : miR-30c	[38, 41, 42]
	Индукция атерогенеза / <i>Induction of atherogenesis</i> : miR-33, miR-144	
Развитие жирового гепатоза (жировой болезни печени) <i>Development of fatty hepatosis (fatty liver disease)</i>	Усиление развития жирового гепатоза / <i>Contribution to fatty hepatosis development</i> : miR-34a	[38]
	Предотвращение развития жирового гепатоза / <i>Prevention of fatty hepatosis development</i> : miR-27a, miR-122, miR-223	
Изменение чувствительности к инсулину <i>Changes in insulin sensitivity</i>	Снижение чувствительности к инсулину / <i>Reduction of insulin sensitivity</i> : miR-let7 (мышечная ткань / <i>muscle tissue</i>), miR-15b, miR-19, miR-29, miR-33a/b (печень/ <i>liver</i>), miR-103 (жировая ткань / <i>adipose tissue</i>), miR-107 (жировая ткань / <i>adipose tissue</i>), miR-145, miR-155, miR-223, miR-378 (печень/ <i>liver</i>), miR-451-1, miR-802 (печень/ <i>liver</i>)	[35, 38, 43–45]
	Повышение чувствительности к инсулину / <i>Improvement of insulin sensitivity</i> : нет данных / <i>no data</i>	

Продолжение таблицы 4
Table 4 (continued)

Механизм патогенеза <i>Pathogenetic mechanism</i>	Роль циркулирующих микроРНК <i>Role of circulating microRNAs</i>	Источник <i>References</i>
Изменение экспрессии и секреции инсулина В-клетками островков Лангерганса поджелудочной железы <i>Changes in insulin expression and secretion by B-cells in the islets of Langerhans</i>	Ингибирование экспрессии и секреции инсулина / <i>Inhibition of insulin expression and secretion:</i> miR-7a, miR-26a, miR-29, miR-124a, miR-130a, miR-130b, miR-152, miR-187, miR-200, miR-204, miR-375, miR-802	[38, 46–50]
	Активизация экспрессии и секреции инсулина / <i>Activation of insulin expression and secretion:</i> miR-24, miR-26, miR-30d, miR-148, miR-182	
Изменение метаболизма глюкозы <i>Changes in glucose metabolism</i>	Ингибирование гликонеогенеза и метаболизма глюкозы / <i>Inhibition of gluconeogenesis and glucose metabolism:</i> miR-7a, miR-26a, miR-27, miR-29, miR-33b, miR-103, miR-107, miR-124, miR-130a, miR-130b, miR-143, miR-152, miR-155, miR-187, miR-200, miR-204, miR-336, miR-375, miR-378, miR-451-1, miR-466b, miR-802	[38, 43–50]
	Индукция гликогенеза и метаболизма глюкозы / <i>Induction of glycogenesis and glucose metabolism:</i> miR-19, miR-24, miR-26, miR-27a, miR-30d, miR-33, miR-148, miR-182	
Изменение регуляции аппетита <i>Changes in appetite regulation</i>	Подавление аппетита / <i>Suppression of appetite:</i> miR-33, miR-103	[51–54, 56]
	Возбуждение аппетита / <i>Stimulation of appetite:</i> miR-let7a, miR-7a, miR-9, miR-30e, miR-100, miR-132, miR-141, miR-145, miR-200a, miR-218, miR-342, miR-383, miR-384-3p, miR-429, miR-488	
Изменение экспрессии нейропептида Y <i>Changes in neuropeptide Y expression</i>	Повышение экспрессии нейропептида Y / <i>Increased of the neuropeptide Y expression:</i> miR-708, miR-2137	[51, 55]
	Снижение экспрессии нейропептида Y / <i>Downregulation of neuropeptide Y expression:</i> miR-let7b, miR-29b, miR-33, miR-140- miR-143, miR-503	
Изменение чувствительности к лептину <i>Changes in leptin sensitivity</i>	Повышение чувствительности к лептину / <i>Improvement of leptin sensitivity:</i> miR-let7a, miR-9, miR-30e, miR-132, miR-145, miR-218, miR-342	[35, 56]
	Снижение чувствительности к лептину / <i>Reduction of leptin sensitivity:</i> miR-15a, miR-16, miR-33, miR-200a, miR-200b, miR-223, miR-363, miR-429, miR-532	
Изменение экспрессии орексина <i>Changes in orexin expression</i>	Повышение экспрессии орексина / <i>Upregulation of orexin expression:</i> нет данных / <i>no data</i>	[58, 59]
	Снижение экспрессии орексина / <i>Downregulation of orexin expression:</i> miR-137, miR-637, miR-654, miR-665	
Изменение экспрессии тестостерона <i>Changes in testosterone expression</i>	Повышение экспрессии тестостерона / <i>Upregulation of testosterone expression:</i> miR-15a, miR-320	[60]
	Снижение экспрессии тестостерона / <i>Downregulation of testosterone expression:</i> miR-150	
Изменение экспрессии тиреоидных гормонов <i>Changes in thyroid hormones expression</i>	Повышение экспрессии тиреоидных гормонов / <i>Upregulation of thyroid hormone expression:</i> miR-21, miR-146, miR-214	[61]
	Снижение экспрессии тиреоидных гормонов / <i>Downregulation of thyroid hormone expression:</i> miR-27, miR-155, miR-181, miR-200a, miR-221, miR-224, miR-246, miR-383, miR-425	
Изменение экспрессии паратиреоидного гормона <i>Changes in parathyroid hormone expression</i>	Повышение экспрессии паратиреоидного гормона / <i>Upregulation of parathyroid hormone expression:</i> miR-27b, miR-136b, miR-146b, miR-503	[62]
	Снижение экспрессии паратиреоидного гормона / <i>Downregulation of parathyroid hormone expression:</i> miR-24	

