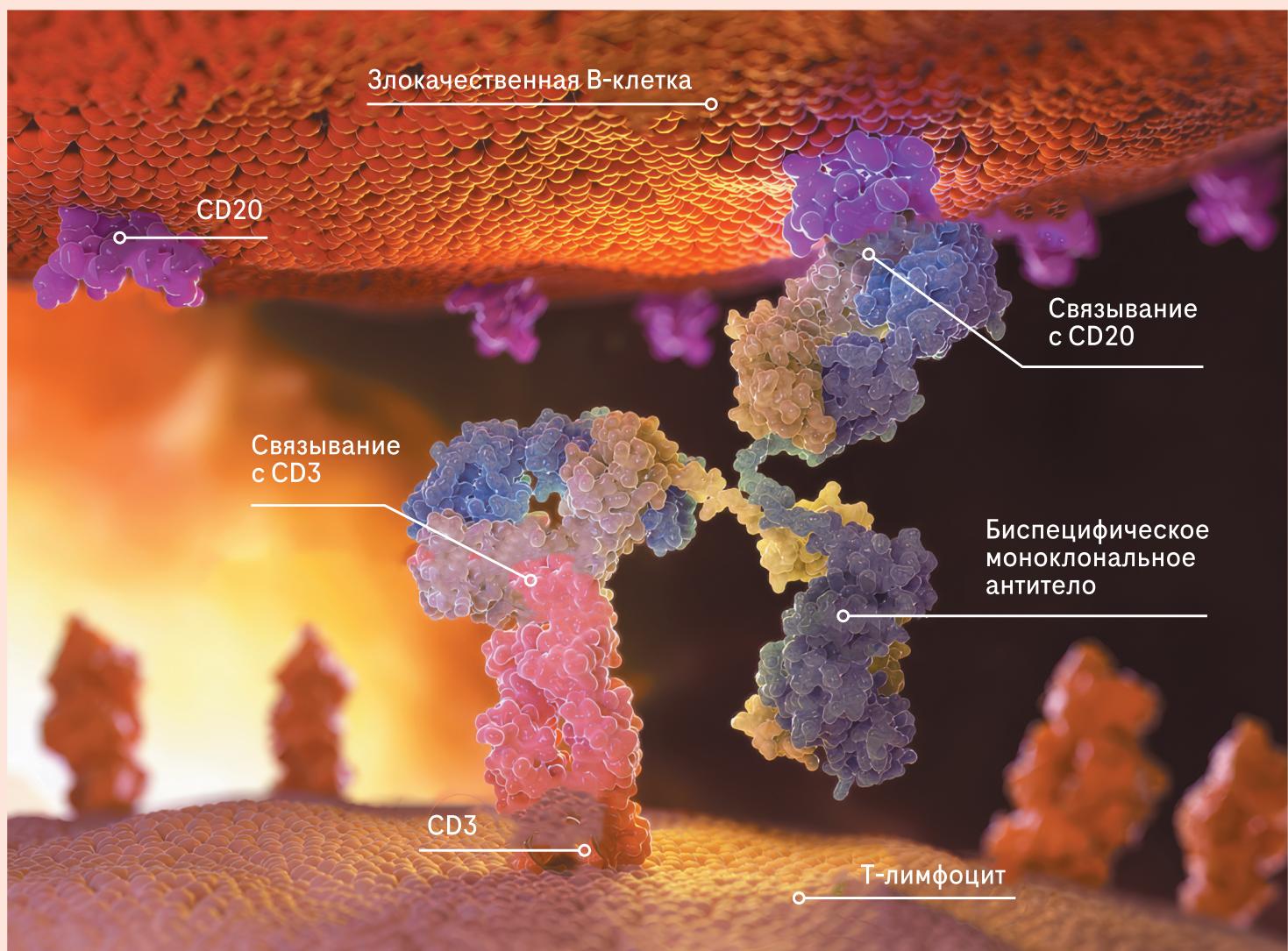


# КАЧЕСТВЕННАЯ КЛИНИЧЕСКАЯ ПРАКТИКА



№4 2025

# Биспецифические моноклональные анти-CD20×CD3 антитела проявляют высокую противоопухолевую активность за счет вовлечения собственных Т-лимфоцитов пациента для уничтожения злокачественных В-клеток<sup>1-5</sup>



1. Ferl GZ, et al. Clin Transl Sci 2018;11:296–304; 2. Sun LL, et al. Sci Transl Med 2015;7:287ra70; 3. Bacac M, et al. Clin Cancer Res 2018;24:4785–97; 4. Dieckmann NM, et al. J Cell Science 2016;129:2:2881–6; 5. Falchi L et al. (2023) Blood 141 (5): 467–480.



ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР  
Зырянов С. К.

Зам. главного редактора  
Колбин А. С.

Научный редактор:  
Белоусов Д. Ю.

**Редколлегия:**

Ахмадъяр Н. С.	Крысанов И. С.
Ашихмин Я. И.	Морозова Т. Е.
Батурина В. А.	Незнанов Н. Г.
Верлан Н. В.	Омельяновский В. В.
Вольская Е. А.	Решетко О. В.
Гуревич К. Г.	Спасский А. А.
Елисеева Е. В.	Сычев Д. А.
Звартай Э. Э.	Фитилёв С. Б.
Зурдинова А. А.	Фролов М. Ю.
Карпов О. И.	Хохлов А. Л.
Кетова Г. Г.	Чеберда А. Е.
Красильникова А. В.	Явелов И. С.

**Выпускающая группа:**

**Афанасьева Елена Владимировна**

Генеральный директор  
ООО «Издательство ОКИ»  
Подпись  
+7 (916) 986-04-65  
e-mail: eva88@list.ru  
сайт: www.izdat-oki.ru

Дизайн и вёрстка: Магомедова Милана Руслановна

**NEICON (лаборатория Elpriv)** — создание и поддержка  
сайта [www.clinvest.ru](http://www.clinvest.ru) на платформе Elpriv.  
Подписано в печать: 25.11.2025

Типография ООО «Буки Веди», [www.bukivedi.com](http://www.bukivedi.com)  
117393, г. Москва, вн. тер. г. муниципальный округ Обручевский,  
ул. Профсоюзная, д. 56, этаж 3, помещение XIX, ком. 321.

**Учредитель:** ООО «Издательство ОКИ»  
Журнал выходит с 2001 г.

Журнал зарегистрирован Федеральной службой по надзору  
в сфере связи, информационных технологий и массовых  
коммуникаций, номер свидетельства о регистрации  
ПИ № ФС77-80351

ISSN 2588-0519

**Журнал включён в перечень ВАК**

Авторские материалы не обязательно  
отражают точку зрения редакции.

Тираж: 3700 экз. Свободная цена.

Редакция не несёт ответственности за достоверность  
информации, содержащейся в рекламных материалах.

**Сайты**

PharmacoKinética.ru  
ClinVest.ru  
Antibiotics-Chemotherapy.ru  
PharmacoGenetics-  
PharmacoGenomics.ru  
Patient-Oriented.ru

**Журналы**

Фармакокинетика и Фармакодинамика  
Качественная клиническая практика  
Антибиотики и химиотерапия  
Фармакогенетика и Фармакогеномика  
Пациентоориентированная медицина  
и фармация

**Web-порталы**

HealthEconomics.ru  
Izdat-Oki.ru

Центр фармакоэкономических исследований  
Издательство ОКИ

# СОДЕРЖАНИЕ

## ОТ ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА

Зырянов С. К. .... 3

## ОЦЕНКА ТЕХНОЛОГИЙ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ

Экономические аспекты применения генно-инженерной биологической  
терапии при хронической обструктивной болезни лёгких с признаками  
T2-воспаления

Недогода С. В., Авдеев С. Н., Саласюк А. С., Болотова С. Л.,  
Лутова В. О., Барыкина И. Н., Попова Е. А. .... 4

## КЛИНИЧЕСКАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ

Информационный сервис «База данных клинических исследований»  
в рациональном назначении антиагрегантов

Елисеева Е. В., Манеева Е. С., Тыртышникова А. В., Ли О. Н.,  
Грибова В. В., Окунь Д. Б. .... 19

## БЕЗОПАСНОСТЬ ЛЕКАРСТВ

Стратегия антикоагулянтной терапии у пожилых пациентов:  
баланс эффективности и безопасности

Морозова Т. Е., Аракелянц А. А., Ших Н. В., Герцог А. А. .... 38

Лекарственные поражения костно-мышечной системы

Постников С. С., Теплова Н. В., Грацианская А. Н., Костылева М. Н.,  
Белоусова Л. Б. .... 48

## ФАРМАКОНАДЗОР

Профиль безопасности ципрофлоксацина в педиатрической популяции:  
анализ базы данных спонтанных сообщений

Бутранова О. И., Кустов Ю. О., Зырянов С. К., Асецкая И. Л.,  
Терехина Е. Н. .... 55

## ЛЕКАРСТВЕННОЕ ОБЕСПЕЧЕНИЕ

Анализ государственных закупок комбинированных  
ингаляционных лекарственных препаратов за 2024–2025 гг.:  
нормативное регулирование, практика, взаимозаменяемость  
Перов К. А. .... 65

## БИОМЕДИЦИНСКАЯ ЭТИКА

Нюрнбергский процесс 1945 года и его значение для развития  
биомедицинской этики и этической экспертизы биомедицинских  
исследований

Хохлов А. Л., Белоусов Д. Ю., Хмельницкая П. А., Фирсов Д. Е. .... 72

## ВНУТРЕННИЕ БОЛЕЗНИ

Детерминирование фенотипов ремоделирования левого желудочка  
на основании кластерного анализа и роль приверженности  
фармакотерапии сердечной недостаточности у пациентов через год  
после перенесенного острого инфаркта миокарда и реваскуляризации  
Фитилёв С. Б., Шкrebнёва И. И., Клюев Д. А., Смирнов М. И. .... 78

Биомаркеры липополисахарид-ассоциированных фенотипов  
у больных подагрой

Бублей К. В., Белоглазов А. В., Яцков И. А., Агеева Е. С., Гафарова А. С.,  
Усаченко Ю. В., Горлов А. А. .... 90

**EDITOR-IN-CHIEF**  
Zyryanov S. K.

**Deputy Editor-In-Chief**  
Kolbin A. S.

**Scientific editor:**  
Belousov D. Yu.

**Editorial Board**

Akhmadyar N. S.	Morozova T. E.
Ashikhmin Y. I.	Neznanov N. G.
Baturin V. A.	Omelyanovskii V. V.
Cheberda A. E.	Reshetko O. V.
Fitilev S. B.	Spassky A. A.
Frolov M. Yu.	Sychev D. A.
Gurevich K. G.	Verlan N. V.
Karpov O. I.	Volskay E. A.
Ketova G. G.	Zvartau E. E.
Krasilnikova A. V.	Zurdinova A. A.
Khokhlov A. L.	Yavelov I. S.
Krysanov I. S.	Yeliseyeva E. V.

**Issuing group**

**Afanasyeva Elena**

CEO in LLC "Publishing house OKI"

subscription

+7 (916) 986-04-65

e-mail: eva88@list.ru

site: www.izdat-oki.ru

Design and layout: Milana Magomedova

**NEICON (Elpub lab)** — [www.clinvest.ru](http://www.clinvest.ru) creation and support on the Elpub Platform.

Signed in print: 25.11.2025

Printed by the printing office LLC Buki Vedi  
115093, Moscow, Partiynyj pereulok, 1/58, bld. 3, office 11

**Founder:** LLC "Publishing house OKI"

Published since 2001.

The journal is registered by the Federal service for supervision of communications, information technology, and mass media. The number of the certificate of registration ПИ № ФС77-80351.

ISSN 2558-0519

**The journal is included in the list of Higher Attestation Commission (HAC) of the Russian Federation.**

Circulation 3700 copies. Free price.

Copyright material does not necessarily reflect the views of the publisher. We take no responsibility for the information contained in promotional materials.

**Sites**  
PharmacoKinetica.ru  
ClinVest.ru  
Antibiotics-Chemotherapy.ru  
Patient-Oriented.ru  
PharmacoGenetics-  
PharmacoGenomics.ru

**Journals**  
Pharmacokinetics and Pharmacodynamics  
Good Clinical Practice  
Antibiotics and Chemotherapy  
Patient-Oriented Medicine and Pharmacy  
Pharmacogenetics and  
Pharmacogenomics

HealthEconomics.ru  
Izdat-Oki.ru

**Web-portals**  
Center for Pharmacoeconomics Research  
Publisher OKI

# CONTENTS

## FROM EDITOR-IN-CHIEF

Zyryanov SK .....	3
-------------------	---

## HEALTHCARE TECHNOLOGY ASSESSMENT

Economic aspects of biological therapy usage in chronic obstructive pulmonary disease with T2-inflammation <i>Nedogoda SV, Avdeev SN, Salasyuk AS, Bolotova SL, Lutova VO, Barykina IN, Popova EA .....</i>	4
--	---

## CLINICAL PHARMACOLOGY

Information service "Clinical Research Database" in the rational prescription of antiplatelet agents <i>Eliseeva EV, Maneeva ES, Tyrtysnikova AV, Li ON, Gribova VV, Okun DB .....</i>	19
---	----

## DRUG SAFETY

Anticoagulant therapy strategy in elderly patients: balancing efficacy and safety <i>Morozova TE, Arakelyants AA, Shikh NV, Gertsog AA .....</i>	38
---	----

## Drug-induced disorders of the musculoskeletal system

<i>Postnikov SS, Teplova NV, Gratsianskaya AN, Kostyleva MN, Belousova LB .....</i>	48
---	----

## PHARMACOVIGILANCE

Safety profile of ciprofloxacin in the pediatric population: analysis of the database of spontaneous reports <i>Butranova OI, Kustov YuO, Zyryanov SK, Asetskaya IL, Terekhina EN .....</i>	55
--	----

## PROVISION OF DRUGS

Analysis of public procurement of combination inhalation medications for 2024-2025: regulatory framework, practice, and interchangeability <i>Perov KA .....</i>	65
---	----

## BIOMEDICAL ETHICS

The significance of the Nuremberg Trials of 1945 for developing biomedical ethics and the ethical review of biomedical research <i>Khokhlov AL, Belousov DYu, Khmelnitskaya PA, Firsov DE .....</i>	72
--	----

## INTERNAL MEDICINE

Determinants of left ventricular remodeling phenotypes based on cluster analysis and the role of adherence to guideline-directed heart failure pharmacotherapy one year after acute myocardial infarction and revascularization <i>Fitilev SB, Shkrebniova II, Kliuev DA, Smirnov MI .....</i>	78
---	----

Biomarkers of lipopolysaccharide-associated phenotypes in patients with gout <i>Bubley KV, Beloglazov AV, Yatskov IA, Ageeva ES, Gafarova AS, Usachenko YuV, Gorlov AA .....</i>	90
---	----



**Уважаемые коллеги!**

Представляем вашему вниманию новый выпуск журнала «Качественная клиническая практика», который отражает актуальные тенденции и вызовы современной медицины, фармакотерапии и организации здравоохранения. В условиях растущей нагрузки на систему охраны здоровья, увеличения доли хронических заболеваний и стремительного развития медицинских технологий особенно важными становятся вопросы клинико-экономической обоснованности, безопасности и рационального использования лекарственных средств.

В этом номере мы объединили исследования и обзоры, охватывающие широкий спектр тем — от фармакоэкономического анализа инновационных биологических терапий до практических аспектов фармаконадзора и этических вопросов биомедицинских исследований.

В разделе «Оценка технологий здравоохранения» представлена оригинальная работа, посвящённая анализу экономической эффективности применения дупилумаба в терапии хронической обструктивной болезни лёгких с Т2-воспалением. Это исследование наглядно демонстрирует, как современные генно-инженерные препараты могут не только улучшать клинические исходы, но и снижать общую нагрузку на бюджет здравоохранения за счёт предотвращения осложнений и госпитализаций.

Раздел «Клиническая фармакология» знакомит читателей с инновационным информационным сервисом — «Базой данных клинических исследований», который призван помочь врачам в рациональном назначении антиагрегантов на основе строгих доказательных данных.

Вопросы безопасности лекарств освещаются в двух материалах: первый посвящён стратегии антикоагулянтной терапии у пожилых пациентов — группе, требующей особого баланса между эффективностью и рисками; второй — анализу лекарственных поражений костно-мышечной системы, что остаётся важной и не всегда очевидной проблемой в клинической практике.

В статьях по фармаконадзору и лекарственному обеспечению рассматриваются как профиль безопасности антибиотиков в педиатрии, так и регуляторные аспекты государственных закупок ингаляционных препаратов, что отражает системный подход к управлению качеством терапии.

Особого внимания заслуживает раздел «Биомедицинская этика», в котором авторы обращаются к историческому наследию Нюрнбергского процесса и его непреходящему значению для формирования современных стандартов этической экспертизы исследований.

В разделе «Внутренние болезни» представлены оригинальные исследования, посвящённые фенотипированию сердечной недостаточности и биомаркерам при подагре, что вносит вклад в развитие персонализированного подхода в кардиологии и ревматологии.

Мы надеемся, что материалы этого выпуска будут полезны как учёным, так и практикующим врачам, клиническим фармакологам, организаторам здравоохранения — всем, кто стремится к интеграции доказательной медицины, экономической целесообразности и этических принципов в повседневную клиническую практику.

Благодарим авторов за ценный вклад и желаем читателям интересного и продуктивного знакомства с журналом!

*С уважением,  
главный редактор журнала  
д. м. н., профессор  
Сергей Кенсаринович Зырянов*



# Экономические аспекты применения генно-инженерной биологической терапии при хронической обструктивной болезни лёгких с признаками Т2-воспаления

Недогода С. В.<sup>1</sup>, Авдеев С. Н.<sup>2,3</sup>, Саласюк А. С.<sup>1</sup>, Болотова С. Л.<sup>1</sup>,  
Лутова В. О.<sup>1</sup>, Барыкина И. Н.<sup>1</sup>, Попова Е. А.<sup>1</sup>

<sup>1</sup> ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет Минздрава России»,  
Волгоград, Российская Федерация

<sup>2</sup> ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова Минздрава России  
(Сеченовский Университет)», Москва, Российская Федерация

<sup>3</sup> ФГБУ «Научно-исследовательский институт пульмонологии» ФМБА России, Москва, Российская Федерация

## Аннотация

**Актуальность.** Хроническая обструктивная болезнь лёгких (ХОБЛ) относится к ведущим причинам заболеваемости и смертности и представляет собой медико-социальную проблему, сопровождающуюся крупным экономическим ущербом. Существует прямая взаимосвязь между тяжестью ХОБЛ и стоимостью лечения. Расходы на госпитализации, амбулаторные визиты и обеспечение кислородом резко возрастают с увеличением тяжести ХОБЛ. Снижение частоты обострений, госпитализаций, замедление прогрессирования заболевания — направления уменьшения расходов на ХОБЛ. Определённые надежды связаны с внедрением технологии здравоохранения с использованием таргетной терапии генно-инженерными биологическими препаратами, в частности, с добавлением препарата дупилумаб к тройной терапии (стандарт: ингаляционный глюкокортикоид, длительно действующие антихолинергический препарат и  $\beta_2$ -агонист).

**Цель.** Оценка клинико-экономической эффективности этой технологии при ХОБЛ с элементами Т2-воспаления у взрослых пациентов в России.

**Материалы и методы.** Построена аналитическая Марковская модель принятия решений в MS Excel с горизонтом 5 лет. Расчёт потенциальной популяции больных ХОБЛ выполнен исходя из численности населения РФ, распространённости ХОБЛ, процента пациентов с частыми обострениями, имеющих Т2-воспаление и получающих тройную терапию. Для количественной оценки динамики обострений ХОБЛ использовались данные оцифрованных кривых кумулятивного среднего числа обострений, анализа выживаемости пациентов с ХОБЛ, развития серьёзных нежелательных сердечно-сосудистых событий (МАСЕ) с расчётом количества добавленных лет жизни и числа предотвращённых госпитализаций при применении дупилумаба. Учтены стоимости: препаратов, оказания медицинской помощи (госпитализации по причине обострений ХОБЛ, МАСЕ и смертельные исходы) оплаты по КСГ, реабилитации после инфаркта и инсульта. Непрямые затраты рассчитаны у пациентов до достижения возраста 72 лет с корректировкой на уровень занятости по возрасту, в том числе выплаты по временной нетрудоспособности. Рассчитаны референтный ICER (тройная терапия) и ICER для дупилумаба.