Таблица составлена авторами / The table is prepared by the authors

Примечание. miR – микроРНК.

Note. miR, microRNA.

прогностических и диагностических биомаркеров АИМетС, так как определяются в легкодоступных образцах (кровь, слюна, моча), характеризуются большей стабильностью при хранении биообразцов (в том числе при многократных циклах замораживания и оттаивания), лучшей воспроизводимостью и более высокой чувствительностью определения у отдельных пациентов по сравнению с классическими биомаркерами.

Во второй части обзора будет рассмотрена роль конкретных циркулирующих микроРНК как эпигенетических биомаркеров основных доменов АИМетС. Также будут представлены предложения авторов по градации сигнатур микроРНК у пациентов с РШС в зависимости от риска развития АИМетС (низкий, средний, высокий) и обсуждение перспектив их использования в клинической практике психиатра.

Литература / References

- Pillinger T, McCutcheon RA, Vano L, Mizuno Y, Arumham A, Hindley G, et al. Comparative effects of 18 antipsychotics on metabolic function in patients with schizophrenia, predictors of metabolic dysregulation, and association with psychopathology: A systematic review and network meta-analysis. *Lancet Psychiatry*. 2020;7(1):64–77. [https://doi.org/10.1016/S2215-0366\(19\)30416-X](https://doi.org/10.1016/S2215-0366(19)30416-X)
- Шпилевская ЮР, Штонда МВ. Метаболический синдром: современные аспекты диагностики и лечения. *Медицинские новости*. 2021;(5):4–8.
- Shpilevskaya YR, Shtonda MV. Metabolic syndrome: The modern aspects of diagnostic and treatment. *Medical News*. 2021;(5):4–8 (In Russ.). EDN: [HCBJZE](https://doi.org/10.1016/S2215-0366(19)30416-X)
- Ferrari CKB. Chapter 6. Epidemiology of metabolic syndrome: Global scenario. In: Mukhopadhyay S, Mondal S, eds. *Metabolic syndrome: From mechanisms to interventions*. Academic Press; 2024. P. 59–71. <https://www.doi.org/10.1016/B978-0-323-85732-1.00038-4>
- Li W, Qiu X, Ma H, Geng Q. Incidence and long-term specific mortality trends of metabolic syndrome in the United States. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2023;13:1029736. <https://www.doi.org/10.3389/fendo.2022.1029736>
- Chong KS, Chang YH, Yang CT, Chou CK, Ou HT, Kuo S. Longitudinal economic burden of incident complications among metabolic syndrome populations. *Cardiovasc Diabetol*. 2024;23(1):246.
- Akinola PS, Tardif I, Leclerc J. Antipsychotic-induced metabolic syndrome: A review. *Metab Syndr Relat Disord*. 2023;21(6):294–305. <https://doi.org/10.1089/met.2023.0003>
- Penninx BWJH, Lange SMM. Metabolic syndrome in psychiatric patients: Overview, mechanisms, and implications. *Dialog Clin Neurosci*. 2018;20(1):63–73. <https://doi.org/10.31887/DCNS.2018.20.1/bpenninx>
- Libowitz MR, Nurmi EL. The burden of antipsychotic-induced weight gain and metabolic syndrome in children. *Front Psychiatry*. 2021;12:623681. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2021.623681>
- Correll CU, Manu P, Olshanskiy V, Napolitano B, Kane JM, Malhotra AK. Cardiometabolic risk of second-generation antipsychotic medications during first-time use in children and adolescents. *JAMA*. 2009;302(16):1765–73. <https://doi.org/10.1001/jama.2009.1549>
- Keepers GA, Fochtmann LJ, Anzia JM, Benjamin S, Lyness JM, Mojtabai R, et al. The American Psychiatric Association Practice Guideline for the treatment of patients with schizophrenia. *Am J Psychiatry*. 2020;177(9):868–72. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2020.177901>
- Bernardo M, Rico-Villademoros F, García-Rizo C, Rojo R, Gómez-Huelgas R. Real-world data on the adverse metabolic effects of second-generation antipsychotics and their potential determinants in adult patients: A systematic review of population-based studies. *Adv Ther*. 2021;38(5):2491–512. <https://doi.org/10.1007/s12325-021-01689-8>
- Limankin OV. Personalized psychiatry: Achievements and prospects. *Personalized Psychiatry and Neurology*. 2021;1(2):126–7. <https://doi.org/10.52667/2712-9179-2021-1-2-126-127>
- Castellani LN, Costa-Dookhan KA, McIntyre W B, Wright DC, Flowers SA, Hahn MK, Ward KM. Preclinical and clinical sex differences in antipsychotic-induced metabolic disturbances: A narrative review of adiposity and glucose metabolism. *J Psychiatr Brain Sci*. 2019;4:e190013. <https://doi.org/10.20900/jpbs.20190013>
- Khasanova AK, Dobrodeeva VS, Shnayder NA, Petrova MM, Pronina EA, Bochanova EN, et al. Blood and urinary biomarkers of antipsychotic-induced metabolic syndrome. *Metabolites*. 2022;12(8):726. <https://doi.org/10.3390/metabo12080726>
- Миронова ОЮ, Бердышева МВ, Елфимова ЕМ. МикроРНК: взгляд клинициста на состояние проблемы. Часть 2. МикроРНК в качестве биомаркера. *Евразийский кардиологический журнал*. 2023;(2):64–71.
- Mironova OI, Berdysheva MV, Elfimova EM. MicroRNA: A clinician's view of the state of the problem. Part 2. MicroRNA as a biomarker. *Eurasian Heart Journal*. 2023;(2):64–71 (In Russ.). <https://doi.org/10.38109/2225-1685-2023-2-64-71>
- Dexheimer PJ, Cochella L. MicroRNAs: From mechanism to organism. *Front Cell Dev Biol*. 2020;8:409. <https://www.doi.org/10.3389/fcell.2020.00409>
- Pozniak T, Shcharbin D, Bryszewska M. Circulating microRNAs in medicine. *Int J Mol Sci*. 2022;23(7):3996. <https://www.doi.org/10.3390/ijms23073996>
- Gayoso-Diz P, Otero-González A, Rodríguez-Alvarez MX, Gude F, García F, De Francisco A, Quintela AG. Insulin resistance (HOMA-IR) cut-off values and the metabolic syndrome in a general adult population: Effect of gender and age: EPIRCE cross-sectional study. *BMC Endocr Disord*. 2013;13:47. <https://doi.org/10.1186/1472-6823-13-47>
- Карпельев ВА, Филиппов ЮИ, Тарасов ЮВ, Боярский МД, Майоров АЮ, Шестакова МВ, Дедов ИИ. Математическое моделирование системы регуляции гликемии у пациентов с сахарным диабетом. *Вестник Российской академии медицинских наук*. 2015;70(5):549–60.
- Karpel'ev VA, Filippov YI, Tarasov YV, Boyarsky MD, Mayorov AY, Shestakova MV, Dedov II. Mathematical modeling of the blood glucose regulation system in diabetes mellitus patients. *Annals of the Russian Academy of Medical Sciences*. 2015;70(5):549–60 (In Russ.). <https://doi.org/10.15690/vramn.v70.i5.1441>
- Bethesda M. Biomarkers Definitions Working Group. Biomarkers and surrogate endpoints: Preferred definitions and conceptual framework. *Clin Pharmacol Ther*. 2001;69(3):89–95. <https://doi.org/10.1067/mcp.2001.113989>
- Вульф МА, Шунькина (Скуратовская) ДА, Ву Х, Комар АА, Затолокин ПА, Кириенкова ЕВ и др. Химерин участвует в регуляции контроля качества митохондрий у больных ожирением. *Медицинская иммунология*. 2021;23(4):881–6.
- Vulf MA, Shunkina (Skuratovskaia) DA, Hung V, Komar AA, Zatulokin PA, Kirienkova EV, et al. Chemerin as a potential regulator of mitochondrial quality control in obese patients. *Medical Immunology (Russia)*. 2021;23(4):881–6 (In Russ.). <https://doi.org/10.15789/1563-0625-CAA-2227>
- Behnoush AH, Shobeiri P, Bahraie P, Amirkhani N, Khalaji A, Peiman S. Chemerin levels in chronic kidney disease: A systematic review and meta-analysis. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2023;14:1120774. <https://www.doi.org/10.3389/fendo.2023.1120774>
- Алиева АМ, Теплова НВ, Резник ЕВ, Байкова ИЕ, Макеева ЛМ, Котикова ИА и др. Диагностические и прогностические аспекты оментина при сердечно-сосудистой патологии. *Кардиологический вестник*. 2024;19(1):16–22.