**Результаты.** Годовая частота умеренных или тяжёлых обострений достоверно меньше для дупилумаба по сравнению со стандартной терапией — 0,79 (95% ДИ 0,69–0,92) и 1,16 (95% ДИ 1,01–1,33) соответственно. Терапия дупилумабом ассоциируется с достоверным снижением общей смертности (ОР 0,53; 95% ДИ 0,43–0,65), уменьшением необходимости в неотложной помощи (ОР 0,78; 95% ДИ 0,69–0,89), как и собственно обострений ХОБЛ (ОР 0,59; 95% ДИ 0,53–0,65). Объём дополнительного финансирования, который необходимо обеспечить для расширения практики применения дупилумаба при добавлении к стандартной тройной терапии составляет 788,998 млрд руб. за 5 лет на всех нуждающихся в лечении. При этом экономия бюджета (с учётом экономии затрат на госпитализации, МАСЕ и смертельные исходы при более низкой вероятности прогрессирования заболевания) составит 590,301 млрд руб. за 5 лет на горизонте анализа. ICER дупилумаба для предотвращения одного обострения 1,84 млн. руб. (ниже порога готовности платить в 4,12 млн. руб.), одного МАСЕ — 4,61 млн. руб., летального исхода 12,6 млн. руб. Анализ чувствительности подтвердил устойчивость полученных результатов к изменению цен на дупилумаб при улучшении клинико-экономических показателей применения препарата в популяции больных с частыми тяжёлыми обострениями.

**Заключение.** Применение дупилумаба при добавлении к стандартной тройной терапии при лечении ХОБЛ с Т2-воспалением является клинически и экономически оправданной технологией здравоохранения с позиции государства.

**Ключевые слова:** хроническая обструктивная болезнь лёгких; Т2-воспаление; оценка технологий здравоохранения; дупилумаб

**Для цитирования:** Недогода С. В., Авдеев С. Н., Саласюк А. С., Болотова С. Л., Лутова В. О., Барыкина И. Н., Попова Е. А. Экономические аспекты применения генно-инженерной биологической терапии при хронической обструктивной болезни лёгких с признаками Т2-воспаления. *Качественная клиническая практика*. 2025;(4):4–18. <https://doi.org/10.37489/2588-0519-GCP-0001>. EDN: ZEV CAB.

**Поступила:** 20.10.2025. **В доработанном виде:** 21.11.2025. **Принята к печати:** 10.12.2025. **Опубликована:** 25.12.2025.

### Economic aspects of biological therapy usage in chronic obstructive pulmonary disease with T2-inflammation

Sergey V. Nedogoda<sup>1</sup>, Sergey N. Avdeev<sup>2,3</sup>, Alla S. Salasyuk<sup>1</sup>, Svetlana L. Bolotova<sup>1</sup>,

Viktoria O. Lutova<sup>1</sup>, Irina N. Barykina<sup>1</sup>, Ekaterina A. Popova<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Volgograd State Medical University, Volgograd, Russian Federation

<sup>2</sup> Moscow State Medical University named after IM Sechenov, Moscow, Russian Federation

<sup>3</sup> Scientific Research Institute of Pulmonology of the Federal Medical-Biological Agency, Moscow, Russian Federation

#### Abstract

**Actuality.** Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) is one of the leading causes of morbidity and mortality and is a medical and social problem accompanied by major economic damage. A direct relationship between COPD severity and treatment costs. The costs of hospitalization, outpatient visits, and oxygen supply increase dramatically with increasing COPD severity. Reducing the frequency of exacerbations and hospitalizations and slowing disease progression are ways to reduce the costs of COPD. Certain hopes are associated with the introduction of healthcare technology using targeted therapy with genetically engineered biological drugs, particularly with the addition of dupilumab to triple therapy (standard: inhaled glucocorticosteroid, long-acting anticholinergic drug and  $\beta_2$ -agonist).

**Objective.** The clinical and economic effectiveness of this technology in COPD with T2-inflammation in adult patients in the Russian Federation (RF) should be assessed.

**Materials and methods.** An analytical Markov decision-making model in MS Excel with a 5-year horizon has been created. The calculation of the potential population of patients with COPD is based on the population of the RF, the prevalence of COPD, the percentage of patients with frequent exacerbations, having T2-inflammation, and receiving triple therapy. To quantify the dynamics of COPD exacerbations, data from digitized curves of the cumulative average number of exacerbations, survival analysis of patients with COPD, and the development of serious undesirable cardiovascular events (MACE) were used to calculate the number of life year gains and the number of prevented hospitalizations with dupilumab. The costs of medications, medical care (hospitalization due to COPD exacerbations, MACE, and deaths), DRG payments, and rehabilitation after a heart attack and stroke are considered. Indirect costs are calculated for patients up to the age of 72 years, adjusted for the level of employment by age, including payments for temporary disability, the reference ICER (triple therapy), and ICER for dupilumab.

**Results.** The annual incidence of moderate or severe exacerbations was significantly lower for dupilumab than for standard therapy: 0.79 (95% CI 0.69–0.92) and 1.16 (95% CI 1.01–1.33), respectively. Dupilumab therapy was associated with a significant decrease in overall mortality (Odds Ratio [OR], 0.53; 95% CI 0.43–0.65), a decrease in the need for emergency care (OR, 0.78; 95% CI 0.69–0.89), and actual exacerbations of COPD (OR, 0.59; 95% CI 0.53–0.65). The amount of additional funding that needs to be provided to expand the use of dupilumab when added to standard triple therapy amounts to 788,998 billion rubles over 5 years for all those in need of treatment. Simultaneously, budget savings (considering cost savings on hospitalization, mass, and deaths with a lower probability of disease progression) will amount to 590.301 billion RUB over 5 years on the analysis horizon. The ICER of dupilumab to prevent one exacerbation is 1.84 million rubles (below the threshold of willingness to pay 4.12 million RUB), one MACE is 4.61 million RUB, and fatal outcome is 12.6 million RUB. Sensitivity analysis confirmed the stability of the results obtained to changes in dupilumab prices while improving the clinical and economic indicators of drug use in patients with frequent severe exacerbations.

**Conclusion.** Dupilumab is a clinically and economically feasible healthcare technology for treating COPD with T2-inflammation in addition to standard triple therapy.

**Keywords:** chronic obstructive pulmonary disease; T2-inflammation; health technology assessment; dupilumab

**For citation:** Nedogoda SV, Avdeev SN, Salasyuk AS, Bolotova SL, Lutova VO, Barykina IN, Popova EA. Economic aspects of biological therapy usage in chronic obstructive pulmonary disease with T2-inflammation. *Kachestvennaya klinicheskaya praktika = Good Clinical Practice*. 2025;(4):4–18. (In Russ.). <https://doi.org/10.37489/2588-0519-GCP-0001>. EDN: ZEV CAB.

**Received:** 20.10.2025. **Revision received:** 21.11.2025. **Accepted:** 10.12.2025. **Published:** 25.12.2025.

## Актуальность / Actuality

Хроническая обструктивная болезнь лёгких (ХОБЛ) представляет собой прогрессирующую заболевание с ограничением воздушного потока [1]. ХОБЛ относится к ведущим причинам заболеваемости и смертности и представляет собой значимую медико-социальную проблему, сопровождающуюся крупным экономическим ущербом. По данным международных и национальных источников, ХОБЛ стабильно входит в число основных причин смерти, в нашей стране доля ХОБЛ составляет в структуре смертности 26% [2], при этом Россия входит в топ 10 стран с наибольшим числом случаев ХОБЛ [3]. Совокупный ежегодный ущерб экономике, связанный с ХОБЛ, неуклонно растёт во всём мире. Так, в Европейском союзе общие прямые затраты (без учёта косвенных) на болезни органов дыхания (БОД) оцениваются примерно в 6% от общего бюджета здравоохранения, при этом доля ХОБЛ составляет 56% (38,6 млрд евро) от расходов на БОД [4]. Прогнозы финансирования на ведение ХОБЛ в США показывают, что затраты будут расти в ближайшие 20 лет и составят 40 млрд долларов ежегодно [5]. Прогнозы глобальной базы данных по бремени болезней, а также анализы ВОЗ и метаанализы показывают, что к 2050 году общие прямые затраты на ХОБЛ могут достигнуть 24,35 трлн долларов США (рост на 526% по сравнению с 2025 годом), косвенные затраты — 15,43 трлн долларов США (рост на 518% по сравнению с 2025 годом), а расходы, связанные с обострениями — 15,60 млрд долларов США (рост на 584% по сравнению с 2025 годом) [6].

Оценки экономического бремени ХОБЛ в Российской Федерации также демонстрируют устойчивый рост затрат. По данным Концевой А. В. и соавт., суммарный экономический ущерб от ХОБЛ ещё в 2016 г. составил 170,3 млрд руб., что соответствовало 18,8% всех потерь и расходов, связанных с БОД, и около 0,2% ВВП страны [7]. Последующий мониторинг показал почти двукратное увеличение совокупных прямых медицинских и немедицинских затрат на ХОБЛ, до примерно 400 млрд руб. к 2023 г. [8]. Прогнозная модель, учитываяшая COVID-19, рассчитала, что социально-экономическое бремя ХОБЛ на 2022 г. достигло 428,5 млрд руб. (378,9 млрд руб. без учёта последствий пандемии), подчёркивая тенденцию к дальнейшему росту нагрузки на систему здравоохранения и экономику в целом [9]. Региональные оценки подтверждают высокую нагрузку ХОБЛ на бюджеты субъектов РФ: так, в одном из таких анализов суммарное социально-экономическое бремя ХОБЛ за пять лет составило

757,1 млн руб., что эквивалентно 0,03% валового регионального продукта [10].

В структуре основного ущерба преобладают непрямые потери в экономике из-за преждевременной смерти в экономически активном возрасте [9, 10]. Число потерянных лет потенциальной жизни (ПГПЖ) из-за БОД в экономически активном возрасте (2016 г.) составило 623 тыс., преимущественно за счёт мужчин, при этом 35% смертей и 22% ПГПЖ обусловлены ХОБЛ [7]. В структуре прямых медицинских расходов до 77% государственных затрат приходится на стационарное лечение, тогда как амбулаторная помощь и лекарственная терапия формируют меньшую часть расходов [10]. Существенный вклад в совокупное бремя вносят косвенные потери — снижение трудоспособности, временная нетрудоспособность, инвалидизация и преждевременная смертность пациентов трудоспособного возраста, причём «видимая» часть затрат (медицинская помощь и социальные выплаты) дополняется ещё более значимыми потерями, связанными с утраченной продуктивностью и уходом за больными [9, 10].

Существует прямая взаимосвязь между тяжестью ХОБЛ и стоимостью лечения, а также ростом затрат по мере прогрессирования заболевания. Расходы на госпитализации, амбулаторные визиты и обеспечение кислородом резко возрастают с увеличением тяжести ХОБЛ [11]. Частые тяжёлые обострения являются ключевым драйвером экономического бремени, определяя высокую потребность в госпитализациях, интенсивной терапии и последующей реабилитации [12]. Снижение частоты обострений, госпитализаций, замедление прогрессирования заболевания являются направлениями уменьшения расходов на ХОБЛ. Определённые надежды связаны с внедрением технологий здравоохранения с использованием таргетной терапии генно-инженерными биологическими препаратами.

Дупилумаб (МНН) — генно-инженерный биологический препарат — первое в мире таргетное средство лечения неконтролируемой ХОБЛ у взрослых с эозинофильным фенотипом воспаления (T2-воспаление). Клинические доказательства его эффективности при добавлении к стандартной тройной терапии ингаляционным глюокортикоидом, длительно действующими антихолинергическим препаратом и  $\beta_2$ -агонистом (ИГКС/ДДАХ/ДДБА) получены в многоцентровых рандомизированных плацебо-контролируемый двойных слепых исследованиях BOREAS [13] и NOTUS [14]. В них включали пациентов с умеренной или тяжёлой ХОБЛ и абсолютным числом эозинофилов крови  $\geq 300$  кле-

ток/мкл, а также с подтверждённым анамнезом частых обострений.

Объединённые результаты вышеназванных исследований показали, что годовая частота умеренных или тяжёлых обострений была достоверно меньше для дупилумаба по сравнению с плацебо (стандартной терапией), она составила 0,79 (95% ДИ 0,69–0,92) и 1,16 (95% ДИ 1,01–1,33) соответственно (отношение частот 0,69; 95% ДИ 0,60–0,79) [15]. Препарат также улучшал функцию лёгких как по пред-, так и по постбронходилатационному ОФВ<sub>1</sub> уже к 12-й неделе, и эффект сохранялся до 52 недель лечения. Отмечено клинически значимое улучшение качества жизни и симптомов по опроснику Сент-Джорджа (SGRQ) и снижение потребности в системных глюкокортикоидах (ГКС) и антибиотиках при обострениях. Профиль безопасности дупилумаба был сопоставим с плацебо.

Данные реальной клинической практики также подтверждают эффективность дупилумаба при ХОБЛ. Терапия дупилумабом по сравнению с применением ингаляторов на основе ДДБА ассоциируется с достоверным снижением общей смертности (ОР 0,53; 95% ДИ 0,43–0,65), уменьшением необходимости в неотложной помощи (ОР 0,78; 95% ДИ 0,69–0,89), как и собственно обострений ХОБЛ (ОР 0,59; 95% ДИ 0,53–0,65) [16]. Кроме того, дупилумаб достоверно снижает потребность в короткодействующих  $\beta_2$ -агонистах (ОР 0,48; 95% ДИ 0,43–0,52) и в короткодействующих М-холинолитиках (ОР 0,43; 95% ДИ 0,37–0,49), уменьшает частоту возникновения пневмоний (ОР 0,65; 95% ДИ 0,50–0,86) и новых сопутствующих состояний — осо-

бенно сердечной недостаточности (ОР 0,69; 95% ДИ 0,53–0,90) и тревожных расстройств (ОР 0,70; 95% ДИ 0,53–0,93) [16].

Учитывая вышеперечисленные клинические данные, требуется понять, каковы экономические параметры лечения ХОБЛ дупилумабом. Оценка клинико-экономической эффективности применения дупилумаба при добавлении к стандартной тройной терапии при ХОБЛ с элементами Т2-воспаления в России является актуальной, что и стало целью анализа этой технологии здравоохранения.

### Материал и методы / Materials and methods

Для оценки клинико-экономической эффективности Дупилумаба при добавлении к стандартной тройной терапии при ХОБЛ с Т2-воспалением в РФ построена аналитическая модель принятия решений в MS Excel. Расчёт потенциальной популяции больных ХОБЛ выполняли исходя из численности населения РФ [17]. Использовали данные о распространённости ХОБЛ в общей популяции Российской Федерации — 2638,2 на 100 тыс. населения [2], а также о процентах пациентов с частыми обострениями [18], имеющих Т2-воспаление [19] и получающих тройную терапию [20] (табл. 1).

Данные об эффективности дупилумаба экстраполировали на расчётную когорту больных ХОБЛ, получив таким образом численное выражение количества предотвращённых случаев госпитализаций по причине ХОБЛ, серьёзных нежелательных сердечно-сосудистых событий (англ. Major Adverse Cardiovascular Events; MACE) и смертельных исходов.

Таблица 1

## Эпидемиологические показатели ХОБЛ, использованные в модели

Table 1

## Epidemiology of COPD used in modelling

Параметр / Parameter	Значение / Value	Источник / Source
Численность взрослого населения (n)	115 119 288	[17]
Распространённость ХОБЛ на 100 тыс. (n)	2 638,2	[2]
Число пациентов с ХОБЛ (n)	3 037 077	-
Пациенты с частыми обострениями (%)	59,0	[18]
Из них с Т2-воспалением (%)	30,0	[19]
Из них с частыми обострениями на фоне тройной терапии (%)	50,0	[20]
Итоговое число пациентов для анализа (n)	268 781	

Примечание: ХОБЛ — хроническая обструктивная болезнь лёгких.

Note: COPD — chronic obstructive pulmonary disease.

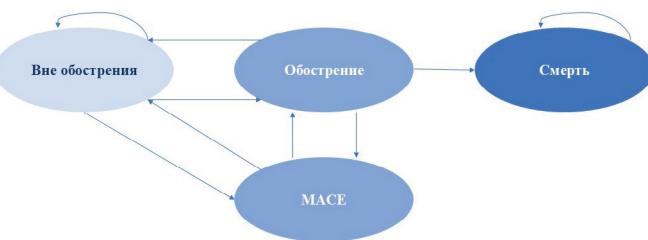


Рис. 1. Структура модели  
Fig. 1. Structure of the model

### Моделирование эффекта

Для оценки потенциального экономического эффекта применения дупилумаба разработана математическая модель течения ХОБЛ (рис. 1), предусматривающая следующие последовательные взаимоисключающие состояния, в которых могут находиться пациенты:

1. Стабильное течение ХОБЛ
2. Госпитализация по причине обострения ХОБЛ
3. Госпитализация по причине обострения МАСЕ
4. Смерть

Нами выбран горизонт исследования 5 лет с шагом в 1 месяц. Вероятность переходов между состояниями рассчитывали на основании объединённого анализа исследований BOREAS и NOTUS [15], частоте развития МАСЕ после обострений по данным *post-hoc* анализа исследования SUMMIT [21], анализа выживаемости пациентов с ХОБЛ [22] с применением данных о снижении ОР смертности по всем причинам дупилумабом в исследовании *Sun CY и соавт.* [16].

Для количественной оценки динамики обострений ХОБЛ использовались данные оцифрованных кривых кумулятивного среднего числа обострений [15], анализа выживаемости пациентов с ХОБЛ [22]. Выполнено параметрическое моделирование кумулятивной интенсивности повторяющихся событий на основании распределений Вейбулла, Гомперца, экспоненциального, логнормального, лог-логистического и обобщённого гамма-распределения. Оценка параметров распределений и значение информационных критериев Акаике (англ. an information criterion; AIC) и байесовского информационного критерия (BIC) получены с помощью пакетов «flexsurv» и «survival» для программной среды вычислений R. Полученные значения критериев, а также визуаль-

ная оценка фактической кривой и кривой, заданной параметрически, использовались при выборе варианта распределения на основе алгоритма выбора переменных в соответствии с рекомендациями NICE DSU TSD14 [23]. При оценке кривых кумулятивной частоты госпитализаций использовалось экспоненциальное распределение, при параметризации кривых смертности — обобщённое гамма-распределение для дупилумаба и распределение Гомперца для стандартной терапии.

Для оценки частоты МАСЕ использована основная предпосылка модели регрессии Кокса: отношение рисков от наблюдения к наблюдению не должно изменяться во времени [24]. Таким образом, оценка частоты МАСЕ для стратегий сравнения получена путём возведения в отношение угроз (ОУ) риска МАСЕ по данным *post-hoc* анализа исследования SUMMIT [21] кривых нахождения пациента в состоянии «Без обострения» и «Обострение».

Модель рассчитывает показатель результативности лечения — количество добавленных лет жизни и числа предотвращённых госпитализаций.

### Прямые затраты

Стоимость стандартной тройной терапии принималась равной нулю, поскольку она применялась в качестве базовой терапии в обоих сценариях. Расчёт стоимости терапии дупилумабом (Дупиксент, Санофи Винтроп Индустрия, Франция) производился в соответствии с инструкцией — 300 мг подкожно 1 раз в 2 недели [25]. Итоговая стоимость терапии для анализа составила 1 009 511 руб./год/пациент из расчёта 70 595,20 руб./упак + НДС 10% (ГРЛС, расчёт проводился 01 октября 2025 г.).

Для расчёта затрат на случаи оказания медицинской помощи пациентам с ХОБЛ (госпитализации по причине обострений ХОБЛ, МАСЕ и смертельные исходы) использованы коэффициенты затратоёмкости (КЗ) системы оплаты по КСГ и базовая стоимость госпитализации больного в КС или в ДС в соответствии с Программой государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи на 2025 год (ПГГ 2025)<sup>1</sup>. Стоимость амбулаторного визита при обострении ХОБЛ составила 2 064,70 руб. Расчёт средней стоимости законченного случая госпитализации, включённого в КСГ, в медицинских организациях (их структурных под-

<sup>1</sup> Постановление Правительства РФ от 27 декабря 2024 года № 1940 О Программе государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи на 2025 год и на плановый период 2026 и 2027 годов <http://static.government.ru/media/files/Bii7Xe5H08K5SAKmGfUg5zWzaMfwfSVm.pdf>

разделениях), оказывающих медицинскую помощь в системе ОМС осуществлялся по формуле<sup>2</sup>:

$$CC_{KCG} = BC \times KD \times KZ_{KCG} \times KC_{KCG} \times KUC_{MO} + BC \times KD \times KSLP, \text{ где}$$

БС — размер базовой ставки без учёта коэффициента дифференциации, руб.;

КЗ<sub>КСГ</sub> — коэффициент относительной затрато-ёмкости по КСГ, к которой отнесён данный случай госпитализации;

КС<sub>КСГ</sub> — коэффициент специфики КСГ, к которой отнесён данный случай госпитализации;

КУС<sub>МО</sub> — коэффициент уровня медицинской организации;

КД — коэффициент дифференциации;

КСЛП — коэффициент сложности лечения пациента.