- Alieva AM, Teplova NV, Reznik EV, Baikova IE, Makeeva LM, Kotikova IA, et al. Diagnostic and prognostic aspects of omentin in cardiovascular diseases. *Russian Cardiology Bulletin*. 2024;19(1):16–22 (In Russ.).
<https://doi.org/10.17116/Cardiobulletin20241901116>
24. Побожьева ИА, Пантелеева АА, Полякова ЕА, Драчева КВ, Разгильдина НД, Галкина ОВ и др. Оментин-1 подкожной жировой ткани при ишемической болезни сердца. *Медицинская генетика*. 2020;19(11):21–30.
Pobozheva IA, Panteleeva AA, Polyakova EA, Dracheva KV, Razzgildina ND, Galkina OV, et al. Subcutaneous adipose tissue omentin-1 in coronary artery disease patients. *Medical Genetics*. 2020;19(11):21–30 (In Russ.).
<https://doi.org/10.25557/2073-7998.2020.11.21-30>
25. Lorente L, Martín MM, Varo N, Borreguero-León JM, Solé-Violán J, Blanquer J, et al. Association between serum soluble CD40 ligand levels and mortality in patients with severe sepsis. *Crit Care*. 2011;15(2):R97.
<https://www.doi.org/10.1186/cc10104>
26. Wang MN, Han YB, Li Q, Guo L, Yang YM, Wang W, Zhang JC. Higher serum retinol binding protein 4 may be a predictor of weak metabolic control in Chinese patients with type 2 diabetes mellitus. *J Int Med Res*. 2012;40(4):1317–24.
<https://www.doi.org/10.1177/147323001204000410>
27. Brandão-Lima PN, de Carvalho GB, Payolla TB, Sarti FM, Fisberg RM, Malcomson FC, et al. Circulating microRNAs showed specific responses according to metabolic syndrome components and sex of adults from a population-based study. *Metabolites*. 2022;13(1):2.
<https://www.doi.org/10.3390/metabo13010002>
28. Solís-Toro D, Mosquera Escudero M, García-Perdomo HA. Association between circulating microRNAs and the metabolic syndrome in adult populations: A systematic review. *Diabetes Metab Syndr*. 2022;16(1):102376.
<https://www.doi.org/10.1016/j.dsx.2021.102376>
29. Xavier G, Mauer J, Ota VK, Santoro ML, Belangero SI. Influence of antipsychotic drugs on microRNA expression in schizophrenia patients – a systematic review. *J Psychiatr Res*. 2024;176:163–72.
<https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2024.06.010>
30. García-Giménez JL, Seco-Cervera M, Tollefsbol TO, Romá-Mateo C, Peiró-Chova L, Lapunzina P, Pallardó FV. Epigenetic biomarkers: Current strategies and future challenges for their use in the clinical laboratory. *Crit Rev Clin Lab Sci*. 2017;54(7–8):529–50.
<https://doi.org/10.1080/10408363.2017.1410520>
31. Neznanov NG. A paradigm shift to treat psychoneurological disorders. *Personalized Psychiatry and Neurology*. 2021;1(1):1–2.
32. O'Brien J, Hayder H, Zayed Y, Peng C. Overview of MicroRNA biogenesis, mechanisms of actions, and circulation. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2018;9:402.
<https://www.doi.org/10.3389/fendo.2018.00402>
33. Saha S. Role of microRNA in oxidative stress. *Stresses*. 2024;4(2):269–81.
<https://doi.org/10.3390/stresses4020016>
34. Włodarski A, Strycharz J, Wróblewski A, Kasznicki J, Drzewoski J, Śliwińska A. The role of microRNAs in metabolic syndrome-related oxidative stress. *Int J Mol Sci*. 2020;21(18):6902.
<https://www.doi.org/10.3390/ijms21186902>
35. Carvalho GB, Brandão-Lima PN, Payolla TB, Lucena SEF, Sarti FM, Fisberg RM, Rogero MM. Circulating miRNAs are associated with low-grade systemic inflammation and leptin levels in older adults. *Inflammation*. 2023;46(6):2132–46.
<https://www.doi.org/10.1007/s10753-023-01867-6>
36. Das K, Rao LVM. The role of microRNAs in inflammation. *Int J Mol Sci*. 2022;23(24):15479.
<https://www.doi.org/10.3390/ijms232415479>
37. Engin AB, Engin A. Adipogenesis-related microRNAs in obesity. *Ex-RNA*. 2022;4:16.
<https://www.doi.org/10.21037/exrna-22-4>
38. Agbu P, Carthew RW. MicroRNA-mediated regulation of glucose and lipid metabolism. *Nat Rev Mol Cell Biol*. 2021;22(6):425–38.
<https://www.doi.org/10.1038/s41580-021-00354-w>
39. Dong M, Ye Y, Chen Z, Xiao T, Liu W, Hu F. MicroRNA 182 is a novel negative regulator of adipogenesis by targeting CCAAT/enhancer-binding protein α . *Obesity (Silver Spring)*. 2020;28(8):1467–76.
<https://doi.org/10.1002/oby.22863>
40. Wagschal A, Najafi-Shoushtari SH, Wang L, Goedeke L, Sinha S, deLemos AS, et al. Genome-wide identification of microRNAs regulating cholesterol and triglyceride homeostasis. *Nat Med*. 2015;21(11):1290–7.
<https://www.doi.org/10.1038/nm.3980>
41. Cheng J, Cheng A, Clifford BL, Wu X, Hedin U, Maegdefessel L, et al. MicroRNA-144 silencing protects against atherosclerosis in male, but not female mice. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2020;40(2):412–25.
<https://www.doi.org/10.1161/ATVBAHA.119.313633>
42. Irani S, Iqbal J, Antoni WJ, Ijaz L, Hussain MM. MicroRNA-30c reduces plasma cholesterol in homozygous familial hypercholesterolemia and type 2 diabetic mouse models. *J Lipid Res*. 2018;59(1):144–54.
<https://doi.org/10.1194/jlr.M081299>
43. Trajkovski M, Hausser J, Soutschek J, Bhat B, Akin A, Zavolan M, et al. MicroRNAs 103 and 107 regulate insulin sensitivity. *Nature*. 2011;474(7353):649–53.
<https://doi.org/10.1038/nature10112>
44. Liu W, Cao H, Ye C, Chang C, Lu M, Jing Y, et al. Hepatic miR-378 targets p110 α and controls glucose and lipid homeostasis by modulating hepatic insulin signalling. *Nat Commun*. 2014;5:5684.
<https://doi.org/10.1038/ncomms6684>
45. Kornfeld JW, Baitzel C, Köhner AC, Nicholls HT, Vogt MC, Herrmanns K, et al. Obesity-induced overexpression of miR-802 impairs glucose metabolism through silencing of Hnf1b. *Nature*. 2013;494(7435):111–5.
<https://doi.org/10.1038/nature11793>
46. Xu H, Du X, Xu J, Zhang Y, Tian Y, Liu G, et al. Pancreatic β cell microRNA-26a alleviates type 2 diabetes by improving peripheral insulin sensitivity and preserving β cell function. *PLoS Biol*. 2020;18(2):e3000603.
<https://doi.org/10.1371/journal.pbio.3000603>
47. Ofori JK, Salunkhe VA, Bagge A, Vishnu N, Nagao M, Mulder H, et al. Elevated miR-130a/miR130b/miR-152 expression reduces intracellular ATP levels in the pancreatic beta cell. *Sci Rep*. 2017;7:44986.
<https://doi.org/10.1038/srep44986>
48. Belgardt BF, Ahmed K, Spranger M, Latreille M, Denzler R, Kondratyuk N, et al. The microRNA-200 family regulates pancreatic beta cell survival in type 2 diabetes. *Nat Med*. 2015;21(6):619–27.
<https://doi.org/10.1038/nm.3862>
49. Zhang F, Ma D, Zhao W, Wang D, Liu T, Liu Y, et al. Obesity-induced overexpression of miR-802 impairs insulin transcription and secretion. *Nat Commun*. 2020;11(1):1822.
<https://doi.org/10.1038/s41467-020-15529-w>
50. Melkman-Zehavi T, Oren R, Kredon-Russo S, Shapira T, Mandelbaum AD, Rivkin N, et al. miRNAs control insulin content in pancreatic β -cells via downregulation of transcriptional repressors. *EMBO J*. 2011;30(5):835–45.
<https://doi.org/10.1038/emboj.2010.361>
51. Price NL, Fernández-Tussy P, Varela L, Cardelo MP, Shanabrough M, Aryal B, et al. microRNA-33 controls hunger signaling in hypothalamic AgRP neurons. *Nat Commun*. 2024;15(1):2131.
<https://www.doi.org/10.1038/s41467-024-46427-0>
52. Taouis M. MicroRNAs in the hypothalamus. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2016;30(5):641–51.
<https://www.doi.org/10.1016/j.beem.2016.11.006>
53. Zhang D, Yamaguchi S, Zhang X, Yang B, Kurooka N, Sugawara R, et al. Upregulation of miR342 in diet-induced obesity mouse and the hypothalamic appetite control. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2021;12:727915.
<https://www.doi.org/10.3389/fendo.2021.727915>
54. Sangiao-Alvarellos S, Pena-Bello L, Manfredi-Lozano M, Tena-Sempere M, Cordido F. Perturbation of hypothalamic microRNA expression patterns in male rats after metabolic distress: Impact of obesity and conditions of negative energy balance. *Endocrinology*. 2014;155(5):1838–50.
<https://www.doi.org/10.1210/en.2013-1770>
55. Mak KKY, He W, Loganathan N, Belsham DD. Bisphenol A alters the levels of miRNAs that directly and/or indirectly target neuropeptide Y in murine hypothalamic neurons. *Genes (Basel)*. 2023;14(9):1773.
<https://www.doi.org/10.3390/genes14091773>
56. Derghal A, Djelloul M, Azzarelli M, Degonon S, Tourniaire F, Landrier JF, et al. MicroRNAs are involved in the hypothalamic leptin sensitivity. *Epigenetics*. 2018;13(10–11):1127–40.
<https://doi.org/10.1080/15592294.2018.1543507>
57. Dobrodeeva VS, Abdurahmanova AK, Nasyrova RF. Personalized approach to antipsychotic-induced weight gain prognosis. *Personalized Psychiatry and Neurology*. 2021;1(1):3–10.
<https://doi.org/10.52667/2712-9179-2021-1-1-3-10>