В связи с наличием в структуре больных ХОБЛ пациентов старше 75 лет по данным объединённого анализа исследований BOREAS и NOTUS [15], учитывался КСЛП. Расчёты суммарного значения КСЛП (КСЛП<sub>сумм</sub>) при наличии нескольких критериев выполнены по формуле:

$$KSLP_{\text{сумм}} = KSLP_1 + (KSLP_{2-1}) + (KSLP_{n-1}).$$

В соответствии с Рекомендациями суммарное значение КСЛП при наличии нескольких критериев не превышало 1,8 за исключением сверхдлительной госпитализации. КС<sub>КСГ</sub>, КД и КУС<sub>МО</sub> были признаны равными 1, из-за наличия региональных особенностей расчёта стоимости страховых случаев по КСГ (ограничение исследования).

При расчёте стоимости 1 случая лечения — инфаркт миокарда (ИМ) учтено распределение пациентов по типу ИМ (с подъёмом и без подъёма сегмента ST) [26]. Для лечения ишемического и геморрагического инсульта использована стоимость по соответствующим группам КСГ и стоимость вызова СМП (аналогична случаю оценки ИМ), а также затраты на последующую кардио- и нейрореабилитацию после перенесённого ИМ или инсульта (однократно после перенесённого события).

Итоговые стоимости лечения одного случая госпитализации по поводу ХОБЛ, а также сердечно-сосудистых событий, в том числе последующей реабилитации, представлены в таблице 2.

Стоимость смертельного исхода принималась равной стоимости вызова СМП (4 292,90 руб.).

Стоимость лечения одного случая госпитализации по поводу ХОБЛ и сердечно-сосудистых событий

Table 2

Cost of the one hospitalization in COPD and cardio-vascular events

Событие / Event	Стоимость, руб. / Cost, RUR
Острый инфаркт миокарда без ИМпST	72 226,95
Стентирование с ИМпST	232 988,15
Острый инфаркт миокарда с ИМпST (ТЛТ в СМП)	65 381,75
Стоимость ИМ усреднённая	122 410,43
Ишемический инсульт, ОНМК	112 965,97
Геморрагический инсульт	94 871,64
Медицинская кардиореабилитация (после инфаркта)	84 911,52
Медицинская нейрореабилитация после ОНМК	267 142,27
Госпитализация ХОБЛ КС	39 435,25
Госпитализация ХОБЛ ДС	20 152,70

Примечания: ХОБЛ — хроническая обструктивная болезнь лёгких; ИМ — инфаркт миокарда; ДС — дневной стационар; КС — круглосуточный стационар; ОНМК — острое нарушение мозгового кровообращения; ТЛТ — тромболитическая терапия; СМП — скорая медицинская помощь.

Notes: COPD — chronic obstructive pulmonary disease; MI — myocardial infarction; DS — daily hospitalization; KS — hospitalization; ONMK — stroke; TLT — thrombolytic therapy; SMP — ambulance.

<sup>2</sup> Методические рекомендации по способам оплаты медицинской помощи за счет средств обязательного медицинского страхования (утв. Министерством здравоохранения Российской Федерации и Федеральным фондом обязательного медицинского страхования 28 января 2025 г. № 31-2/115/00-10-26-2-06/965). <https://www.fffoms.gov.ru/news/fffoms/metodicheskie-rekomendatsii-po-sposobam-oplaty-meditsinskoy-pomoshchi-za-schet-sredstv-obyazatelnogo/>

Непрямые затраты рассчитывались у пациентов до достижения возраста 72 лет в соответствии с методологией расчёта экономических потерь от смертности, заболеваемости и инвалидизации населения [27]. Дополнительно была проведена корректировка на уровень занятости для пациентов каждой рассматриваемой возрастной группы [28]. В расчёте непрямых затрат учтены выплаты по причине временной нетрудоспособности (ВУТ) и потери ВВП вследствие ВУТ и смерти в связи с утратой экономической активности. Оценка выплат ВУТ осуществлена на основании данных о среднемесячной заработной плате в 2024 году (87 952 руб.) [26]. Расчёт дневного заработка определён исходя из числа рабочих дней в месяце, он составил 2 891,57 руб. Оценка недополученного ВВП проведена на основании данных о ВВП на душу населения на 2024 год [29]. При смертельном исходе производился расчёт недополученного ВВП до конца периода экономической активности.

**Методика проведения клинико-экономического исследования**

Поскольку была выявлена различная клиническая эффективность дупилумаба в добавление к стандартной терапии в сравнении со стандартной терапией, при фармакоэкономическом анализе применён анализ затраты-эффективность (критерий эффективности — предотвращённые госпитализации по причине ХОБЛ и смертельные исходы).

Анализ затраты-эффективность с расчётом соответствующего коэффициента (англ. cost-effectiveness ratio; CER) проведён по формуле:

$$CER_i = \frac{Cost_i^t}{Eff_i^t (Utility)_i^t}, \text{ где}$$

$CER_i$  — соотношение «затраты/эффективность» при применении варианта терапии  $i$ ;

$Cost_i^t$  — средние расходы на одного пациента за  $t$ -период при применении соответствующего варианта терапии  $i$ ;

$Eff_i^t$  — значение критерия эффективности, измененного за  $t$ -период при применении варианта терапии  $i$ .

При условии, что более эффективная стратегия, дупилумаб в добавление к стандартной терапии, требует больших затрат, чем стандартная терапия, опре-

делён инкрементальный показатель «затраты-эффективность (полезность)» (ICER) по формуле:

$$ICER = (Cost_1 - Cost_2) / (Eff_1 - Eff_2), \text{ где}$$

ICER — инкрементальный коэффициент «затраты-эффективность (полезность)»;

$Eff_1$  — эффективность исследуемой медицинской технологии (с дупилумабом);

$Eff_2$  — эффективность референтной медицинской технологии (стандартная терапия);

$Cost_1, Cost_2$  — затраты на использование исследуемой и референтной медицинских технологий, соответственно.

Данный показатель отражает стоимость дополнительной единицы эффективности, а именно предотвращённые госпитализации по причине ХОБЛ и смертельные исходы при добавлении дупилумаба к стандартной терапии.

В качестве референтного значения для оценки клинико-экономической обоснованности использован порог готовности платить, рассчитанный как показатель трёхкратного ВВП на душу населения<sup>3</sup>, который составил 4 129 433,70 руб.

**Анализ чувствительности**

Для изучения влияния изменчивости параметров разработанной модели на результаты моделирования проведён вероятностный анализ чувствительности в рамках  $\pm 20\%$ :

- к изменению цене дупилумаба;
- к изменению значений показателей клинической эффективности дупилумаба и стандартной терапии в пределах стандартной ошибки среднего значения;
- показателям тяжести течения ХОБЛ у целевой популяции пациентов.

**Результаты / Results**

Моделирование клинического эффекта для вариантов «дупилумаб» и «стандартная терапия (текущая практика)» представлено на рис. 2–3.

Отдельно с помощью описанной ранее методики было рассчитано число предотвращённых дупилумабом случаев госпитализаций по поводу ХОБЛ, МАСЕ и смерти при добавлении его к стандартной тройной терапии у пациентов ХОБЛ с Т2-воспалением (табл. 3).

<sup>3</sup> Постановление Правительства РФ от 28.08.2014 N 871 (ред. от 08.04.2025) "Об утверждении Правил формирования перечней лекарственных препаратов для медицинского применения и минимального ассортимента лекарственных препаратов, необходимых для оказания медицинской помощи"

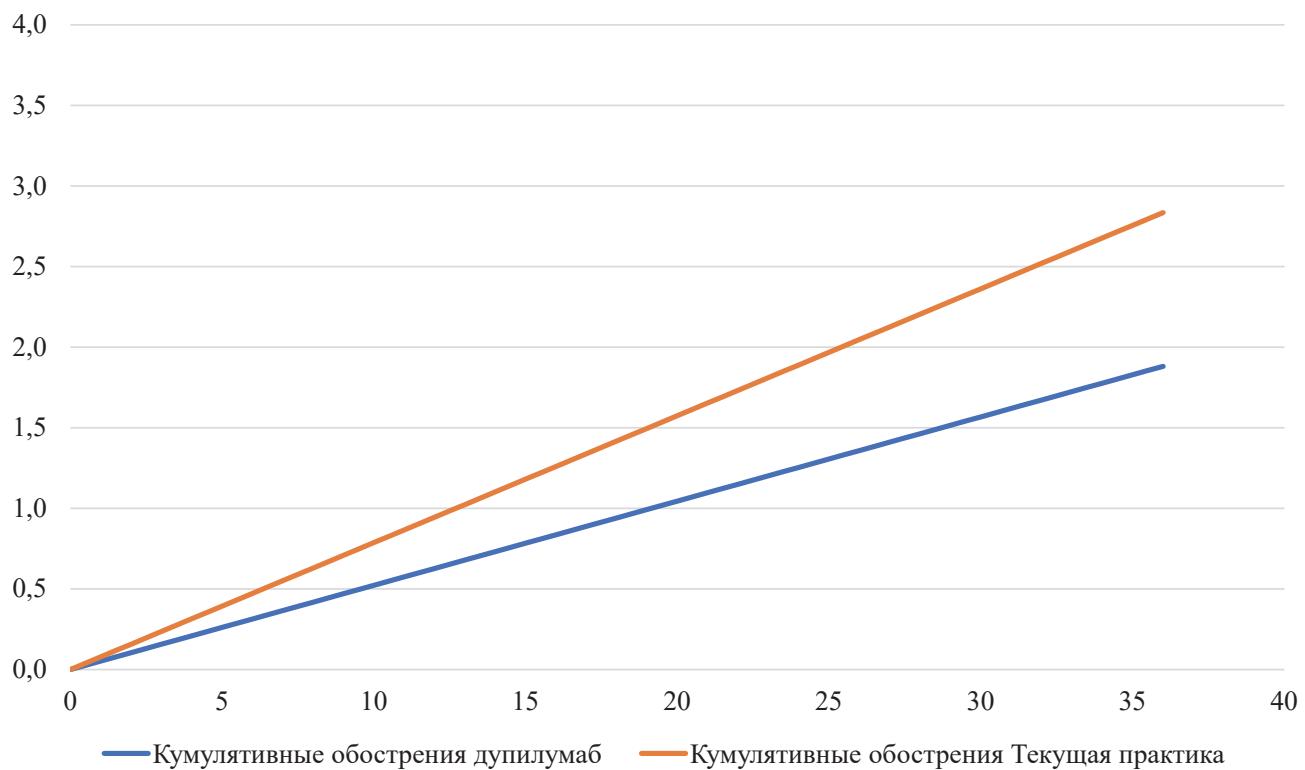


Рис. 2. Кумулятивная частота госпитализаций в рассматриваемой когорте

Fig. 2. Cumulative quantity of hospitalizations in the cohort

Примечания: по оси абсцисс — месяцы жизни, по оси ординат — кумулятивная частота госпитализаций.

Notes: in absciss axis — months, in ordinates axis — hospitalizations quantity.

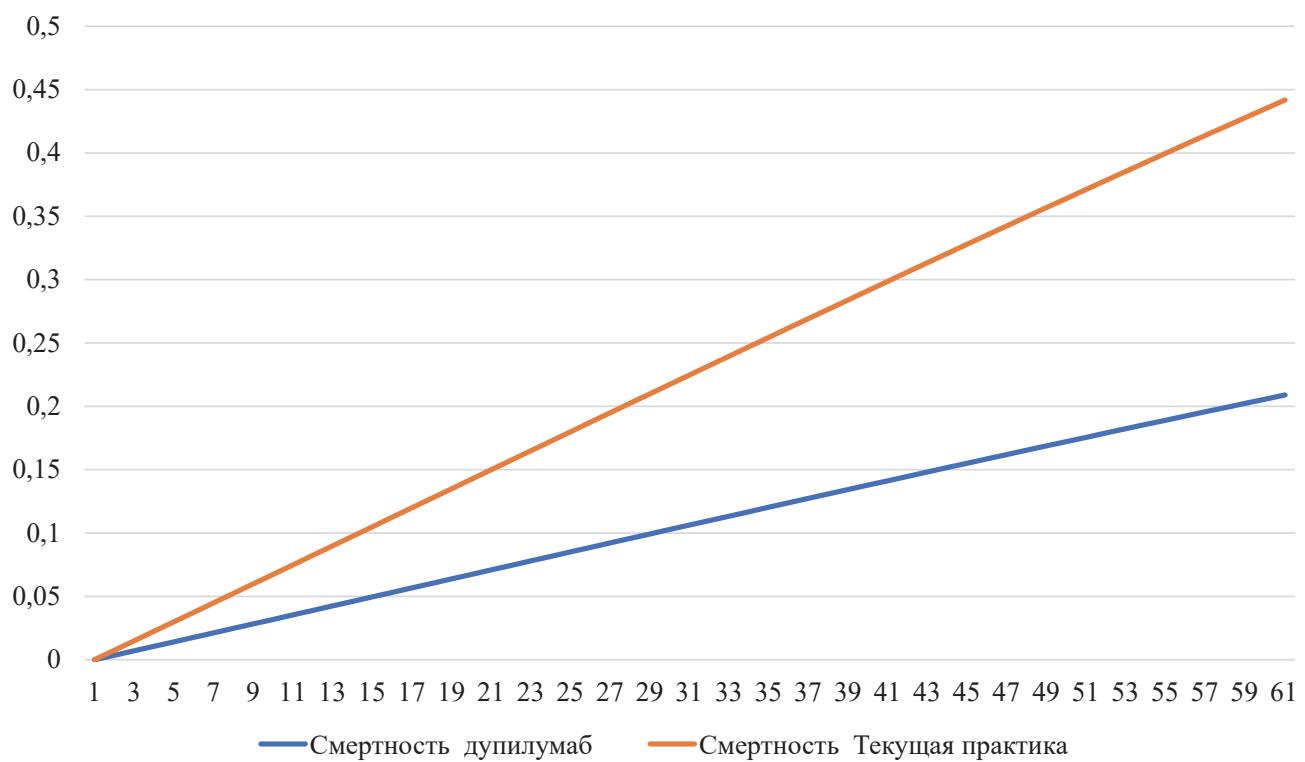


Рис. 3. Кумулятивная частота смертельных исходов в рассматриваемой когорте

Fig. 3. Cumulative quantity of death in the cohort

Примечания: по оси абсцисс — месяцы жизни, по оси ординат — кумулятивная частота смертельных исходов.

Notes: in absciss axis — months, in ordinates axis — quantity of death.

Таблица 3

Экстраполяция возможных результатов эффективности внедрения дупилумаба  
для лечения ХОБЛ с Т2-воспалением на когорту в 268 781 человек за 5-летний период моделирования

Table 3

Extrapolation of possible effectiveness in case of dupilumab usage for COPD with T2-inflammation  
in cohort 268 781 patients during 5-years horizon of the modelling

Стратегия лечения / Treatment strategy	Дупилумаб / Dupilumab	Стандартная практика / Standard practice	Разница / Difference
Кумулятивное число обострений	842 694	1 269 947	-427 254
MACE	337 287	508 295	-171 008
Летальные исходы	56 165	118 743	-62 578

Примечание: MACE — Major Adverse Cardiovascular Events, серьёзные нежелательные сердечно-сосудистые события.

Note: MACE — Major Adverse Cardiovascular Events.

Объём дополнительного финансирования, который необходимо обеспечить для расширения практики применения дупилумаба при добавлении к стандартной тройной терапии при лечении пациентов с ХОБЛ с Т2-воспалением в РФ, составляет 788 998 722 324,06 руб. за 5 лет на всех нуждающихся в лечении. При этом экономия бюджета (с учётом экономии затрат на госпитализации, MACE и смертельные исходы пациентов с ХОБЛ при более низкой

вероятности прогрессирования заболевания) составит 590 301 737 361 руб. за 5 лет на горизонте анализа (табл. 4, рис. 4).

Наибольший экономический эффект с точки зрения государства достигается за счёт сокращения количества госпитализаций, сокращения преждевременной смертности пациентов трудоспособного возраста по причине ХОБЛ (рис. 4).

Таблица 4

Экономические результаты внедрения дупилумаба для лечения ХОБЛ  
на когорту в 268 781 человек за 5-летний период моделирования

Table 4

Economic results of dupilumab usage in COPD in cohort 268 781 patients during 5-years horizon of the modelling

Стратегия лечения / Treatment strategy	Дупилумаб / Dupilumab	Стандартная практика / Standard practice	Разница / Difference
<b>Экономические исходы на 1 пациента (руб.) / Economic outcomes for one patient (RUR)</b>			
<b>Прямые затраты</b>			
Госпитализации	1 899 362,10	2 862 356,36	-962 994,26
MACE	848 457,56	1 357 109,51	-508 651,95
Стоимость лекарственных препаратов	5 131 682,75	0,00	5 131 682,75
<b>Непрямые затраты</b>			
Потери ВВП (обострения)	185 988	280 286	-94 298
Выплаты по ВУТ	114 086	171 929	-57 843
Потери ВВП (летальные исходы)	513 774	1 086 203	-572 429
Итого, прямые затраты	7 879 502,40	4 219 465,87	3 660 036,53
Итого, непрямые затраты	813 848,50	1 538 417,93	-724 569,42
Итого	8 693 350,91	5 757 883,80	2 935 467,11

Стратегия лечения / Treatment strategy	Дупилумаб / Dupilumab	Стандартная практика / Standard practice	Разница / Difference
<b>Экономические исходы на когорту (руб.) / Economic outcomes on cohort of patients (RUR)</b>			
<b>Прямые затраты</b>			
Госпитализации	510 513 051 007,53	769 347 919 479,72	-258 834 868 472,19
MACE	228 049 541 681,38	364 765 684 611,04	-136 716 142 929,66
Стоимость лекарственных препаратов	1 379 300 459 685,92	0,00	1 379 300 459 685,92
<b>Непрямые затраты</b>			
Потери ВВП (обострения)	49 990 199 840	75 335 696 444	-25 345 496 604
Выплаты по ВУТ	30 664 266 620	46 211 335 205	-15 547 068 585
Потери ВВП (летальные исходы)	138 092 808 434	291 950 969 206	153 858 160 771
Итого, прямые затраты	2 117 863 052 374,83	1 134 113 604 090,76	983 749 448 284,08
Итого, непрямые затраты	218 747 274 894,72	413 498 000 854,73	194 750 725 960,01
Итого	2 336 610 327 269,55	1 547 611 604 945,49	788 998 722 324,06

Примечания: MACE — Major Adverse Cardiovascular Events, серьёзные нежелательные сердечно-сосудистые события; ВВП — валовой внутренний продукт; ВУТ — временная утрата трудоспособности.

Notes: MACE — Major Adverse Cardiovascular Events; GDP — gross domestic product; VUT — temporary disability.

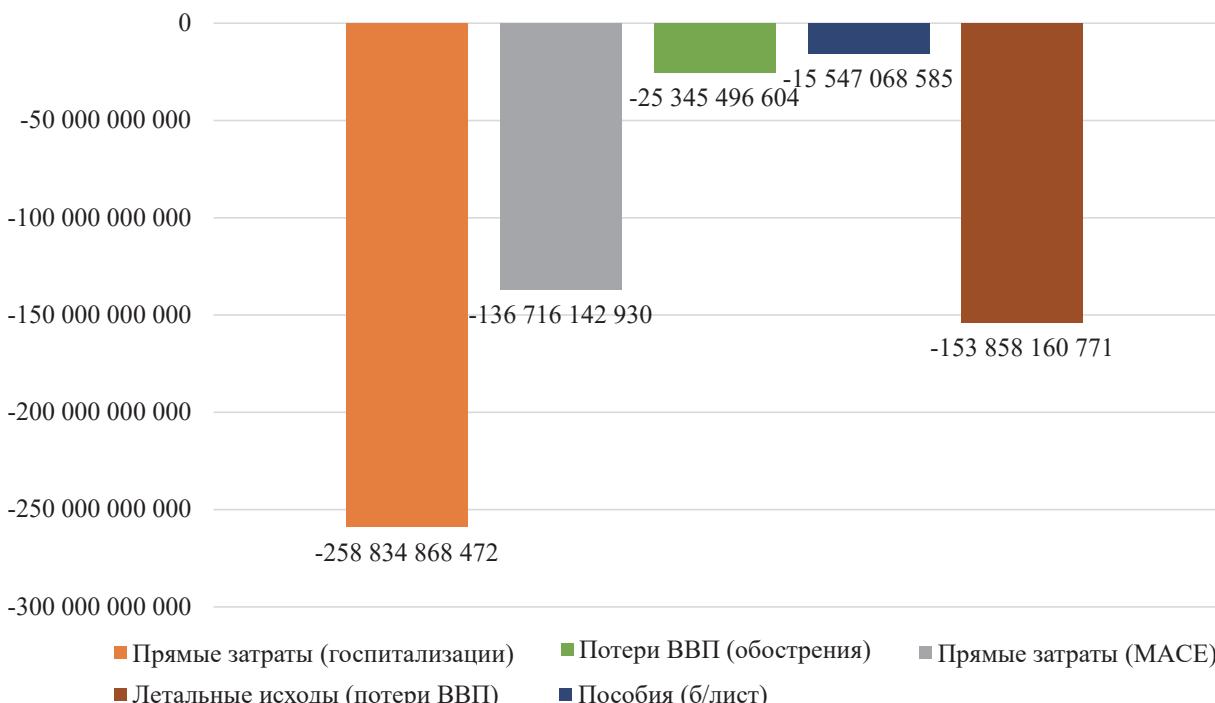


Рис. 4. Влияние дупилумаба на бюджет при лечении ХОБЛ накопленным итогом, рублей  
Fig. 4. Influence of dupilumab on a budget in the COPD treatment by the cumulative result, RUR

Инкрементная стоимость одного предотвращённого обострения составила 1 846 675 руб., что существенно ниже значения порога готовности платить (4 129 433,70 руб.) и свидетельствует об **клинико-экономической эффективности стратегии назна-**

**чения дупилумаба к стандартной терапии пациентов с ХОБЛ для профилактики обострений.** Инкрементная стоимость 1 предотвращённого MACE и летального исхода в настоящем анализе оказалась выше ПГП (табл. 5).

Результаты клинико-экономического анализа

Results of clinical-economics analysis

Таблица 5

Table 5

Параметр / Parameter	Дупилумаб ICER, руб. / Dupilumab ICER, RUR	ПГП, 2025 г., руб. / WTP 2025, RUR
Предотвращённые обострения	1 846 675	4 129 433,70
Предотвращённые MACE	4 613 818	
Предотвращённые летальные исходы	12 608 333	

Примечания: MACE — Major Adverse Cardiovascular Events, серьёзные нежелательные сердечно-сосудистые события; ПГП — порог готовности платить; ICER — инкрементный показатель соотношения затрат и эффективности.

Notes: MACE — Major Adverse Cardiovascular Events; WTP — willingness to pay.

### Анализ чувствительности / Sensitivity analysis

Анализ чувствительности подтвердил устойчивость полученных результатов к изменению цен на дупилумаб (показатель ICER за 1 предотвращенное обострение оставался ниже ПГП). Наибольшее вли-

яние на результаты оказывало изменение эффективности стандартной терапии. Стоит отметить, что результаты анализа чувствительности продемонстрировали улучшение клинико-экономических показателей применения дупилумаба в более тяжёлой популяции ХОБЛ с частыми обострениями (табл. 6).

Результаты однофакторного анализа чувствительности

Results of the 1-factor sensitivity analysis

Таблица 6

Table 6

Варьируемый параметр / Variation	ICER за 1 предотвращённое обострение «дупилумаб vs стандартная терапия» / ICER for 1 prevention of event “dupilumab vs standard therapy” (руб. / RUR)	Разница затрат при минимальном значении соответствующего параметра / Difference in costs by the minimal value of parameter (руб. / RUR)	Разница затрат при максимальном значении соответствующего параметра / Difference in costs by the maximal value of parameter (руб. / RUR)
Стоимость дупилумаба		1 201 017	2 492 334
Эффективность дупилумаба (снижение частоты обострений), %		3 723 557	1 034 853
Эффективность стандартной терапии (снижение частоты обострений), %	1 846 675	781 907	6 039 673
Исходная частота обострений в популяции, %		2 557 080	1 378 981

### Обсуждение результатов / Discussion

Использование биологической терапии при ХОБЛ является многообещающей терапевтической опцией [30], однако, экономическая эффективность применения данной группы препаратов нуждается в дальнейшем изучении [31, 32]. В представленном исследовании впервые для российской клинической практики проведено клинико-экономическое моде-

лирование эффективности применения дупилумаба при добавлении к стандартной тройной терапии при лечении пациентов с ХОБЛ с Т2-воспалением.

В настоящем анализе показано, что наибольший экономический эффект с точки зрения государства достигается за счёт сокращения количества госпитализаций по причине ХОБЛ и сокращения преждевременной смертности пациентов трудоспособного возраста, что согласуется с анализами бремени

ХОБЛ, проведёнными ранее в РФ [9, 10]. Инкрементальная стоимость одного предотвращённого обострения существенно ниже значения порога готовности платить и говорит о клинико-экономической эффективности стратегии назначения дупилумаба в составе стандартной терапии пациентов с ХОБЛ для профилактики обострений. Инкрементальная стоимость 1 предотвращённого МАСЕ и летального исхода в настоящем анализе оказалась выше ПГП. При этом применение дупилумаба в более тяжёлой популяции ХОБЛ с частыми обострениями характеризуется снижением инкрементальной стоимости как предотвращённых обострений, так и МАСЕ и летальных исходов.

Разработка чётких критериев применения дупилумаба при ХОБЛ будет иметь решающее значение для баланса между клинической пользой и экономической эффективностью. Это согласуется с обзором *Freund O и соавт.* 2024 года, в котором подчёркивается необходимость получения дополнительных данных о финансовом бремени применения биологических препаратов [33].

### Ограничения исследования / Study limitations

Наше исследование следует интерпретировать в контексте его ограничений.

В связи с отсутствием данных по долгосрочному влиянию дупилумаба на частоту МАСЕ и летальных исходов у пациентов с ХОБЛ в основу анализа эффективности положены результаты объединённого анализа исследований [15], *post-hoc* анализа исследования SUMMIT и анализа выживаемости пациентов с ХОБЛ в российской популяции [22] с применением данных о снижении ОР смертности по всем причинам на фоне терапии дупилумабом в популяционном когортном исследовании *Sun CY и соавт.*

[16]. Кроме того, РКИ, включённые в анализ, могут отличаться от клинической практики в РФ по характеристикам пациентов и стратегий терапии.

Методологические ограничения: настоящее моделирование рецидивирующих событий было невозможно, а параметрические кривые интерпретировались как аппроксимации функции накопленной интенсивности событий. Аппроксимация кривых через функции кумулятивной опасности различных распределений может давать допущения об истинной динамике заболевания.

Результаты следует рассматривать как описательную, но не индивидуализированную оценку динамики обострений. Расчёт затрат на осложнения произведен с позиции «государство»: стоимость госпитализаций рассмотрена для универсального случая, без применения коэффициентов, не учтена стоимость ведения коморбидной патологии.

Таким образом, полагаем, что в настоящем анализе расчётная стоимость лечения и ведения ХОБЛ существенно меньше реальной. Стоимость смертельных исходов принималась равной вызову СМП, что не отражает реальное влияние летальных исходов на экономические показатели (например, непрямые потери общества) [34].

### Заключение / Conclusion

Применение дупилумаба при добавлении к стандартной тройной терапии при лечении пациентов с ХОБЛ с Т2-воспалением является клинически и экономически оправданной технологией здравоохранения с позиции государства. Начало применения этой технологии в нашей стране должно улучшить как качество лечения, так и обеспечить экономическую отдачу от него как для прямых, так и, потенциально, непрямых расходов.

## ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

### Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

### Участие авторов

Все авторы внесли значимый вклад в проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию статьи перед публикацией, выразили согласие нести ответственность за все аспекты работы, подразумевающую надлежащее изучение и решение вопросов, связанных с точностью или добросовестностью любой части работы.

## ADDITIONAL INFORMATION

### Conflict of interests

The authors state that there is no conflict of interest.

### Authors' participation

All authors made a significant contribution to the research and preparation of the manuscript, read and approved the final version of the article before publication, and agreed to be responsible for all aspects of the work, including proper study and resolution of issues related to the accuracy or integrity of any part of the work.

## СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

**Недогода Сергей Владимирович** — д. м. н., профессор, заслуженный врач РФ, зав. кафедрой внутренних болезней ИНМФО ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет», Волгоград, Российская Федерация

ORCID ID: 0000-0001-5981-1754

РИНЦ SPIN-код: 7005-7846

**Авдеев Сергей Николаевич** — д. м. н., профессор, академик РАН, главный внештатный специалист-пульмонолог Минздрава России, зав. кафедрой пульмонологии Института клинической медицины им. Н. В. Склифосовского ГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет); в. н. с. ФГБУ «Научно-исследовательский институт пульмонологии» ФМБА России; директор НМИЦ по профилю «Пульмонология», Москва, Российская Федерация

ORCID ID: 0000-0002-5999-2150

РИНЦ SPIN-код: 1645-5524

**Саласюк Алла Сергеевна** — д. м. н., профессор кафедры внутренних болезней ИНМФО ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет», Волгоград, Российская Федерация

*Автор, ответственный за переписку*

e-mail: salasyukas@outlook.com

ORCID ID: 0000-0002-6611-9165

РИНЦ SPIN-код: 2651-2916

**Болотова Светлана Леонидовна** — к. м. н., доцент кафедры внутренних болезней ИНМФО ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет», Волгоград, Российская Федерация

ORCID ID: 0000-0001-6654-1000

**Лутова Виктория Олеговна** — к. м. н., доцент кафедры внутренних болезней ИНМФО ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет», Волгоград, Российская Федерация

ORCID ID: 0000-0002-0646-5824

РИНЦ SPIN-код: 4601-9910

**Барыкина Ирина Николаевна** — к. м. н., доцент кафедры внутренних болезней ИНМФО ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет», Волгоград, Российская Федерация

ORCID ID: 0000-0002-7061-6164

РИНЦ SPIN-код: 5894-7499

**Попова Екатерина Андреевна** — к. м. н., доцент кафедры внутренних болезней ИНМФО ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет», Волгоград, Российская Федерация

ORCID ID: 0000-0002-3498-7718

РИНЦ SPIN-код: 6983-1086

Список литературы / References

## ABOUT THE AUTHORS

**Sergey V. Nedogoda** — Dr. Sci. (Med.), Professor, honored doctor of the Russian Federation, Head of the Dept. of Internal Illness in Institute of continuing medical & pharmaceutical education in Volgograd State Medical University, Volgograd, Russian Federation

ORCID ID: 0000-0001-5981-1754

RSCI SPIN-code: 7005-7846

**Sergey N. Avdeev** — Dr. Sci. (Med.), Professor, Academician, Chief-physician in pulmonology of MoH RF; Head of the Pulmonology Dept. in Institute of clinical medicine named after NV Sklifosovsky in the First Moscow State Medical University named after IM Sechenov; Leading Researcher in Scientific-research Institute of Pulmonology of the Federal Medical-Biological Agency of RF; Director of Scientific-Research Center in Pulmonology profile, Moscow, Russian Federation

ORCID ID: 0000-0002-5999-2150

RSCI SPIN-code: 1645-5524

**Alla S. Salasyuk** — Dr. Sci. (Med.), Professor in the Dept. of Internal Illness in Institute of continuing medical & pharmaceutical education in Volgograd State Medical University, Volgograd, Russian Federation

*Corresponding author*

e-mail: salasyukas@outlook.com

ORCID ID: 0000-0002-6611-9165

RSCI SPIN-code: 2651-2916

**Svetlana L. Bolotova** — Cand. Sci. (Med), Associate Professor of the Dept. of Internal Illness in Institute of continuing medical & pharmaceutical education in Volgograd State Medical University, Volgograd, Russian Federation

ORCID ID: 0000-0001-6654-1000

**Victoria O. Lutova** — Cand. Sci. (Med), Associate Professor of the Dept. of Internal Illness in Institute of continuing medical & pharmaceutical education in Volgograd State Medical University, Volgograd, Russian Federation

ORCID ID: 0000-0002-0646-5824

RSCI SPIN-code: 4601-9910

**Irina N. Barykina** — Cand. Sci. (Med), Associate Professor of the Dept. of Internal Illness in Institute of continuing medical & pharmaceutical education in Volgograd State Medical University, Volgograd, Russian Federation

ORCID ID: 0000-0002-7061-6164

RSCI SPIN-code: 5894-7499

**Ekaterina A. Popova** — Cand. Sci. (Med), Associate Professor of the Dept. of Internal Illness in Institute of continuing medical and pharmaceutical education in Volgograd State Medical University, Volgograd, Russian Federation

ORCID ID: 0000-0002-3498-7718

RSCI SPIN-code: 6983-1086

1. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. global strategy for prevention, diagnosis and management of COPD: 2026 Report. 2026., <https://goldcopd.org/2026-gold-report-and-pocket-guide>.
2. Клинические рекомендации Хроническая обструктивная болезнь лёгких ID:603\_3 [https://cr.minszdrav.gov.ru/view-cr/603\\_3](https://cr.minszdrav.gov.ru/view-cr/603_3), обращение к ресурсу 01.10.2025 [The clinical guidelines COPD ID:603\_3 (In Russ.), accessed at 01.10.2025].
3. Adeloye D, Song P, Zhu Y et al; NIHR RESPIRE Global Respiratory Health Unit. Global, regional, and national prevalence of, and risk factors for, chronic obstructive pulmonary disease (COPD) in 2019: a systematic review and modelling analysis. *Lancet Respir Med*. 2022;10(5):447-458. doi: 10.1016/S2213-2600(21)00511-7.
4. Forum of International Respiratory Societies (FIRS). The global impact of respiratory disease. Third Edition. ERS, 2021 [https://firsnet.org/wp-content/uploads/2025/01/FIRS\\_Master\\_09202021.pdf](https://firsnet.org/wp-content/uploads/2025/01/FIRS_Master_09202021.pdf) accessed Oct 2025.
5. Zafari Z, Li S, Eakin MN, Bellanger M, Reed RM. Projecting Long-term Health and Economic Burden of COPD in the United States. *Chest*;159(4):1400-1410. doi: 10.1016/j.chest.2020.09.255.
6. Boers E, Allen A, Barrett M et al. Forecasting the Global Economic and Health Burden of COPD From 2025 Through 2050. *Chest*. 2025;168(4):880-889. doi: 10.1016/j.chest.2025.03.029.
7. Концевая А.В., Муканеева Д.К., Баланова Ю.А. и соавт. Экономический ущерб от болезней органов дыхания и хронической обструктивной болезни лёгких в Российской Федерации в 2016 году. *Пульмонология*. 2019;29(2):159-166. [Kontsevaya A.V., Mukaneyeva D.K., Balanova Yu.A. et al. Economic burden of respiratory diseases and chronic obstructive pulmonary disease in Russian Federation, 2016. *Pulmonologiya*. 2019;29(2):159-166. (In Russ.)] doi: 10.18093/0869-0189-2019-29-2-159-166.
8. Медвестник. В России выросли экономические потери от распространения ХОБЛ. 31.05.2023. <https://medvestnik.ru/content/news/V-Rossii-vyrosli-ekonomicheskie-poteri-ot-rasprostraneniya-HOBL.html>.
9. Драпкина О.М., Концевая А.В., Муканеева Д.К. и соавт. Прогноз социально-экономического бремени хронической обструктивной болезни лёгких в Российской Федерации в 2022 году. *Пульмонология*. 2022;32(4):507-516. [Drapkina O.M., Kontsevaya A.V., Mukaneeva D.K., et al. Forecast of the socioeconomic burden of COPD in the Russian Federation in 2022. *Pulmonologiya*. 2022;32(4):507-516. (In Russ.)] doi: 10.18093/0869-0189-2022-32-4-507-516.
10. Орлова Е.А., Умерова А.Р., Дорфман И.П. и соавт. Оценка социально-экономического бремени хронической обструктивной болезни лёгких за 5-летний период – региональный аспект. *Фармация и фармакология*. 2021;9(2):130-138. [Orlova E.A., Umerova A.R., Dorfman I.P., et al. Estimation of socio-economic burden of chronic obstructive pulmonary disease for a 5-year period: a regional aspect. *Pharmacy and Pharmacology*. 2021;9(2):130-138 (In Russ.)]. doi: 10.19163/2307-9266-2021-9-2-130-138.
11. Gutiérrez Villegas C, Paz-Zulueta M, Herrero-Montes M et al. Cost analysis of chronic obstructive pulmonary disease (COPD): a systematic review. *Health Econ Rev*. 2021;11(1):31. doi: 10.1186/s13561-021-00329-9.
12. Авдеев С.Н., Лещенко И.В., Игнатова Г.Л. и соавт. Бремя тяжелых обострений, их связь с клиническими исходами и использованием ресурсов здравоохранения в российской популяции пациентов с хронической обструктивной болезнью лёгких: субанализ российской популяции международного исследования EXACOS International. *Пульмонология*. 2024;34(3):427-440. [Avdeev S.N., Leshchenko I.V., Ignatova G.V. et al. The burden of severe exacerbations, their relationship to clinical outcomes and the use of health resources in the Russian population of patients with chronic obstructive pulmonary disease: a subanalysis of the Russian population of EXACOS International Study. *Pulmonologiya*. 2024;34(3):427-440. (In Russ.)] doi: 10.18093/0869-0189-2024-34-3-427-440.
13. Bhatt SP, Rabe KF, Hanania NA et al; BOREAS Investigators. Dupilumab for COPD with Type 2 inflammation indicated by eosinophil counts. *N Engl J Med*. 2023;389(3):205-214. doi: 10.1056/NEJMoa2303951.
14. Bhatt SP, Rabe KF, Hanania NA et al; NOTUS Study Investigators. Dupilumab for COPD with blood eosinophil evidence of type 2 inflammation. *N Engl J Med*. 2024;390(24):2274-2283. doi: 10.1056/NEJMoa2401304.
15. Bhatt SP, Rabe KF, Hanania NA et al. Dupilumab for chronic obstructive pulmonary disease with type 2 inflammation: a pooled analysis of two phase 3, randomised, double-blind, placebo-controlled trials. *Lancet Respir Med*. 2025;13(3):234-243. doi: 10.1016/S2213-2600(24)00409-0.
16. Sun CY, Tesfaigzi Y, Lee GY et al. Clinical effectiveness and safety of dupilumab in patients with chronic obstructive pulmonary disease: A 7-year population-based cohort study. *J Allergy Clin Immunol*. 2025;155(1):219-222.e1. doi: 10.1016/j.jaci.2024.09.019.
17. Федеральная служба государственной статистики. Численность постоянного населения на 1 января- URL: <https://showdata.rosstat.gov.ru/report/278928/> (дата обращения 21.10.2025). [Federal State Statistics Service.] The permanent population as of January 1- URL: <https://showdata.rosstat.gov.ru/report/278928/> (access date 21.10.2025). (In Russ.).
18. Архипов В.В., Архипова Д.Е., Стукалина Е.Ю., Лазарев А.А.. Частота встречаемости отдельных фенотипов хронической обструктивной болезни лёгких в российской Федерации, их характеристики и подходы к лечению. *Практическая пульмонология*. 2016;3:20-25. [Arkhipov V.V., Arkhipova D.E., Stukalina E.Yu., Lazarev A.A. Frequency of occurrence of individual phenotypes of chronic obstructive pulmonary disease in the Russian Federation, their characteristics and approaches to treatment. *Practical Pulmonology*, 2016;3:20-25. (In Russ.)].
19. Rabe KF, Rennard S, Martinez FJ et al. Targeting Type 2 Inflammation and epithelial alarmins in Chronic Obstructive Pulmonary Disease: a biologics outlook. *Am J Respir Crit Care Med*. 2023;208(4):395-405. doi: 10.1164/rccm.202303-0455CI.
20. Визель И.Ю., Салахова И.Н., Визель А.А. и соавт. Эозинофилы периферической крови при хронической обструктивной болезни лёгких: данные литературы и результаты собственных наблюдений. *Пульмонология*. 2022;32(1):68-76. [Vizel I.Yu., Salakhova I.N., Vizel A.A. et al. Peripheral blood eosinophil count in COPD: literature data and new findings. *Pulmonologiya*. 2022;32(1):68-76. (In Russ.)] doi: 10.18093/0869-0189-2022-32-1-68-76.
21. Kunisaki KM, Dransfield MT, Anderson JA et al. Exacerbations of Chronic Obstructive Pulmonary Disease and cardiac events. A post hoc cohort analysis from the SUMMIT randomized clinical trial. *Am J Respir Crit Care Med*. 2018;198(1): 51-57. doi:10.1164/rccm.201711-2239OC.
22. Ермачкова А.Н., Митяева О.Н., Климентьевна Е.А. и соавт. Анализ причин смерти и 5-летняя выживаемость у пациентов с хронической обструктивной болезнью лёгких в амбулаторной практике. *Земский врач*. 2024;3:37-41 [Ermachkova A.N., Mityaeva O.N., Klementyeva E.A. et al. Analysis of causes of death and 5-year survival in patients with chronic obstructive pulmonary disease in outpatient practice. *Zemskiy vrach*. 2024;3:37-41 (In Russ.)].
23. Flexible Methods for Survival Analysis. 2020. Available at: <http://www.nicedsu.org.uk> [Accessed 01/03/2024].
24. Liu L. Heart failure: epidemiology and research methods. Elsevier Health Sciences. 2017.
25. Инструкция по медицинскому применению. Дупиксент® (дупилумаб) [https://grls.rosminzdrav.ru/Grls\\_View\\_v2.aspx?routingGuid=17f8fffc-458f-4edf-ac80-b92b7d94fedf](https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=17f8fffc-458f-4edf-ac80-b92b7d94fedf). [Instructions for medical use.] Dupixent® (dupilumab) [https://grls.rosminzdrav.ru/Grls\\_View\\_v2.aspx?routingGuid=9232e2f7-f069-4f34-b117-89fed8bfff5a3](https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=9232e2f7-f069-4f34-b117-89fed8bfff5a3). (In Russ.)].
26. Эрлих А.Д., Грацианский Н.А. Российский регистр острого коронарного синдрома "РЕКОРД-3". Характеристика пациентов и лечение до выписки из стационара. *Кардиология*.2016;56(4):16-24. [Erlikh A.D., Gracianskiy N.A. The Russian registr of acute coronary syndrom "RECORD 3". *Cardiology*. 2016;56:16-24 (In Russ.)] doi: 10.18565/cardio.2016.4.16-24
27. Приказ Минэкономразвития России N 192, Минздравсоцразвития России N 323н, Минфина России N 45н, Росстата N 113 от 10.04.2012 "Об утверждении Методологии расчёта экономических потерь от смертности, заболеваемости и инвалидизации населения" [Order of the Ministry of Economic Development of Russia N 192, Ministry of Health and Social Development of Russia N 323n, Ministry of Finance of Russia N 45n, Rosstat N 113 of 04/10/2012 "On approval of the Methodology for calculating economic losses , from mortality, morbidity and disability of the population." (In Russ.)].