58. Holm A, Possovre ML, Bandarabadi M, Moseholm KF, Justinussen JL, Bozic I, et al. The evolutionary conserved miRNA-137 targets the neuropeptide hypocretin/orexin and modulates the wake to sleep ratio. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2022;119(17):e2112225119. <https://www.doi.org/10.1073/pnas.2112225119>
59. Siegert S, Seo J, Kwon EJ, Rudenko A, Cho S, Wang W, et al. The schizophrenia risk gene product miR-137 alters presynaptic plasticity. *Nat Neurosci*. 2015;18(7):1008–16. <https://www.doi.org/10.1038/nn.4023>
60. Azhar S, Dong D, Shen WJ, Hu Z, Kraemer FB. The role of miRNAs in regulating adrenal and gonadal steroidogenesis. *J Mol Endocrinol*. 2020;64(1):R21–R43. <https://www.doi.org/10.1530/JME-19-0105>
61. Aranda A. MicroRNAs and thyroid hormone action. *Mol Cell Endocrinol*. 2021;525:111175. <https://www.doi.org/10.1016/j.mce.2021.111175>
62. Vaira V, Verdelli C, Forno I, Corbetta S. MicroRNAs in parathyroid physiopathology. *Mol Cell Endocrinol*. 2017;456:9–15. <https://www.doi.org/10.1016/j.mce.2016.10.035>
63. Martinez B, Peplow PV. MicroRNAs as potential biomarkers for diagnosis of schizophrenia and influence of antipsychotic treatment. *Neural Regen Res*. 2024;19(7):1523–31. <https://doi.org/10.4103/1673-5374.387966>
64. Zhang HC, Du Y, Chen L, Yuan ZQ, Cheng Y. MicroRNA schizophrenia: Etiology, biomarkers and therapeutic targets. *Neurosci Biobehav Rev*. 2023;146:105064. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2023.105064>
65. Zaki MB, Abulsoud AI, Ashraf A, Abdelmaksoud NM, Sallam AM, Aly SH, et al. The potential role of miRNAs in the pathogenesis of schizophrenia – a focus on signaling pathways interplay. *Pathol Res Pract*. 2024;254:155102. <https://doi.org/10.1016/j.prp.2024.155102>
66. Chan YL, Ho CSH, Tay GWN, Tan TWK, Tang TB. MicroRNA classification and discovery for major depressive disorder diagnosis: Towards a robust and interpretable machine learning approach. *J Affect Disord*. 2024;360:326–35. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2024.05.066>
67. Ding R, Su D, Zhao Q, Wang Y, Wang JY, Lv S, Ji X. The role of microRNAs in depression. *Front Pharmacol*. 2023;14:1129186. <https://doi.org/10.3389/fphar.2023.1129186>
68. Elfaki I, Mir R, Mir MM, AbuDuhier FM, Babakr AT, Barnawi J. Potential impact of microRNA gene polymorphisms in the pathogenesis of diabetes and atherosclerotic cardiovascular disease. *J Pers Med*. 2019;9(4):51. <https://doi.org/10.3390/jpm9040051>
69. Gottmann P, Ouni M, Zellner L, Jähnert M, Rittig K, Walther D, et al. Polymorphisms in miRNA binding sites involved in metabolic diseases in mice and humans. *Sci Rep* 2020;10:7202. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-64326-4>
70. Villanova F, Di Meglio P, Nestle FO. Biomarkers in psoriasis and psoriatic arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2013;72(S2):ii104–10. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2012-203037>

Дополнительная информация. Таблицы 1 и 2 размещены на сайте журнала «Безопасность и риск фармакотерапии».

<https://doi.org/10.30895/2312-7821-2025-478-tabl1-2>

Additional information. Tables 1–2 are posted on the website of *Safety and Risk of Pharmacotherapy*.

<https://doi.org/10.30895/2312-7821-2025-478-tabl1-2>

Вклад авторов. Все авторы подтверждают соответствие своего авторства критериям ICMJE. Наибольший вклад распределен следующим образом: *Н.А. Шнайдер* – написание текста рукописи и его доработка по результатам рецензирования; *Р.Ф. Насырова* – общая концепция, руководство проектом, утверждение окончательной версии рукописи для публикации; *Н.А. Пекарец* – работа с базами данных, написание текста рукописи; *В.В. Гречкина* – работа с базами данных, подготовка графических материалов; *М.М. Петрова* – дизайн исследования, редактирование текста рукописи.

Authors' contributions. All the authors confirm that they meet the ICMJE criteria for authorship. The most significant contributions were as follows. *Natalia A. Shnayder* drafted the manuscript and revised it based on the peer-review results. *Regina F. Nasyrova* developed the general concept of the study, managed the project, and approved the final version of the manuscript for publication. *Nikolai A. Pekarets* worked with databases and drafted the manuscript. *Violetta V. Grechkina* worked with databases and prepared illustrations. *Marina M. Petrova* designed the study and edited the manuscript.

ОБ АВТОРАХ / AUTHORS

Шнайдер Наталья Алексеевна, д-р мед. наук, профессор

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2840-837X>

Насырова Регина Фаритовна, д-р мед. наук

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1874-9434>

Пекарец Николай Александрович

ORCID: <https://orcid.org/0009-0005-5895-1778>

Гречкина Виолетта Владимировна

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8279-4198>

Петрова Марина Михайловна, д-р мед. наук,

профессор

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8493-0058>

Natalia A. Shnayder, Dr. Sci. (Med.), Professor

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2840-837X>

Regina F. Nasyrova, Dr. Sci. (Med.)