28. Федеральная служба государственной статистики. Уровень занятости населения по возрастным группам - URL: [https://rosstat.gov.ru/storage/mediabank/Trud\\_2023.pdf](https://rosstat.gov.ru/storage/mediabank/Trud_2023.pdf) (дата обращения 21.10.2025). [Federal State Statistics Service. Employment level by age groups - URL: [https://rosstat.gov.ru/storage/mediabank/Trud\\_2023.pdf](https://rosstat.gov.ru/storage/mediabank/Trud_2023.pdf) (access date 21.10.2025). (In Russ.)].
29. Федеральная служба государственной статистики. ВВП годы по доходам (с 1995 г.) - URL: [https://rosstat.gov.ru/storage/mediabank/VVP\\_na\\_dushu\\_s1995-2024.xlsx](https://rosstat.gov.ru/storage/mediabank/VVP_na_dushu_s1995-2024.xlsx) (дата обращения 15.11.2025).,» [Federal State Statistics Service. GDP years by income (since 1995) - URL: [https://rosstat.gov.ru/storage/mediabank/GDP-years-by-income\\_1995.xlsx](https://rosstat.gov.ru/storage/mediabank/GDP-years-by-income_1995.xlsx) (access date 15.11.2025). (In Russ.)].
30. Pitre T, Lupas D, Mah J et al. Biologic therapies for Chronic Obstructive Pulmonary Disease: a systematic review and network meta-analysis of randomized controlled trials. *COPD*. 2025;22(1):2449889. doi: 10.1080/15412555.2025.2449889.
31. Young J, Spisany T, Guidry CM et al. Dupilumab for chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review. *Biologics*. 2025; 5(1): 5. doi: 10.3390/biologics5010005.
32. Buendía JA, Manrique Acevedo LF, Celis Preciado C. Beyond triple Therapy: Is dupilumab a cost-effective option for COPD with type 2 inflammation? *Respir Med*. 2025;247:108254. doi: 10.1016/j.rmed.2025.108254.
33. Freund O, Wand O, Kutzkel S et al. Real-World and Patient-Reported Outcomes of Dupilumab and Other Biological Drugs for Chronic Obstructive Pulmonary Disease-A Systematic Review. *Diagnostics (Basel)*. 2024;14(21):2390. doi: 10.3390/diagnostics14212390.
34. «Стоимость» человеческой жизни в России с учётом морального ущерба в начале 2018 года поднялась до 46,9 млн. рублей – исследование Финансового университета при Правительстве РФ. Электронный ресурс, a study by the Financial University under the Government of the Russian Federation. Electronic resource. [http://www.fa.ru/org/div/cos/press/Documents/58\\_Life\\_Value\\_2018.pdf](http://www.fa.ru/org/div/cos/press/Documents/58_Life_Value_2018.pdf). Access from 21.05.2021. (In Russ.)], [http://www.fa.ru/org/div/cos/press/Documents/58\\_Life\\_Value\\_2018.pdf](http://www.fa.ru/org/div/cos/press/Documents/58_Life_Value_2018.pdf). Доступ от 21.05.2021г. [The “cost” of human life in Russia, taking into account moral damage at the beginning of 2018, rose to 46.9 million rubles ].



# Информационный сервис «База данных клинических исследований» в рациональном назначении антиагрегантов

Елисеева Е. В.<sup>1</sup>, Манеева Е. С.<sup>1</sup>, Тыртышникова А. В.<sup>1</sup>, Ли О. Н.<sup>1</sup>, Грибова В. В.<sup>2</sup>, Окунь Д. Б.<sup>2</sup>

<sup>1</sup> ФГБОУ ВО «Тихоокеанский государственный медицинский университет», Владивосток, Российская Федерация

<sup>2</sup> ФГБУН «Институт автоматики и процессов управления Дальневосточного отделения РАН»,  
Владивосток, Российская Федерация

## Аннотация

**Актуальность** первичной и вторичной профилактики сердечно-сосудистых катастроф, связанных с атеротромботическими осложнениями, в последние десятилетия возросла и обусловлена неуклонным ростом болезней системы кровообращения. В связи с этим особый интерес представляют как давно известные лекарственные препараты (ЛП) с антиагрегантными свойствами, так и инновационные средства.

**Цель.** Провести информационный поиск и наполнение сервиса «База данных клинических исследований лекарственных средств» для антиагрегантов с высокими уровнями доказанной эффективности и управляемой безопасностью.

**Материалы и методы.** Поиск и анализ результатов рандомизированных клинических исследований (РКИ) и метаанализа проводился в международных базах медицинских публикаций с последующим внесением в «Базу данных клинических исследований лекарственных средств».

**Результаты.** Антиагреганты обладают положительным действием на «твёрдые» конечные точки РКИ в виде статистически достоверного снижения числа сердечно-сосудистых осложнений и смертности.

**Выводы.** Информационный сервис «База данных клинических исследований лекарственных средств» и доказательная информация об антиагрегантах могут применяться профессионалами здравоохранения для рационального назначения ЛП в клинической практике.

**Ключевые слова:** антиагреганты; информационный сервис База данных клинических исследований лекарственных средств; рандомизированные клинические исследования; метаанализ; рациональное использование лекарственных средств

**Для цитирования:** Елисеева Е. В., Манеева Е. С., Тыртышникова А. В., Ли О. Н., Грибова В. В., Окунь Д. Б. Информационный сервис «База данных клинических исследований» в рациональном назначении антиагрегантов. *Качественная клиническая практика*. 2025;(4):19–37. <https://doi.org/10.37489/2588-0519-GCP-0002>. EDN: DIPQVF.

**Поступила:** 23.10.2025. **В доработанном виде:** 23.11.2025. **Принята к печати:** 10.12.2025. **Опубликована:** 25.12.2025

## Information service “Clinical Research Database” in the rational prescription of antiplatelet agents

Ekaterina V. Eliseeva<sup>1</sup>, Elena S. Maneeva<sup>1</sup>, Anna V. Tyrtysnikova<sup>1</sup>, Olga N. Li<sup>1</sup>, Valeria V. Gribova<sup>2</sup>, Dmitry B. Okun<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Pacific State Medical University, Vladivostok, Russian Federation

<sup>2</sup> Institute of Automation and Control Processes Far Eastern Branch of Russian Academy of Sciences, Vladivostok, Russian Federation

## Abstract

**Relevance.** The relevance of primary and secondary prevention of cardiovascular disasters associated with atherosclerotic complications has increased in recent decades and is due to the steady increase in diseases of the circulatory system. In this regard, both long-known medicinal products with antiplatelet properties and innovative products are of particular interest.

**Objective.** Conduct an information search and fill the “Clinical Research Database” service for antiplatelet agents with high levels of proven efficacy and manageable safety.

**Materials and methods.** Search and analysis of the results of randomized clinical trials and meta-analysis were conducted in the international databases of medical publications with subsequent submission of the results to the “Clinical Research Database” for antiplatelet agents.

**Results.** Antiplatelet agents have a positive effect on “hard” endpoints of randomized clinical trials in the form of a statistically significant decrease in the number of cardiovascular complications and mortality.

**Conclusions.** The information service “Clinical Research Database” and evidence-based information about antiplatelet agents can be used by healthcare professionals for the rational prescription of medicines in clinical practice.

**Keywords:** antiplatelet agents; Information service Clinical Research Database; randomized clinical trials; meta-analysis; rational use of medicines

**For citation:** Eliseeva EV, Maneeva ES, Tyrtyshnikova AV, Li ON, Gribova VV, Okun DB. Information service “Clinical Research Database” in the rational prescription of antiplatelet agents. *Kachestvennaya klinicheskaya praktika = Good Clinical Practice*. 2025;(4):19–37. (In Russ.). <https://doi.org/10.37489/2588-0519-GCP-0002>. EDN: DIPQVF.

**Received:** 23.10.2025. **Revision received:** 23.11.2025. **Accepted:** 10.12.2025. **Published:** 25.12.2025.

## Введение / Introduction

Современные достижения фармакотерапии в кардиологии, кардиохирургии и смежных специальностях, а также создание высокоэффективных ЛП открывают новые перспективы в лечении многих заболеваний, связанных с патологией гемостаза [1].

Актуальность первичной и вторичной профилактики сердечно-сосудистых катастроф, связанных с атеротромботическими осложнениями, в последние десятилетия возросла и обусловлена неуклонным ростом болезней системы кровообращения. В связи с этим особый интерес представляют как давно известные ЛП с антиагрегантными свойствами, так и инновационные средства. [1–5].

Действие ацетилсалциловой кислоты (АСК) на тромбоциты было впервые описано в 1954 г. профессором Женевского Университета *Boinputeaux H.* В 1967 г. американский гематолог *Quick A.* обнаружил, что АСК увеличивает время кровотечения [2, 3].

В 1971 г. британским фармакологом *Vane J с соавт.* опубликована работа, удостоенная Нобелевской премии, в которой описано дозозависимое действие АСК на синтез простагландинов [2, 3].

За этими открытиями последовали многочисленные мировые научные исследования, в которых идентифицирована и выделена фармакологическая цель действия АСК, — фермент циклооксигеназа (ЦОГ), открыт антитромбоцитарный эффект препарата, связанный с необратимым ингибиованием циклооксигеназы-1 (ЦОГ-1) тромбоцитов, следствием которого является уменьшение образования тромбоксана A2 (TxA2), — одного из основных индукторов агрегации, а также мощного вазоконстриктора, высвобождающегося из тромбоцитов при их активации [2, 3].

В настоящее время антитромботические средства играют важнейшую роль в рациональной фармакотерапии пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС) для снижения риска острых ишемических событий и повторных атеротромботических осложнений [1–5].

Современные антиагреганты различаются по механизму действия: ингибиторы ЦОГ-1 — АСК; блокаторы пуриновых P2Y12 рецепторов к аденоzinидофосфату (АДФ): первого поколения — тиклопидин, второго — клопидогрел и кангрелор, третьего — прасугрел, тикагрелор; блокаторы гликопротеиновых GPIIb/IIIa рецепторов — абциксимаб, эптифибатид, тирофибан [1–5].

К основным показаниям для применения антиагрегантов относятся: профилактика атеротромботических и тромбоэмболических осложнений при различных сердечно-сосудистых заболеваниях (ССЗ) — нестабильной и стабильной стенокардии; предупреждение повторного инфаркта миокарда (ИМ), повторной транзиторной ишемической атаки (ТИА) и повторного ишемического инсульта (ИИ) у пациентов, ранее перенёсших нарушение мозгового кровообращения, при фибрилляции предсердий (мерцательной аритмии), а также профилактика тромботических осложнений после операций и инвазивных вмешательств на сердце и сосудах [6–10].

По результатам многочисленных РКИ, антиагреганты являются препаратами с высокой эффективностью и занимают лидирующие позиции по благоприятному влиянию на «твёрдые» конечные точки — снижению числа фатальных осложнений и смерти по причине сердечно-сосудистых событий. Безопасность данных ЛП в большинстве случаев — управляема при соблюдении инструкции по медицинскому применению. В свете этого актуальным является предоставление профессионалам здравоохранения доказательной информации о РКИ и результатах метаанализа, собранной в одном электронном ресурсе, — «Базе данных клинических исследований лекарственных средств», с целью рационального назначения антиагрегантов [9–11].

## Цель / Goal

Провести информационное наполнение сервиса «База данных клинических исследований лекарственных средств» для ЛП с антиагрегантным действием для предоставления профессионалам здра-

воохранения доказательной информации о РКИ и результатах метаанализа с целью рационального назначения антиагрегантов.

### Задачи / Objectives

- Провести поиск и анализ современной доказательной информации о ЛП из группы антиагрегантов — АСК, клоцидогрела, тикагрелора в виде РКИ, результатов метаанализа.
- Внести полученные результаты поиска в информационный сервис «База данных клинических исследований лекарственных средств».
- Разработать рекомендации по рациональному назначению антиагрегантов.

### Материалы и методы / Materials and methods

Информационный сервис «База данных клинических исследований лекарственных средств», созданный на облачной платформе IACPaaS (Intelligent Applications, Control and Platform as a Service), — для разработки, управления и удалённого использования интеллектуальных облачных сервисов Института автоматики и процессов управления Дальневосточного отделения Российской академии наук (ДВО РАН). База является прикладным ресурсом и построена на основе онтологии с формализацией в области медицинских знаний для получения информации в режиме реального времени о результатах РКИ, сборниках систематических обзоров и метаанализа. Информационный сервис «База данных клинических исследований лекарственных средств» характеризуется доступным интерфейсом с интуитивно понятным редактором онтологий и представлен следующими разделами-вершинами:

- «Международное непатентованное наименование лекарственного препарата» (МНН ЛП) или «Фиксированная комбинация МНН»;
- «Номер протокола клинического исследования или номер публикации»;
- «Область применения»;
- «Нозология»;
- «Разделы медицины».
- «Клиническое исследование»:
  - «Данные об эффективности»;
  - «Цель»;
  - «Количество пациентов»;
  - «Ссылки на протокол исследования»;
  - «Лекарственная форма, дозировка, правила приёма».
- «Схема применения»:
  - МНН ЛП.

- **Категория ЛП в исследовании:**
  - лекарственная форма;
  - дозировка;
  - правила приёма;
  - схема назначения.
- «Описание схемы применения»;
- «Критерии проведения РКИ»:
  - критерии соответствия;
  - критерии включения;
  - критерии исключения.
- «Описание наблюдаемых эффектов»:
  - клинически значимый эффект.
- «Сборник системных обзоров и результатов метаанализа» [11].

Поиск информации о РКИ и результатах метаанализа для включения в информационный сервис «База данных клинических исследований лекарственных средств» осуществлялся в базах медицинских публикаций: National Library of Medicine (PubMed) (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>), Elsevier (<https://www.elsevier.com/>), Cochrane (<https://www.cochrane.org/>) [11–14].

При поиске, анализе и внесении информации в «Базу данных клинических исследований лекарственных средств» использовались официальные сайты Министерства здравоохранения Российской Федерации: Государственный реестр лекарственных средств — <https://grls.minzdrav.gov.ru/> и Рубрикатор клинических рекомендаций — <https://cr.minzdrav.gov.ru/> [11, 15, 16].

Информация об антиагрегантах систематизировалась с учётом современных представлений о фармакодинамике и особенностях применения ЛП, результатов РКИ и метаанализа.

### Результаты / Results

#### Ацетилсалициловая кислота

АСК обладает антиагрегантным действием, в основе которого лежит необратимое ингибиование ЦОГ-1, в результате чего блокируется синтез ТхА2 и подавляется агрегация тромбоцитов. Считается, что антиагрегантный эффект наиболее выражен в тромбоцитах в связи с тем, что они не способны повторно синтезировать ЦОГ. Она восполняется только в процессе образования новых тромбоцитов (продолжительность «жизни» тромбоцитов изменяется 7–10 днями). ЦОГ тромбоцитов более чувствительна, чем аналогичный фермент сосудистой стенки. Поэтому синтез тромбоксана подавляется в большей степени, чем простациклина. Это разли-

чие эффекта особенно чётко проявляется при использовании препарата в небольших дозах. В результате преобладает антиагрегантный эффект, который может сохраняться несколько дней, что объясняется необратимостью ингибирующего действия АСК на ЦОГ тромбоцитов. ЦОГ стенки сосудов восстанавливает свою активность в течение нескольких часов. Поэтому длительность снижения содержания тромбоксана больше, чем простациклина [1, 6].

При анализе результатов исследований АСК за основу нами взят документ «Актуальные вопросы применения ацетилсалициловой кислоты с целью первичной профилактики сердечно-сосудистых заболеваний в свете новых научных данных и обновлённых клинических рекомендаций» Резолюции Совета экспертов, представленного научными сообществами, — Российским обществом профилактики неинфекционных заболеваний, Российским научным медицинским обществом терапевтов, Российским антитромботическим форумом, Национальной ассоциацией по тромбозу и гемостазу [17].

С целью обобщения данных, касающихся применения АСК для первичной профилактики ССЗ, проведено несколько метаанализов РКИ. *Gelbenegger G, et al.* на основании анализа 33 РКИ с участием 164 225 пациентов, включая завершённые на тот момент ARRIVE, ASCEND и ASPREE, продемонстрировали статистически значимое общее снижение риска MACE (Major adverse cardiovascular events — большие неблагоприятные сердечно-сосудистые события) на 9% (Relative Risk — относительный риск (RR) 0,91; 95% ДИ — доверительный интервал: 0,86–0,95), ИМ — на 14% (RR 0,86; 95% ДИ: 0,77–0,95), а также ИИ — на 10% (RR 0,9; 95% ДИ: 0,82–0,99) на фоне приёма АСК по сравнению с плацебо. Исследователи выделили три группы пациентов, у которых приём АСК в низких дозах для первичной профилактики приводит к наиболее выраженному снижению риска MACE, — некурящие пациенты (RR 0,9; 95% ДИ: 0,82–0,99), пациенты мужского пола (RR 0,89; 95% ДИ: 0,83–0,95), а также пациенты, принимающие статины (RR 0,88; 95% ДИ: 0,8–0,96) [17, 18].

Недавние метаанализы позволили выявить повышенеие пользы от профилактического назначения АСК у лиц <65 лет, пациентов с сахарным диабетом (СД), а также у пациентов с избыточной массой тела (с индексом массы тела  $\geq 25 \text{ кг}/\text{м}^2$ ). *Seidi S, et al.* отметили, что приём АСК в низких дозах сопровождается снижением абсолютного риска MACE у пациентов с СД на 1,06% в течение периода наблюдения продолжительностью 5 лет, что соответствует числу больных, которых необходимо лечить (англ. *Number*

*Needed to Treat; NNT*), равному 95 (95% ДИ: 61–208). В ходе анализа риска отдельных сердечно-сосудистых событий установили, что для ИМ NNT составляет 44 (95% ДИ: 28–189) в когорте пациентов, принимавших АСК в низких дозах менее 5 лет, для инсульта — 42 (95% ДИ 27–172) в случае приёма АСК более 5 лет [17, 19].

*Abdelaziz HK, et al.* в метаанализе результатов 15 РКИ с участием 165 502 пациентов продемонстрировали, что профилактический приём АСК в низких дозах сопровождался снижением риска нефатального ИМ (RR 0,82; 95% ДИ: 0,72–0,94), ИИ (RR 0,87; 95% ДИ: 0,71–0,89) или ТИА (RR 0,79; 95% ДИ: 0,71–0,89). Приём АСК был сопряжён с повышением риска больших кровотечений (RR 1,5; 95% ДИ: 1,33–1,69), внутричерепных кровоизлияний (RR 1,32; 95% ДИ: 1,12–1,55) и желудочно-кишечных кровотечений (RR 1,52; 95% ДИ: 1,34–1,73) при отсутствии статистически значимого повышения частоты фатальных кровотечений (RR 1,09; 95% ДИ: 0,79–1,55) по сравнению с результатами в контрольной когорте пациентов, не получавших АСК. Авторы рассчитали NNT и число пациентов, которым вмешательство способно навредить (англ. *Number Needed to Harm; NNH*) для основных конечных точек, и пришли к выводу о достаточно сбалансированном соотношении «польза/риск» по результатам сопоставления данных показателей в общей популяции пациентов, принявших участие в исследованиях [17, 20].

Терапевтический потенциал АСК как средства первичной профилактики ССЗ подтвердили также при её использовании в составе фиксированных комбинаций (полипилл) с другими сердечно-сосудистыми препаратами. По результатам метаанализа трёх РКИ: TIPS-3 (The International Polycap Study-3), HOPE-3 (Heart Outcomes Prevention Evaluation-3) и PolyIran (Fixed-dose Combination Therapy (PolyPill) in Primary and Secondary Prevention of Cardiovascular Disease in Middle-aged and Elderly Iranians), авторы сделали вывод, что добавление АСК в состав фиксированной комбинации, содержащей минимум два антигипертензивных препарата и статин, у пациентов без сопутствующих ССЗ (10-летний риск 17,7%) приводит к снижению риска комбинированной конечной точки (смерть от сердечно-сосудистых причин, ИМ, инсульт, проведение реваскуляризации) на 47% по сравнению с когортой пациентов, получавших плацебо (RR 0,53; 95% ДИ: 0,41–0,67). При этом снижение риска по отдельным компонентам комбинированной конечной точки было ещё более выраженным, составляя для ИМ 53% (RR 0,47; 95% ДИ: 0,32–0,69) и для инсульта 51% (RR 0,49; 95% ДИ: 0,32–

0,73). Следует отметить, что применение полипилла без АСК в составе также приводило к снижению риска как комбинированной конечной точки (RR 0,68; 95% ДИ: 0,57–0,81), так и отдельных компонентов — ИМ (RR 0,59; 95% ДИ: 0,39–0,88), инсульта (RR 0,62; 95% ДИ: 0,44–0,86), но в меньшей степени [17, 21].

### Клопидогрел

Клопидогрел представляет собой пролекарство, один из активных метаболитов которого является ингибитором агрегации тромбоцитов. Для образования активного метаболита, который подавляет агрегацию тромбоцитов, клопидогрел должен метаболизироваться с помощью изоферментов системы цитохрома P450 (CYP450). Активный метаболит клопидогрела селективно ингибирует связывание АДФ с P2Y12 рецептором тромбоцитов и последующую АДФ-опосредованную активацию комплекса GPIb/IIIa, приводя к подавлению агрегации тромбоцитов. Благодаря необратимому связыванию, тромбоциты остаются невосприимчивыми к стимуляции АДФ в течение всего оставшегося срока своей жизни (приблизительно 7–10 дней), а восстановление нормальной функции тромбоцитов происходит со скоростью, соответствующей скорости обновления тромбоцитов. Агрегация тромбоцитов, вызванная агонистами, отличными от АДФ, также ингибируется за счёт блокады усиленной активации тромбоцитов высвобождаемым АДФ. Так как образование активного метаболита происходит при помощи изоферментов системы цитохрома P450, некоторые из которых могут отличаться полиморфизмом или ингибирамись другими препаратами, не у всех пациентов возможно адекватное ингибирование агрегации тромбоцитов. При ежедневном приёме клопидогрела в дозировке 75 мг 1 раз в сутки с первого же дня приёма отмечается значительное подавление АДФ-индуцируемой агрегации тромбоцитов, которое постепенно увеличивается и затем, в интервале между 3-м и 7-м днём приёма, выходит на постоянный уровень (при достижении равновесного состояния). В равновесном состоянии агрегация тромбоцитов подавляется в среднем на 40–60%. После прекращения приёма клопидогрела агрегация тромбоцитов и время кровотечения постепенно возвращаются к исходному уровню, в среднем, в течение 5 дней [7].

### Клиническая эффективность и безопасность клопидогрела, установленные в РКИ

Безопасность и эффективность клопидогрела, а также его сочетание с АСК оценивались в 7 двойных слепых исследованиях с участием более 100 000 пациентов: исследование CAPRIE, сравнение

клопидогрела с АСК, а также исследования CURE, CLARITY, COMMIT, CHANCE, POINT и ACTIVE-A, в которых сравнивали клопидогрел с плацебо. Оба ЛП, назначались в комбинации с АСК и другой стандартной терапией [22–28].

*Недавно перенесённый ИМ, недавно перенесённый инсульт и диагностированное заболевание периферических артерий (ЗПА)*

В исследование CAPRIE были включены 19 185 пациентов с атеротромбозом, который проявился в виде недавно перенесённого ИМ (<35 дней), недавно перенесённого ИИ (от 7 дней до 6 месяцев) или установленного ЗПА. Пациенты были рандомизированы по группам, получавшим клопидогрел в суточной дозе 75 мг, или АСК в суточной дозе 325 мг, и оставались под наблюдением в течение от 1 года до 3 лет. В подгруппе пациентов, перенёсших ИМ, большинство пациентов получали АСК в течение первых нескольких дней после острого ИМ. Клопидогрел значительно снижал частоту новых ишемических событий (комбинированная конечная точка — ИМ, ИИ и сосудистая смерть) по сравнению с АСК. Анализ общей смертности как вторичной конечной точки не выявил значимого различия между клопидогрелом (5,8%) и АСК (6,0%). При анализе подгрупп с применением качественной оценки состояния (ИМ, ИИ и ЗПА) наибольший эффект терапии наблюдался у пациентов, включённых в исследование в связи с ЗПА (особенно тех, у кого в анамнезе был ИМ), и более слабый эффект (незначительно отличающийся от АСК) у пациентов, перенёсших инсульт. У пациентов, включённых в исследование только на основании недавно перенесённого ИМ, результат в группе клопидогрела был численно хуже, но статистически не отличался от АСК. Кроме того, анализ подгрупп по возрасту позволяет предположить, что благоприятный эффект клопидогрела у пациентов старше 75 лет был менее выражен, чем у пациентов в возрасте ≤75 лет [22].

### Острый коронарный синдром (ОКС)

В исследование CURE было включено 12 562 пациента, перенёсших ОКС без подъёма сегмента ST (нестабильная стенокардия или ИМ без зубца Q), у которых в течение последних 24 часов появилась боль в области грудной клетки или симптомы, указывающие на ишемию. Для включения в исследование требовалось, чтобы у пациентов были либо изменения ЭКГ, указывающие на новые ишемические явления, либо повышенный уровень кардиоферментов, либо уровень тропонина I или T, по крайней мере, в 2 раза превышающий верхний предел нормы. Пациенты

были рандомизированы в группы лечения клопидогрелом (нагрузочная доза 300 мг, затем 75 мг/сутки,  $n=6259$ ) или плацебо ( $n=6303$ ), которые принимали в комбинации с АСК (75–325 мг 1 раз в сутки) и другими стандартными препаратами. Пациенты получали лечение в течение периода длительностью до одного года [23].

В исследовании CURE 823 пациента (6,6%) получали сопутствующую терапию антагонистами рецепторов GPIb/IIIa. Гепарин вводили более чем 90% пациентов. Сопутствующая терапия гепарином не оказывала значимого влияния на относительную частоту развития кровотечений при приёме клопидогрела и плацебо. Количество пациентов, у которых была первичная конечная точка (смерть от ССЗ, ИМ или инсульт), составило 582 (9,3%) в группе, получавшей клопидогрел, и 719 (11,4%) — в группе, получавшей плацебо, а относительный риск был снижен на 20% у группы, получавшей клопидогрел (снижение относительного риска на 17% при консервативном лечении пациентов, на 29% — при выполнении чрескожной транслюминальной коронарной ангиопластики (ЧТКА) со стентом или без него, и на 10% — при выполнении аортокоронарного шунтирования (АКШ)). После 3 месяцев лечения преимущество, наблюдавшееся в группе клопидогрел+АСК, больше не увеличивалось, в то время как риск кровотечения сохранялся. Количество пациентов с комбинированной первичной конечной точкой (смерть от ССЗ, ИМ, инсультом или рефрактерной ишемией) составило 1 035 человек (16,5%) в группе, получавшей клопидогрел, и 1 187 (18,8%) — в группе, получавшей плацебо. Влияния на частоту повторных госпитализаций по поводу нестабильной стенокардии не наблюдалось. Положительные эффекты, наблюдаемые при применении клопидогрела, не изменялись при кратковременном или длительном применении других сердечно-сосудистых препаратов (таких как гепарин/низкомолекулярный гепарин, антагонисты GPIb/IIIa, гиполипидемические препараты, бета-блокаторы и ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (АПФ)). Эффективность клопидогрела не зависела от дозы АСК (75–325 мг 1 раз в сутки) [23].

У пациентов с острым инфарктом миокарда с подъёмом сегмента ST безопасность и эффективность клопидогрела оценивалась в двух рандомизированных плацебо-контролируемых двойных слепых исследованиях CLARITY и COMMIT. В исследовании CLARITY участвовал 3 491 пациент, которые, поступили в стационар в течение 12 часов после развития ИМ с подъёмом сегмента ST и которым была показана тромболитическая терапия. Пациен-

ты получали клопидогрел (нагрузочная доза 300 мг, затем 75 мг/сутки,  $n=1752$ ) или плацебо ( $n=1739$ ), оба в комбинации с АСК (от 150 до 325 мг в качестве нагрузочной дозы, затем от 75 до 162 мг/сутки), фибринолитический препарат и, при необходимости, — гепарин. Пациентов наблюдали в течение 30 дней. Первичной конечной точкой являлось наличие окклюзии в инфаркт-связанной коронарной артерии на ангиограмме перед выпиской, смерть или повторный ИМ до проведения коронарной ангиографии. Для пациентов, которым не проводилась ангиография, первичной конечной точкой была смерть или рецидив ИМ ко дню 8 или к выписке из больницы. 15,0% пациентов в группе клопидогрела и 21,7% — в группе плацебо достигли первичной конечной точки, что представляет собой абсолютное снижение на 6,7% и разницу снижения в 36% в пользу клопидогрела. Это в основном обусловлено уменьшением окклюзии в инфаркт-зависимых коронарных артериях. Данное преимущество оставалось постоянным во всех предварительно определённых по возрасту и полу, локализации инфаркта и типу используемого фибринолитика или гепарина подгруппах пациентов [24, 25].

Исследование COMMIT с факторным дизайном  $2\times 2$  включало 45 852 пациента, поступивших в течение 24 часов с момента появления симптомов подозреваемого ИМ, что подтверждалось отклонениями на ЭКГ (подъёмом сегмента ST, снижением сегмента ST или блокадой левой ножки пучка Гиса). Пациенты получали клопидогрел (75 мг/сутки,  $n=22961$ ) или плацебо ( $n=22891$ ) в комбинации с АСК (162 мг/сутки) в течение 28 дней или до выписки из больницы. Комбинированными первичными конечными точками были смерть по любой причине и развитие повторного инфаркта, инсульта или смерть. Популяция включала 27,8% женщин, 58,4% пациентов в возрасте 60 лет и старше (26%  $\geq 70$  лет), и 54,5% пациентов, получавших фибринолитики. Клопидогрел значительно снижал относительный риск смерти по любой причине на 7% и относительный риск комбинации повторного инфаркта, инсульта или смерти на 9%, что составляло абсолютное снижение на 0,5 и 0,9% соответственно, это преимущество оставалось постоянным для групп пациентов разного возраста, пола, принимающих или не принимающих фибринолитики, и наблюдалась уже через 24 часа [25].

*Исследование CHANCE (применение клопидогрела у пациентов с высоким риском развития острых нарушений мозгового кровообращения без инвалидизации)*

В этом рандомизированном двойном слепом мультицентровом плацебо-контролируемом кли-

ническом исследовании приняли участие 5 170 пациентов из Китая с острой ТИА (оценка ABCD $2\geq 4$ ) или острым малым инсультом (NIHSS $\leq 3$ ). Пациенты в обеих группах в 1-й день получили дозу АСК в открытом режиме (величина дозы варьировалась в диапазоне от 75 до 300 мг, дозу устанавливал лечащий врач). Пациенты, рандомизированные в группу применения клопидогрела и АСК, получили нагрузочную дозу 300 мг в 1-й день, после чего получали клопидогрел в дозе 75 мг 1 раз в сутки в период со 2-го дня по 90-й день включительно и АСК в дозе 75 мг 1 раз в сутки в период со 2-го дня по 21-й день включительно. Пациенты, рандомизированные в группу применения АСК, получали плацебо-версию клопидогрела в период с 1-го дня по 90-й день включительно и АСК в дозе 75 мг 1 раз в сутки в период со 2-го дня по 90-й день включительно [26].

Первичной конечной точкой эффективности являлся новый случай инсульта (ишемического или геморрагического) в первые 90 дней после острого малого ИИ или ТИА высокого риска. Такие случаи были зарегистрированы у 212 пациентов (8,2%) в группе применения клопидогрела и АСК по сравнению с 303 пациентами (11,7%) в группе применения АСК. Случаи ИИ наблюдались у 204 пациентов (7,9%) в группе применения клопидогрела и АСК по сравнению с 295 пациентами (11,4%) в группе применения АСК. Геморрагический инсульт случился у 8 пациентов в каждой из двух групп исследования (0,3% в каждой группе). Среднетяжёлое или тяжёлое кровоизлияние наблюдалось у 7 пациентов (0,3%) в группе применения клопидогрела и АСК, и у 8 пациентов (0,3%) — в группе применения АСК. Частота развития кровотечений составила 2,3% в группе применения клопидогрела и АСК по сравнению с 1,6% в группе применения АСК [26].

#### *Исследование POINT (тромбоцит-ориентированное ингибирование у пациентов с новыми случаями ТИА или малого ИИ)*

В этом рандомизированном двойном слепом мультицентровом плацебо-контролируемом клиническом исследовании приняли участие 4 881 пациентов из разных стран с острой ТИА (оценка ABCD $2\geq 4$ ) или острым малым инсультом (NIHSS $\leq 3$ ). Все пациенты в обеих группах получали дозу АСК в открытом режиме в период с 1-го дня по 90-й день (величина дозы варьировала в диапазоне от 50 до 325 мг, дозу устанавливал лечащий врач). Пациенты, рандомизированные в группу применения клопидогрела, получили нагрузочную дозу клопидогрела 600 мг в 1-й день, после чего получали клопидогрел в дозе 75 мг

1 раз в сутки в период со 2-го дня по 90-й день включительно. Пациенты, рандомизированные в группу применения плацебо, получали плацебо-версию клопидогрела в период с 1-го дня по 90-й день включительно. Первичной конечной точкой эффективности являлась комбинация массивных ишемических осложнений (ИИ, ИМ или летальный исход в результате ишемического сосудистого осложнения) к 90-му дню. Такие случаи были зарегистрированы у 121 пациента (5,0%) в группе применения клопидогрела и АСК по сравнению с 160 пациентами (6,5%) в группе применения только АСК. ИИ, являющийся вторичной конечной точкой, наблюдался у 112 пациентов (4,6%), получавших клопидогрел и АСК, по сравнению со 155 пациентами, получавшими АСК (6,3%). Большое кровотечение, являющееся первичной конечной точкой оценки безопасности, случилось у 23 из 2 432 пациентов (0,9%), получавших клопидогрел и АСК, и у 10 из 2 449 пациентов, получавших АСК (0,4%). Незначительное кровоизлияние случилось у 40 пациентов (1,6%), получавших клопидогрел и АСК, и у 13 пациентов, получавших АСК (0,5%) [27].

#### *Анализ периода действия препаратов в рамках исследований CHANCE и POINT*

Не было преимущества в том, чтобы продолжать двойную антитромбоцитарную терапию (ДАТ) более 21 дня. Клиническая польза от продолжения ДАТ более 3 недель продемонстрирована не была. Целью исследования распределения массивных ишемических осложнений и случаев массивного кровоизлияния по группам лечения в периоде действия препаратов был анализ влияния краткосрочного периода действия ДАТ [26, 27].

#### *Фибрилляция предсердий (ФП)*

В ходе клинического исследования ACTIVE-A показано, что у пациентов с ФП, которые имели, как минимум один фактор риска развития сосудистых осложнений, но были неспособны принимать непрямые антикоагулянты, клопидогрел в сочетании с АСК (по сравнению с приёмом только одной АСК) уменьшал частоту, вместе взятых, инсульта, ИМ, системной тромбоэмболии вне центральной нервной системы (ЦНС) или сосудистой смерти, в большей степени за счёт уменьшения риска развития инсульта.

Эффективность приёма клопидогрела в сочетании с АСК выявлялась рано и сохранялась до 5 лет. Уменьшение риска крупных сосудистых осложнений в группе пациентов, принимавших клопидогрел в сочетании с АСК, наблюдалось в основном за счёт

большего уменьшения частоты инсультов. Риск развития инсульта любой тяжести при приёме клопидогрела в сочетании с АСК снижался, а также наблюдалась тенденция к снижению частоты развития ИМ в группе, получавшей лечение клопидогрелом в сочетании с АСК, но не наблюдалось различий в частоте тромбоэмболий вне ЦНС или сосудистой смерти.

Кроме этого, приём клопидогрела в сочетании с АСК уменьшал общее количество дней госпитализации по сердечно-сосудистым причинам [28].

Досье, содержащее актуальную информацию о РКИ клопидогрела, внесённую в сервис «База данных клинических исследований лекарственных средств», представлено в таблице 1.

**Досье рандомизированных клинических исследований лекарственного препарата клопидогрел**

Table 1

**Dossier of randomized clinical trials of the drug clopidogrel**

Название раздела	Содержание раздела
МНН	Клопидогрел
Раздел медицины	Кардиология
Показания	— вторичная профилактика атеротромботических осложнений — профилактика атеротромботических и тромбоэмболических осложнений у взрослых пациентов с ФП (мерцательной аритмией)
РКИ	CAPRIE [22]
Номер протокола РКИ / цифровой идентификатор публикации результатов исследования	CAPRIE trial (DOI: 10.1016/s0140-6736 (96) 09457-3)
Цель исследования	Сравнить эффективность и безопасность применения клопидогрела и АСК после недавно перенесённых ИИ, ИМ и при атеросклеротическом поражении периферических артерий
Количество пациентов	19 185 человек
Данные об эффективности согласно критериям (%)	Критерий эффективности («твёрдая» конечная точка): снижение случаев ИИ — 0,9% (в группе клопидогрела абсолютный риск ИИ на 0,9% ниже по сравнению с группой АСК). Критерий эффективности («твёрдая» конечная точка): снижение случаев ИМ — 0,9% (в группе клопидогрела абсолютный риск ИМ на 0,9% ниже по сравнению с группой АСК). Критерий эффективности («твёрдая» конечная точка): снижение смертности от сердечно-сосудистых событий — 0,9% (в группе клопидогрела случаи смерти от сердечно-сосудистых событий происходили на 0,9% реже по сравнению с группой АСК)
Дозировка	Клопидогрел: 75 мг в сутки (таблетки)
Правило приёма	Внутрь
Схема применения	<u>схема 1 (9599 пациентов):</u> клопидогрел — 75 мг в сутки (внутрь). <u>схема 2 (9586 пациентов):</u> АСК — 325 мг в сутки (внутрь, после еды)
Описание схемы применения	Пациентам, получавшим фармакотерапию по схеме 1, назначен ежедневный приём клопидогрела внутрь, в дозе 75 мг в сутки, в течение 1,91 года. Пациентам, получавшим фармакотерапию по схеме 2, назначен ежедневный приём АСК в дозе 325 мг внутрь, после еды, в течение 1,91 года
Критерии проведения РКИ	<u>Критерии включения:</u> средний возраст пациентов-участников РКИ — 63 года; пол — мужской (72,0% пациентов); пациенты, перенёсшие ИИ в предшествующие 6 месяцев; пациенты, перенёсшие ИМ в предшествующие 35 дней; пациенты, имеющие атеросклеротическое поражение периферических артерий.