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1874-9434>

Nikolai A. Pekarets

ORCID: <https://orcid.org/0009-0005-5895-1778>

Violetta V. Grechkina

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8279-4198>

Marina M. Petrova, Dr. Sci. (Med.), Professor

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8493-0058>

Поступила 06.12.2024

После доработки 05.03.2025

Принята к публикации 21.03.2025

Online first 04.06.2025

Received 6 December 2024

Revised 5 March 2025

Accepted 21 March 2025

Online first 4 June 2025



Услуги ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России



ФАРМАКОПЕЙНЫЕ СТАНДАРТНЫЕ ОБРАЗЦЫ



**ГОСУДАРСТВЕННАЯ КОЛЛЕКЦИЯ ПАТОГЕННЫХ
МИКРООРГАНИЗМОВ**



ВВОД В ГРАЖДАНСКИЙ ОБОРОТ



ОБРАЗОВАТЕЛЬНЫЕ МЕРОПРИЯТИЯ



ЭКСПЕРТНАЯ НАУЧНАЯ ПОМОЩЬ



МЕЖЛАБОРАТОРНЫЕ СЛИЧИТЕЛЬНЫЕ ИСПЫТАНИЯ



ПРЕДВАРИТЕЛЬНЫЙ РАСЧЕТ ОБРАЗЦОВ



ТРАНСФЕР МЕДИЦИНСКИХ ТЕХНОЛОГИЙ



ИЗДАТЕЛЬСКАЯ ДЕЯТЕЛЬНОСТЬ

Приглашаем к сотрудничеству всех заинтересованных
представителей фармацевтического сообщества



Руководство по экспертизе лекарственных средств. В 3-х томах. / Под редакцией В.В. Косенко. Том 2. Экспертиза биологических лекарственных препаратов. – М.: Типография Миттель Пресс, 2025. – 360 с.

Издание посвящено как общим, так и частным вопросам экспертизы качества, эффективности и безопасности биологических лекарственных препаратов. Разработано в соответствии с действующим законодательством Российской Федерации и требованиями ЕЭК в сфере регулирования обращения лекарственных средств. Проанализирован как отечественный, так и международный опыт экспертизы биологических лекарственных препаратов, включая иммунобиологические.

Предназначено для специалистов, ведущих разработку, доклинические и клинические исследования лекарственных средств, для производителей биологических лекарственных препаратов, сотрудников контрольных лабораторий и экспертов, в том числе участвующих в подготовке регистрационных досье.

Содержание

РАЗДЕЛ 1. ЭКСПЕРТИЗА БИОТЕХНОЛОГИЧЕСКИХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ

ГЛАВА I. Оценка иммуногенности лекарственных препаратов на основе рекомбинантных белков терапевтического действия

ГЛАВА II. Оценка эффективности и безопасности биоаналогичных препаратов: низкомолекулярный гепарин

ГЛАВА III. Оценка эффективности и безопасности биоаналогичных препаратов: эритропоэтин

ГЛАВА IV. Оценка эффективности и безопасности биоаналогичных препаратов: соматотропин

ГЛАВА V. Оценка эффективности и безопасности биоаналогичных препаратов: филграстим

РАЗДЕЛ 2. ЭКСПЕРТИЗА ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ ФАКТОРОВ СВЕРТЫВАНИЯ КРОВИ

ГЛАВА VI. Оценка эффективности и безопасности плазменных и рекомбинантных препаратов фактора свертывания крови VIII

ГЛАВА VII. Оценка эффективности и безопасности плазменных и рекомбинантных препаратов фактора свертывания крови IX

РАЗДЕЛ 3. ЭКСПЕРТИЗА ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ БАКТЕРИОФАГОВ

ГЛАВА VIII. Оценка качества лечебно-профилактических препаратов бактериофагов по показателям «Подлинность» и «Специфическая активность»

ГЛАВА IX. Порядок отбора кандидатных производственных штаммов литически активных бактериофагов и правила ведения коллекций производственных штаммов бактериофагов

ГЛАВА X. Порядок ведения коллекций патогенных микроорганизмов

РАЗДЕЛ 4. ЧАСТНЫЕ ВОПРОСЫ ЭКСПЕРТИЗЫ КАЧЕСТВА БИОЛОГИЧЕСКИХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ

ГЛАВА XI. Требования к стандартным образцам в досье на биологические лекарственные препараты

ГЛАВА XII. Рекомендации по определению вспомогательных веществ в биологических лекарственных препаратах

ГЛАВА XIII. Порядок проведения испытания биологических лекарственных препаратов на стерильность

ГЛАВА XIV. Порядок проведения испытания биологических лекарственных препаратов на присутствие микоплазм

ГЛАВА XV. Требования к питательным средам, используемым при производстве и контроле биологических лекарственных препаратов

Подробная информация о книгах представлена на сайте:

<https://www.regmed.ru/editions/publications/>

Том 1. Экспертиза отдельных групп лекарственных средств

Том 2. Экспертиза биологических лекарственных препаратов

Готовится к печати:

Том 3. Экспертиза качества и безопасность лекарственных средств



PATIENT SAFETY

БЕЗОПАСНОСТЬ И РИСК ФАРМАКОТЕРАПИИ

ISSN 2312-7821



9 772312 782004