Название раздела	Содержание раздела
Критерии проведения РКИ	<p><u>Критерии исключения:</u></p> <p>возраст участников РКИ менее 21 года; тяжёлая церебральная симптоматика; проведённая после инсульта эндартерэктомия сонных артерий; инфаркт после эндартерэктомии сонных артерий; ожидаемая продолжительность жизни менее 3 лет; артериальная гипертония, резистентная к лечению; противопоказания к применению изучаемых препаратов — клопидогрелу и АСК; возможная беременность</p>
РКИ	CURE [23]
Номер протокола РКИ / цифровой идентификатор публикации результатов исследования	CURE (DOI:10.1053/euhj. 2000.2474)
Цель исследования	<p><u>Основная цель:</u> доказать преимущества клопидогрела по сравнению с АСК в профилактике ишемических осложнений у пациентов с ОКС без подъёма сегмента ST.</p> <p><u>Вторичная цель:</u> оценить безопасность клопидогрела</p>
Количество пациентов	12 562 человек
Данные об эффективности согласно критериям (%)	<p><u>Критерий эффективности:</u> относительное снижение суммарной частоты комбинированной «твёрдой» конечной точки (смерть от сердечно-сосудистых событий/ИМ/ИИ) — в среднем на 20,0%.</p> <p><u>Лекарственная безопасность.</u> В группе пациентов, получающих клопидогрел + АСК, достоверно чаще развивались крупные кровотечения (3,7%) по сравнению с группой плацебо + АСК (2,7%); <math>p=0,001</math>.</p> <p>По количеству жизнеугрожающих кровотечений группы существенно не различались (2,1 и 1,8% соответственно; <math>p=0,13</math>)</p>
Лекарственная форма	Таблетки
Дозировка	Клопидогрел: 300 мг в сутки — нагрузочная доза (первый приём), затем — 75 мг в сутки
Правило приёма	Внутрь
Схема применения	<p><u>схема 1 (6259 пациентов):</u> клопидогрел — 300 мг (первый приём), затем — 75 мг + АСК в дозе 75–325 мг в сутки, внутрь, в течение 3–12 месяцев;</p> <p><u>схема 2 (6303 пациентов):</u> плацебо + АСК в дозе 75–325 мг в сутки, внутрь, в течение 3–12 месяцев</p>
Описание схемы применения	<p>Пациентам, получавшим фармакотерапию по схеме 1, назначался клопидогрел (первая доза — 300 мг, в дальнейшем доза составляла 75 мг в сутки) в сочетании с АСК.</p> <p>Пациенты, получавшие фармакотерапию по схеме 2, принимали плацебо в сочетании с АСК в дозе 75–325 мг в сутки</p>
Критерии проведения РКИ	<p><u>Критерии включения:</u></p> <p>ОКС без подъёма сегмента ST; симптомы боли в грудной клетке на протяжении ближайших 24 часов; повышение тропонинового теста более чем в 2 раза от нормы.</p> <p><u>Критерии исключения:</u></p> <p>противопоказания к антитромботической терапии; противопоказания к проведению терапии антиагрегантами; высокий риск кровотечений; тяжёлая сердечная недостаточность; необходимость в длительной терапии антикоагулянтами; необходимость проведения стентирования коронарных артерий; необходимость проведения баллонной ангиопластики</p>

Название раздела	Содержание раздела
РКИ	CLARITY [24]
Номер протокола РКИ / цифровой идентификатор публикации результатов исследования	CLARITY (DOI: 10.1517/14656566.6.10.1761)
Цель исследования	Провести исследование эффективности добавления клопидогрела к тромболитическим препаратам и АСК при ИМ с подъёмом сегмента ST
Количество пациентов	3 491 человек
Данные об эффективности согласно критериям (%)	<u>Критерий эффективности</u> («твёрдая» конечная точка): снижение риска развития смерти от сердечно-сосудистых причин — 20,0%. <u>Критерий эффективности</u> («твёрдая» конечная точка): снижение рецидивирующей ишемии, вызвавшей необходимость в экстренной реваскуляризации — 20,0%
Лекарственная форма	Таблетки
Дозировка	Клопидогрел: 300 мг в сутки — нагрузочная доза, затем — 75 мг в сутки
Правило приёма	Внутрь
Схема применения	<u>схема 1</u> : клопидогрел: 300 мг в сутки — нагрузочная доза, затем — 75 мг в сутки + АСК + тромболитическая терапия; <u>схема 2</u> : плацебо + АСК + тромболитическая терапия
Описание схемы применения	Пациенты, рандомизированные в соотношении 1:1, получали клопидогрел (нагрузочная доза — 300 мг в 1-й день с переходом на поддерживающую дозу 75 мг) или плацебо. Все пациенты получали тромболитическую терапию (нефракционированный гепарин внутривенно в дозе 60 МЕ/кг массы тела, не более 4000 МЕ в сутки, в течение 48 часов; в последующем — 12 МЕ/кг массы тела, не более 1000 МЕ в сутки) и АСК (150–325 мг — в 1-й день, и 75–162 мг — в последующие дни)
Описание схемы применения	По назначению лечащего врача нефракционированный гепарин мог быть заменён на низкомолекулярный гепарин или стрептокиназу (дозы подбирались врачом индивидуально для каждого пациента). Длительность лечения — 30 дней
Критерии проведения РКИ	<b>Критерии включения:</b> пациенты с диагнозом ИМ в течение 12 часов от развития; ИМ с достоверно зарегистрированным подъёмом сегмента ST на 0,1–0,2 мВ по результатам ЭКГ; пол — мужской и женский; возраст — 18–75 лет. <b>Критерии исключения:</b> лечение в течение предшествующих 7 дней с применением клопидогрела или ингибиторов IIb/IIIa-гликопротеиновых рецепторов; планируемая ангиография; предшествующие вмешательства на коронарных артериях; кардиогенный шок; вес более 67 кг; необходимость назначения пациенту более 5000 МЕ гепарина или низкомолекулярных гепаринов в дозах выше среднетерапевтических; противопоказания для назначения препаратов, применяемых в исследовании
РКИ	CREDO [29]
Номер протокола РКИ / цифровой идентификатор публикации результатов исследования	CREDO (DOI: 10.7326 / ACPJC-2003-139-1-002)

Название раздела	Содержание раздела
Цель исследования	Оценить пользу долгосрочного (12-месячного) лечения клопидогрелом после чрескожного коронарного вмешательства (ЧКВ) и определить пользу от введения клопидогрела с предварительной нагрузочной дозой в качестве дополнение к терапии АСК
Количество пациентов	2 116 человек
Данные об эффективности согласно критериям (%)	<u>Критерий эффективности:</u> относительное снижение суммарной частоты комбинированной «твёрдой» конечной точки (смерть от сердечно-сосудистых событий/ИМ/ИИ) — 26,9%. <u>Критерий эффективности:</u> абсолютное снижение суммарной частоты комбинированной «твёрдой» конечной точки (смерть от сердечно-сосудистых событий/ИМ/ИИ) — 3,0%
Лекарственная форма	Таблетки
Дозировка	Клопидогрел: в дозе 300 мг в сутки — нагрузочная доза (назначалась за 3–24 часа до ЧКВ), затем — 75 мг в сутки
Правило приёма	Внутрь
Схема применения	схема 1 (1053 пациента): клопидогрел — 300 мг в сутки (нагрузочная доза), затем — 75 мг в сутки + АСК 81–325 мг в сутки; схема 2 (1063 пациента): клопидогрел — 300 мг в сутки, затем — плацебо + АСК 81–325 мг в сутки
Описание схемы применения	Пациенты рандомизированы на 2 группы. За 3–24 часа до ЧКВ 1-й группе (1053 пациента) назначен клопидогрел в дозе 300 мг в сутки. 2-я группа (1063 пациента) получала плацебо
Описание схемы применения (продолжение)	В дальнейшем все пациенты получали клопидогрел в дозе 75 мг в сутки до 28-го дня. С 29-го дня лечения до 12 месяцев 1-я группа получала клопидогрел в дозе 75 мг в сутки. 2-я группа продолжила получать плацебо. Пациентам обеих групп назначалась АСК в дозе 81–325 мг в сутки
Критерии проведения РКИ	<u>Критерии включения:</u> возраст — от 21 года (средний возраст — 61,7 года); пол — мужской (71,0%); поражение коронарной артерии с объективными признаками ишемии; плановое ЧКВ — стентирование коронарных артерий (реваскуляризация); плановое ЧКВ — баллонная ангиопластика (реваскуляризация). <u>Критерии исключения:</u> противопоказания к антитромботической терапии; противопоказания к антиагрегантной терапии; стеноз левой главной коронарной артерии более 50%; неудачное коронарное вмешательство в предыдущие 2 недели; анатомические особенности, делающие стентирование невозможным; недавнее использование антагонистов клопидогрела; недавнее использование тромболитика; недавнее использование препаратов, механизм действия которых связан со взаимодействием с рецепторами гликопротеина IIb/IIIa; постоянное повышение сегмента ST на ЭКГ в течение 24 часов до начала исследования
РКИ	CHARISMA [30]
Номер протокола РКИ / цифровой идентификатор публикации результатов исследования	NCT00050817 CHARISMA (DOI: 10.1056/NEJMoa060989)

Название раздела	Содержание раздела
Цель исследования	Провести исследование долговременного профилактического использования ДАТ у пациентов высокого риска сердечно-сосудистых осложнений
Количество пациентов	15 603 человек
Данные об эффективности согласно критериям (%)	<u>Критерий эффективности («твёрдая» конечная точка):</u> снижение риска сердечно-сосудистых осложнений (смерть от сердечно-сосудистых событий, ИМ, инсульт) — данных об эффективности недостаточно
Лекарственная форма	Таблетки
Дозировка	Клопидогрел: 75 мг в сутки
Правило приёма	Внутрь
Схема применения	<u>схема 1 (7801 пациент):</u> клопидогрел в дозе 75 мг в сутки + АСК 75–162 мг в сутки; <u>схема 2 (7802 пациента):</u> плацебо + АСК в дозе 75–162 мг в сутки.
Описание схемы применения	Пациенты рандомизированы на 2 группы: 1-я группа (7801 пациент) получала клопидогрел 75 мг в сутки и АСК 75–162 мг в сутки; 2-я группа (7802 пациента) — плацебо в сочетании с АСК в дозе 75–162 мг в сутки. Длительность лечения составила 28 месяцев
Критерии проведения РКИ	<u>Критерии включения:</u> пациенты в возрасте от 45 лет и старше (средний возраст — 64 года); мужской пол — 70% пациентов; состояния, приводящие к развитию атеротромбоза: — документированная ИБС; — документированная цереброваскулярная болезнь; — документированное поражение периферических артерий атеросклеротического генеза. <u>Критерии исключения:</u> приём препаратов из группы антикоагулянтов; длительное назначение нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП); наличие показаний для назначения клопидогрела (ОКС, реваскуляризация)
РКИ	ACTIVE A [28]
Номер протокола РКИ / цифровой идентификатор публикации результатов исследования	ACTIVE A (DOI: 10.1056/NEJMoa0901301)
Цель исследования	Доказать, что добавление клопидогрела к АСК уменьшает риск сосудистых событий у пациентов с ФП (мерцательной аритмии)
Количество пациентов	7554 пациента
Данные об эффективности согласно критериям (%)	<u>Критерий эффективности («твёрдая» конечная точка):</u> снижение риска инсульта — 28,0%. <u>Критерий эффективности («твёрдая» конечная точка):</u> снижение частоты крупных сосудистых событий — 0,8% в год. ДАТ клопидогрелом в сочетании с АСК достоверно увеличивает риск развития больших кровотечений на 0,7% в год.
Лекарственная форма	Таблетки
Дозировка	Клопидогрел: 75 мг в сутки
Правило приёма	Внутрь
Схема применения	<u>схема 1 (3772 пациента):</u> клопидогрел 75 мг + АСК 75–100 мг; <u>схема 2 (3782 пациента):</u> плацебо + АСК 75–100 мг

Название раздела	Содержание раздела
Описание схемы применения	Исследование являлось двойным слепым. С помощью интерактивной телефонной системы пациенты рандомизированы практически в одинаковых количествах на две группы, получающих клопидогрел в дозе 75 мг или плацебо один раз в сутки. Все пациенты также принимали АСК в дозе от 75 до 100 мг в день. Пациенты, перенёсшие кардиоверсию в любой момент в ходе исследования, должны были лечиться антагонистами витамина К (АВК) (варфарином) в течение 4 недель до и после кардиоверсии, а затем возобновить назначенное в РКИ лечение. Продолжительность наблюдения — 3,6 года
Критерии проведения РКИ	<p><b>Критерии включения:</b> наличие постоянной формы ФП на момент включения в РКИ или два эпизода перемежающейся ФП в предыдущие 6 месяцев;</p> <p><b>факторы риска развития инсульта:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>— возраст 75 лет и более;</li> <li>— системная гипертония во время лечения;</li> <li>— перенесённый инсульт;</li> <li>— ТИА;</li> <li>— внецеребральная системная эмболия;</li> <li>— фракция выброса левого желудочка менее 45%;</li> <li>— атеросклероз периферических артерий;</li> <li>— пациенты в возрасте от 55 до 74 лет с диагностированными СД или атеросклерозом коронарных артерий.</li> </ul> <p><b>Критерии исключения:</b> пациенты с установленными показаниями к приёму клопидогрела;</p> <p>наличие факторов риска кровотечений:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>— документированная язвенная болезнь в течение предыдущих 6 месяцев;</li> <li>— мозговое кровоизлияние в анамнезе;</li> <li>— значительная тромбоцитопения (количество тромбоцитов менее <math>50 \times 10^9/1\text{ л}</math>);</li> <li>— продолжающееся злоупотребление алкоголем</li> </ul>

### Тикагрелор

Тикагрелор, представитель химического класса циклопентилтриазолопиrimидинов является первым селективным и обратимым антагонистом P2Y12-рецепторов прямого действия. Предотвращает АДФ-опосредованную P2Y12-зависимую активацию и агрегацию тромбоцитов. Тикагрелор не предотвращает связывание АДФ, но его взаимодействие с P2Y12-рецепторами тромбоцитов предотвращает АДФ-индуцированную трансдукцию сигналов. В связи с тем, что тромбоциты участвуют в инициировании и/или развитии тромботических осложнений атеросклероза, ингибиование функции тромбоцитов уменьшает риск развития сердечно-сосудистых явлений, таких как сердечно-сосудистая смерть, ИМ или инсульт [8].

Тикагрелор имеет дополнительный механизм действия — повышает локальные концентрации эндогенного аденоцина путём ингибиции эндогенного равновесного нуклеозидного транспортёра 1-го типа (ENT-1). Аденоцин образуется локально в местах гипоксии и повреждения тканей путём высвобождения из АТФ и АДФ. Поскольку расщепление

аденоцина ограничивается внутриклеточным пространством, ингибиование ENT-1 тикагрелором продлевает период полуыведения аденоцина и тем самым увеличивает его локальную внеклеточную концентрацию, усиливая локальный аденоциновый ответ. Тикагрелор не имеет клинически значимого прямого влияния на аденоциновые рецепторы (A1, A2A, A2B, A3) и не метаболизируется до аденоцина. Аденоцин обладает несколькими эффектами, которые включают в себя благоприятные, — вазодилатацию, кардиопротекцию, ингибицию агрегации тромбоцитов, модуляцию воспаления, и неблагоприятную реакцию — возникновение одышки. Все вышеперечисленные явления могут влиять на клинический профиль тикагрелора [8].

### Клиническая эффективность и безопасность клопидогрела, установленные в РКИ

#### Исследование PLATO (OKC)

В исследовании PLATO участвовало 18 624 пациента, у которых за последние 24 часа развились симптомы нестабильной стенокардии, ИМ без подъёма сегмента ST или ИМ с подъёмом сегмента ST, и ко-

торые лечились консервативно, или посредством ЧКВ, или АКШ. На фоне ежедневной терапии АСК, тикагрелор 90 мг дважды в сутки сравнивался с клопидогрелом 75 мг в сутки в отношении эффективности в предупреждении развития комбинированной конечной точки, включающей сердечно-сосудистую смерть, ИМ или инсульт, за счёт влияния на частоту сердечно-сосудистой смерти и ИМ.

Эффект тикагрелора проявлялся рано (на 30-й день отмечено снижение абсолютного риска (САР) на 0,6% и снижение относительного риска (СОР) на 12%) с поддержанием постоянного эффекта терапии в течение 12 месяцев, что приводило к САР на 1,9%, и СОР на 16% в течение года [31].

По завершении исследования было установлено, что тикагрелор снижает величину первичной комбинированной конечной точки (сердечно-сосудистая смертность, ИМ и инсульт) до 9,8% против 11,7% в группе клопидогрела ( $p < 0,001$ ) [31].

Однако следует отметить, что указанное исследование выявило некоторые различия в профиле безопасности сравниваемых препаратов. Частота больших кровотечений была достоверно сопоставима в группах клопидогрела и тикагрелора (11,2 и 11,6% соответственно;  $p=0,43$ ), однако интересно отметить, что риск больших кровотечений, включая фатальные внутричерепные, не связанные с процедурой АКШ, был несколько выше в группе тикагрелора по сравнению с клопидогрелом. В то же время количество связанных с АКШ кровотечений было меньше среди лиц, получавших тикагрелор. АКШ в исследовании PLATO подверглись 10% пациентов. Тикагрелор с осторожностью надо назначать пациентам с хроническими заболеваниями лёгких, так как препарат вызывал одышку достоверно чаще клопидогрела (13,8% против 7,8%,  $p < 0,001$ ) [31].

#### Исследование PEGASUS (ИМ в анамнезе)

Исследование PEGASUS TIMI-54 с участием 21 162 пациентов проводилось для оценки профилактики атеротромботических осложнений при применении тикагрелора 90 мг два раза в сутки или 60 мг два раза в сутки в комбинации с низкой дозой АСК по сравнению с монотерапией АСК у пациентов с ИМ в анамнезе [32].

В исследование включали пациентов в возрасте 50 лет и старше с ИМ в анамнезе (в течение 1–3 лет до рандомизации) и минимум с одним из следующих факторов риска развития атеротромбоза: возраст  $\geq 65$  лет, СД, требующий лекарственной терапии, второй предшествующий ИМ, подтверждённое многососудистое поражение коронарных артерий или хроническое нарушение функции почек нетерми-

нальной стадии. Препарат тикагрелор 60 мг два раза в сутки и 90 мг два раза в сутки в комбинации с АСК был эффективен в предотвращении атеротромботических осложнений (комбинированной конечной точки, включающей сердечно-сосудистую смерть, ИМ и инсульт), с поддержанием постоянного эффекта терапии в течение всего периода исследования, что приводило к СОР на 16% и САР на 1,27% при применении тикагрелора 60 мг и снижению СОР на 15% и САР — на 1,19% при применении тикагрелора 90 мг [32].

При сопоставимой эффективности тикагрелора 90 и 60 мг лучшие переносимость и профиль безопасности в отношении риска развития кровотечения и одышки показал тикагрелор 60 мг. Препарат тикагрелор 60 мг два раза в сутки существенно снижал первичную комбинированную конечную точку, включающую сердечно-сосудистую смерть, ИМ и инсульт, со снижением каждого её компонента: СОР сердечно-сосудистой смерти — на 17%, СОР ИМ — на 16% и СОР инсульта — на 25%. Тикагрелор 60 мг в комбинации с АСК снижал число случаев сердечно-сосудистой смерти и смерти от всех причин, хотя статистическая значимость не была достигнута [32].

Эффективность препарата тикагрелор 60 мг два раза в сутки была продемонстрирована у различных подгрупп пациентов, независимо от массы тела, пола, анамнеза, региона, и не зависела от применения других сердечно-сосудистых средств, включая гиполипидемические препараты, бетаадреноблокаторы, ингибиторы АПФ, антагонисты рецепторов ангиотензина II, блокаторы медленных кальциевых каналов, нитраты и ингибиторы протонной помпы [32].

#### Исследование THEMIS (ИБС и СД 2 типа)

Исследование THEMIS с участием 19 220 пациентов проводилось для оценки профилактики атеротромботических событий при применении препарата тикагрелор в комбинации с низкой дозой АСК по сравнению с монотерапией АСК у пациентов с ИБС и сахарным диабетом 2 типа (СД2). В исследование включали пациентов в возрасте 50 лет и старше с ИБС, с ЧКВ в анамнезе (58% популяции исследования) или АКШ в анамнезе (29%), или без коронарной реваскуляризации в анамнезе, но с ангиографически подтверждённым стенозом просвета  $\geq 50\%$  не менее одной коронарной артерии (20%), и с СД2, получавших терапию гипогликемическим препаратом не менее 6 месяцев до начала исследования. Пациентов с ИМ или инсультом в анамнезе не включали в исследование [33].

▼ Клопидогрел \* [МНН]

▼ CAPRIE trial (DOI: 10.1016/s0140-6736(96)09457-3) \* [Номер протокола клинического исследования]

▼ Область применения

▼ Нозология

Вторичная профилактика атеротромботических осложнений [нозологическая единица (сорт: строковое)]

Профилактика атеротромботических и тромбоэмбологических осложнений у взрослых пациентов с фибрillationей предсердий (мерцательной аритмии) [нозологическая единица (сорт: строковое)]

[нозологическая единица (сорт: строковое)]

▼ Разделы медицины

Кардиология [раздел медицины (сорт: строковое)] \*

[раздел медицины (сорт: строковое)] \*

▼ Код МКБ

потомки отсутствуют

[код МКБ (сорт: строковое)]

▼ CAPRIE \* [Клиническое исследование] \*

▼ Данные об эффективности

▼ Результат оценки эффективности согласно критериям, %

▼ Снижение случаев ишемического инсульта [Критерий эффективности]

0,9 [значение эффективности, % (сорт: строковое)]

▼ Снижение случаев инфаркта миокарда [Критерий эффективности]

0,9 [значение эффективности, % (сорт: строковое)]

▼ снижение смерти от сосудистых заболеваний [Критерий эффективности]

0,9 [значение эффективности, % (сорт: строковое)]

Рис. Часть интерфейса информационного сервиса «База данных клинических исследований лекарственных средств» с примером введенных данных о РКИ клопидогрела

Fig. Part of the interface of the Information service «Clinical Research Database» with an example of entered data on the randomized clinical trials of clopidogrel

В общей популяции исследования THEMIS препарат тикагрелор два раза в сутки в комбинации с АСК был эффективен в профилактике атеротромботических событий (комбинированная конечная точка: сердечно-сосудистая смерть, ИМ и инсульт) по сравнению с АСК: ОР 0,90 (95% ДИ: 0,81, 0,99,  $p=0,0378$ ), что соответствует СОР на 10% и САР на 0,73%. Эффект был обусловлен снижением отдельных компонентов комбинированной конечной точки, ИМ и инсульта, без различия в отношении сердечно-сосудистой смерти [33].

У пациентов исследования THEMIS, перенёсших ЧКВ ( $n=11154$ ), терапия препаратом тикагрелор в комбинации с АСК по сравнению с монотерапией АСК приводила к профилактике атеротромботических событий (комбинированная конечная точка: сердечно-сосудистая смерть, ИМ и инсульт): относительный риск (ОР) 0,85 (95% ДИ: 0,74, 0,97; номинальное значение  $p=0,0133$ ), что соответствует СОР на 15%, САР на 1,19% с более благоприятным соотношением польза/риска, чем в общей популяции исследования THEMIS [33].

При терапии препаратом тикагрелор в комбинации с АСК по сравнению с монотерапией АСК было

зарегистрировано меньше событий для каждого из компонентов комбинированной конечной точки (сердечно-сосудистая смерть: 174 (3,1%) против 183 (3,3%), ОР 0,96 (95% ДИ: 0,78, 1,18); ИМ: 171 (3,1%) против 216 (3,9%), ОР 0,80 (95% ДИ: 0,65, 0,97); инсульт: 96 (1,7%) против 131 (2,3%), ОР 0,74 (95% ДИ: 0,57, 0,96) [33].

Эффект терапии препаратом тикагрелор был сопоставим в подгруппах пациентов, сформированных на основании характеристик пациентов, включая массу тела, пол, медицинский анамнез и географический регион [33].

Часть интерфейса информационного сервиса «База данных клинических исследований лекарственных средств» с примером введенных данных о РКИ антиагрегантов на примере клопидогрела представлена на рисунке.

## Обсуждение / Discussion

Информационный сервис «База данных клинических исследований лекарственных средств», созданный по принципу онтологии, содержит структурированные результаты РКИ высокого качества, результаты метаанализа и систематических обзоров

в виде разделов-вершин с включением важнейших параметров для оценки эффективности и безопасности ЛП [11].

Анализ современных РКИ и результатов метаанализа антиагрегантов показал, что данные препараты являются высокоэффективными средствами и обладают положительным действием на «твёрдые» конечные точки РКИ в виде статистически значимого снижения числа сердечно-сосудистых осложнений и смертности.

К основным рекомендациям по рациональному применению антиагрегантов можно отнести следующие:

1. Назначение ЛП должно проводиться по зарегистрированным показаниям, с учётом противопоказаний, нежелательных реакций на ЛП, в дозах и при длительности фармакотерапии, определённых инструкцией по медицинскому применению и клиническими рекомендациями Министерства здравоохранения Российской Федерации.

2. При проведении фармакотерапии антиагрегантами необходимо осуществлять мониторинг эффективности с оценкой динамики клинического состояния пациента, мониторинга показателей гемодинамики и гемостаза.

3. С целью управления лекарственной безопасностью антиагреганты рекомендуется назначать в случаях, когда предполагаемая польза от фармакотерапии превышает возможный риск возникновения нежелательных реакций, учитывая межлекарственные взаимодействия.

К наиболее распространённым нежелательным реакциям на антиагреганты относятся: гематомы; кровоизлияния и кровотечения различных локализаций и различной степени тяжести, в том числе желудочно-кишечные и лёгочные; нарушение функции печени и почек; аллергические реакции, включая анафилактические; гематологические нарушения: нейтропения, тромбоцитопения, анемии (для всех антиагрегантов); язвы и эрозии слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки; язвы слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки (для АСК); одышка (для тикагрелора) [6–8].

Значимыми межлекарственными взаимодействиями для антиагрегантов обладают антикоагу-

лянты — гепарин, низкомолекулярные гепарины, варфарин; тромболитики, а также НПВП. Перечисленные препараты при одновременном назначении с антиагрегантами способствуют увеличению риска кровотечений [6–8].

Совместное назначение индуктора изофермента CYP2C19 рифампицина с клопидогрелом приводит как к увеличению концентрации активного метаболита клопидогрела, так и к ингибированию тромбоцитов, что может повышать риск возникновения кровотечения [7].

Ингибиторы изофермента CYP2C19 омепразол и эзомепразол уменьшают ингибирование агрегации тромбоцитов при назначении клопидогрела, что может привести к снижению эффективности последнего [7].

4. Назначение антиагрегантов, как и любых ЛП, должно базироваться на «триаде» медицины, основанной на доказательствах, включающей данные высококачественных научных исследований, клиническое мышление и личный профессиональный опыт врача, индивидуальные особенности пациента [34–36].

## Выходы / Conclusions

Информационный сервис «База данных клинических исследований лекарственных средств» является профессиональным медицинским ресурсом, позволяющим специалистам здравоохранения получать в режиме реального времени результаты высококачественных РКИ, метаанализа и систематических обзоров.

ЛП из группы антиагрегантов, внесённые в «Базу данных клинических исследований лекарственных средств», оказывают положительное влияние на «твёрдые» конечные точки РКИ в виде статистически значимого снижения числа сердечно-сосудистых осложнений и смертности.

Информационный сервис «База данных клинических исследований лекарственных средств» и доказательная информация об антиагрегантах могут применяться профессионалами здравоохранения для рационального использования ЛП в клинической практике.

## ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

## Конфликт интересов

Авторы декларируют отсутствие потенциального конфликта интересов в связи с данной работой.

## Участие авторов

Елисеева Е. В. — разработка модели, анализ и интерпретация результатов, редактирование, финальное утверждение рукописи; Манеева Е. С., Тыртышникова А. В., Ли О. Н. — разработка модели, сбор, анализ и интерпретация результатов, написание текста, редактирование; Грибова В. В. — разработка архитектуры проекта и его алгоритма, контроль разработки онтологичного-ориентированной базы; Окунь Д. Б. — разработка онтологичного-ориентированной базы, оценка корректности наполнения базы.

## СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

**Елисеева Екатерина Валерьевна** — д. м. н., проф., зав. кафедрой общей и клинической фармакологии ФГБОУ ВО ТГМУ Минздрава России, Владивосток, Российская Федерация

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6126-1253>

РИНЦ SPIN-код: 1332-1667

**Манеева Елена Сергеевна** — д. м. н., доцент кафедры общей и клинической фармакологии ФГБОУ ВО ТГМУ Минздрава России, Владивосток, Российская Федерация

*Автор, ответственный за переписку*

**e-mail:** alena\_nice\_angel@mail.ru

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-2582-0705>

РИНЦ SPIN-код: 7346-3385

**Тыртышникова Анна Владимировна** — к. м. н., доцент кафедры общей и клинической фармакологии ФГБОУ ВО ТГМУ Минздрава России, Владивосток, Российская Федерация

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-8947-7803>

РИНЦ SPIN-код: 9933-9906

**Ли Ольга Николаевна** — д. м. н., профессор кафедры общей и клинической фармакологии ФГБОУ ВО ТГМУ Минздрава России, Владивосток, Российская Федерация

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-3587-0140>

РИНЦ SPIN-код: 3543-5183

**Грибова Валерия Викторовна** — д. т. н., заместитель директора по научной работе ИАПУ ДВО РАН, Владивосток, Российская Федерация

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-9393-351X>

РИНЦ SPIN-код: 7481-5878

**Окунь Дмитрий Борисович** — к. м. н., с. н. с. лаборатории интеллектуальных систем ИАПУ ДВО РАН, Владивосток, Российская Федерация

РИНЦ SPIN-код: 8390-2749

## ADDITIONAL INFORMATION

## Conflict of interests

The authors declare that there is no potential conflict of interest related to this work.

## Authors' participation

Eliseeva EV — development of the model, analysis and interpretation of the results, editing, and final approval of the manuscript; Maneeva E. S., Tyrtysnikova AV, Li ON — development of the model, collection, analysis, and interpretation of the results, writing the text, and editing; Gribova VV — development of the project architecture and algorithm, and control of the development of the ontology-oriented database; Okun DB — development of the ontology-oriented database and evaluation of the database content.

## ABOUT THE AUTHORS

**Ekaterina V. Eliseeva** — Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of Department of General and Clinical Pharmacology FSBEI HE PSMU MOH Russia, Vladivostok, Russian Federation

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6126-1253>

RSCI SPIN-code: 1332-1667

**Elena S. Maneeva** — Dr. Sci (Med.), Associated Professor of Department of General and Clinical Pharmacology, Pacific State Medical University, Vladivostok, Russian Federation

*Corresponding author*

**e-mail:** alena\_nice\_angel@mail.ru

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-2582-0705>

RSCI SPIN-code: 7346-3385

**Anna V. Tyrtysnikova** — PhD, Cand. Sci. (Med), Associate Professor of Department of General and Clinical Pharmacology, Pacific State Medical University, Vladivostok, Russian Federation

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-8947-7803>

RSCI SPIN-code: 9933-9906

**Olga N. Li** — Dr. Sci. (Med.), Professor of Department of General and Clinical Pharmacology, Pacific State Medical University, Vladivostok, Russian Federation

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-3587-0140>

RSCI SPIN-code: 3543-5183

**Valeriya V. Gribova** — Dr. Sc. (Tech.), Research Deputy Director, IACP FEB RAS, Vladivostok, Russian Federation

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-9393-351X>

RSCI SPIN-code: 7481-5878

**Dmitry B. Okun** — PhD, Cand. Sci. (Med), Scientific Employee, Laboratory Intelligent Systems, IACP FEB RAS, Vladivostok, Russian Federation

RSCI SPIN-code: 8390-2749

Список литературы / References

- Антитромботическая терапия в шкалах и алгоритмах : клинические рекомендации для врачей : третья совместные клинические рекомендации Национального научного общества воспаления и Российского научного медицинского общества терапевтов / [Ломакин Н. В. и др.]. — Москва, 2020. — 170 с. [Antithrombotic Therapy in Scales and Algorithms: Clinical Guidelines for Physicians: Third Joint Clinical Guidelines of the National Scientific Society of Inflammation and the Russian Scientific Medical Society of Internal Medicine. Lomakin NV, et al. Moscow, 2020. (In Russ.)]. ISBN 978-5-6042468-9-4.
- Лагута П.С., Карпов Ю.А. Аспирин: история и современность. РМЖ. 2012;(25):1256. [Laguta PS, Karpov YuA. Aspirin: History and Modernity. RMJ. 2012;(25):1256. (In Russ.)].
- Яковишин Л.А. Ацетилсалациловая кислота: история получения и современное использование. Ученые записки Крымского федерального университета имени В. И. Вернадского. Биология. Химия. 2022;8(74),4:304-323 [Yakovishin LA. Acetylsalicylic Acid: History of obtaining and current use. Scientific Notes of the VI Vernadsky Crimean Federal University. Biology. Chemistry. 2022;8(74),4:304-323. (In Russ.)].
- Преферанская Н.Г. Антиагрегантные средства (Часть 1). Московские аптеки: фармацевтическая газета. 17.07.2017. [интернет]. [Preferanskaya NG. Antiplatelet Agents (Part 1). Moscow Pharmacies: Pharmaceutical Newspaper. 17.07.2017 [Internet]. (In Russ.)]. Доступно по: <https://mosapteki.ru/material/antiagregantnye-sredstva-ch-1-8766/> Ссылка активна на 28.08.2025.
- Преферанская Н.Г. Антиагрегантные средства (Часть 2). Московские аптеки: фармацевтическая газета. 11.08.2017. [интернет]. [Preferanskaya NG. Antiplatelet Agents (Part 2). Moscow Pharmacies: Pharmaceutical Newspaper. 11.08.2017 [Internet]. (In Russ.)]. Доступно по: <https://mosapteki.ru/material/antiagregantnye-sredstva-ch-2-8894/> Ссылка активна на 28.08.2025.
- Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Ацетилсалациловая кислота (таблетки) [Электронный ресурс] [Instructions for the medical use of Acetylsalicylic acid (tablets) [Electronic resource]. (In Russ.)]. Доступно по: [https://grls.minzdrav.gov.ru/Grls\\_View\\_v2.aspx?routingGuid=4e403334-6abe-4fdc-af28-5d717700557c/](https://grls.minzdrav.gov.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=4e403334-6abe-4fdc-af28-5d717700557c/) Ссылка активна на 28.08.2025.
- Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Клопидогрел (таблетки) [Электронный ресурс] [Instructions for the medical use of Clopidogrel (tablets) [Electronic resource]. (In Russ.)]. Доступно по: [https://grls.minzdrav.gov.ru/Grls\\_View\\_v2.aspx?routingGuid=c55f9d89-45de-4a13-9cdb-83a2d5a2e355/](https://grls.minzdrav.gov.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=c55f9d89-45de-4a13-9cdb-83a2d5a2e355/) Ссылка активна на 28.08.2025.
- Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Тикагрелор (таблетки) [Электронный ресурс] [Instructions for the medical use of Ticagrelor (tablets) [Electronic resource]. (In Russ.)]. Доступно по: [https://grls.minzdrav.gov.ru/Grls\\_View\\_v2.aspx?routingGuid=01172f32-3296-4a87-b4f7-44e996d1be3d/](https://grls.minzdrav.gov.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=01172f32-3296-4a87-b4f7-44e996d1be3d/) Ссылка активна на 28.08.2025.
- Стабильная ишемическая болезнь сердца: клинические рекомендации. Разработчик клинических рекомендаций: Российское кардиологическое общество. Одобрено Министерством здравоохранения Российской Федерации. Год утверждения: 2024. [Stable coronary artery disease: clinical guidelines. Developer of clinical guidelines: Russian Society of Cardiology. Approved by the Ministry of Health of the Russian Federation. Year of approval: 2024. (In Russ.)]. Доступно по: [https://cr.minzdrav.gov.ru/preview-cr/155\\_2/](https://cr.minzdrav.gov.ru/preview-cr/155_2/) Ссылка активна на 28.08.2025.
- Острый инфаркт миокарда с подъёмом сегмента ST электрокардиограммы: клинические рекомендации. Разработчик клинических рекомендаций: Российское кардиологическое общество. Одобрено Министерством здравоохранения Российской Федерации. Год утверждения: 2024. [Acute myocardial infarction with ST-segment elevation on the electrocardiogram: clinical guidelines. Developer of clinical guidelines: Russian Society of Cardiology. Approved by the Ministry of Health of the Russian Federation. Year of approval: 2024. (In Russ.)]. Доступно по: [https://cr.minzdrav.gov.ru/preview-cr/157\\_5/](https://cr.minzdrav.gov.ru/preview-cr/157_5/) Ссылка активна на 28.08.2025.
- iacpaa.s.dvo.ru/ [интернет]. Облачная платформа для разработки, управления и удаленного использования интеллектуальных облачных сервисов: IACPaaS. Доступ по: <https://iacpaa.s.dvo.ru/> Ссылка активна на 28.08.2025.
- National Library of Medicine (PubMed) [Internet]. - [cited 2025 August 28]. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov>
- Elsevier [Internet] - [cited 2025 August 28]. Available from: <https://www.elsevier.com>
- Cochrane [Internet]. - [cited 2025 August 28]. Available from: <https://www.cochrane.org>
- Государственный реестр лекарственных средств: официальное издание Министерства здравоохранения Российской Федерации. [State Register of Medicines: official publication of the Ministry of Health of the Russian Federation. (In Russ.)]. Доступно по: <https://grls.minzdrav.ru/> Ссылка активна на 28.08.2025.
- Рубрикатор клинических рекомендаций Министерства здравоохранения Российской Федерации. [Rubricator of Clinical Recommendations of the Ministry of Health of the Russian Federation. (In Russ.)]. Доступно по: <https://cr.minzdrav.gov.ru/> Ссылка активна на 28.08.2025.
- Драпкина О.М., Вавилова Т.В., Карпов Ю.А., и др. Актуальные вопросы применения ацетилсалациловой кислоты с целью первичной профилактики сердечно-сосудистых заболеваний в свете новых научных данных и обновленных клинических рекомендаций. Резолюция Совета экспертов. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2022;21(12):3487 [Drapkina OM, Vavilova TV, Karpov YuA, et al. The resolution of the Expert Council on current issues of the use of acetylsalicylic acid for the purpose of primary prevention of cardiovascular diseases in the light of new scientific data and updated clinical guidelines. Cardiovascular Therapy and Prevention. 2022;21(12):3487. (In Russ.)]. doi: 10.15829/1728-8800-2022-3487. EDN: JXEBCFN.
- Gelbenegger G, Postula M, Pecen L, et al. Aspirin for primary prevention of cardiovascular disease: a meta-analysis with a particular focus on subgroups. *BMC Medicine*. 2019;17(1):198. doi: 10.1186/s12916-019-1428-0.
- Seidi S, Kunutson SK, Sesso HD, et al. Aspirin has potential benefits for primary prevention of cardiovascular outcomes in diabetes: updated literature-based and individual participant data meta-analyses of randomized controlled trials. *Cardiovascular Diabetology*. 2019;18(1):70. doi: 10.1186/s12933-019-0875-4.
- Abdelaziz HK, Saad M, Pothineni NVK, et al. Aspirin for Primary Prevention of Cardiovascular Events. *J Am Coll Cardiol*. 2019 Jun 18;73(23):2915-2929. doi: 10.1016/j.jacc.2019.03.501.
- Joseph P, Roshandel G, Gao P, et al. Fixed-dose combination therapies with and without aspirin for primary prevention of cardiovascular disease: an individual participant data meta-analysis. *Lancet*. 2021;398(10306):1133-46. doi: 10.1016/S0140-6736(21)01827-4.
- Creager MA. Results of the CAPRIE trial: efficacy and safety of clopidogrel. Clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events. *Vasc Med*. 1998;3(3):257-60. doi: 10.1177/1358836X9800300314.
- Mehta SR, Yusuf S; Clopidogrel in Unstable angina to prevent Recurrent Events (CURE) Study Investigators. The Clopidogrel in Unstable angina to prevent Recurrent Events (CURE) trial programme; rationale, design and baseline characteristics including a meta-analysis of the effects of thienopyridines in vascular disease. *Eur Heart J*. 2000 Dec;21(24):2033-41. doi: 10.1053/euhj.2000.2474.
- Sabatine MS, Cannon CP, Gibson CM, et al; CLARITY-TIMI 28 Investigators. Addition of clopidogrel to aspirin and fibrinolytic therapy for myocardial infarction with ST-segment elevation. *N Engl J Med*. 2005 Mar 24;352(12):1179-89. doi: 10.1056/NEJMoa050522.
- Chen ZM, Jiang LX, Chen YP, et al; COMMIT (Clopidogrel and Metoprolol in Myocardial Infarction Trial) collaborative group. Addition of clopidogrel to aspirin in 45,852 patients with acute myocardial infarction: randomised placebo-controlled trial. *Lancet*. 2005 Nov 5;366(9497):1607-21. doi: 10.1016/S0140-6736(05)67660-X.
- Wang Y, Pan Y, Zhao X, et al; CHANCE Investigators. Clopidogrel With Aspirin in Acute Minor Stroke or Transient Ischemic Attack (CHANCE) Trial: One-Year Outcomes. *Circulation*. 2015 Jul 7;132(1):40-6. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.114.014791.
- Johnston SC, Easton JD, Farrant M, Barsan W, Conwit RA, Elm JJ, Kim AS, Lindblad AS, Palesch YY; Clinical Research Collaboration,

- Neurological Emergencies Treatment Trials Network, and the POINT Investigators. Clopidogrel and Aspirin in Acute Ischemic Stroke and High-Risk TIA. *N Engl J Med.* 2018 Jul 19;379(3):215-225. doi: 10.1056/NEJMoa1800410.
28. Garg N, Kumar A, Flaker GC. Antiplatelet therapy for stroke prevention in atrial fibrillation. *Mo Med.* 2010 Jan-Feb;107(1):44-7.
29. Steinhubl SR, Berger PB, Mann JTIII, et al. CREDO Investigators. Clopidogrel for the reduction of events during observation. *JAMA.* 2002; 288(19):2411-2420.
30. Bhatt DL, Fox KA, Hacke W, et al; CHARISMA Investigators. Clopidogrel and aspirin versus aspirin alone for the prevention of atherosclerotic events. *N Engl J Med.* 2006 Apr 20;354(16):1706-17. doi: 10.1056/NEJMoa060989.
31. James SK, Roe MT, Cannon CP, et al; PLATO Study Group. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes intended for non-invasive management: substudy from prospective randomised PLATelet inhibition and patient Outcomes (PLATO) trial. *BMJ.* 2011 Jun 17;342:d3527. doi: 10.1136/bmj.d3527.
32. Bonaca MP, Storey RF, Theroux P, et al. Efficacy and Safety of Ticagrelor Over Time in Patients With Prior MI in PEGASUS-TIMI 54. *J Am Coll Cardiol.* 2017 Sep 12;70(11):1368-1375. doi: 10.1016/j.jacc.2017.07.768.
33. Abtan J, Bhatt DL, Elbezz Y, et al; REACH Registry Investigators. External applicability of the Effect of ticagrelor on Health Outcomes in diabetics Mellitus patients Intervention Study (THEMIS) trial: An analysis of patients with diabetes and coronary artery disease in the REduction of Atherosclerosis for Continued Health (REACH) registry. *Int J Cardiol.* 2023 Jan 1;370:51-57. doi: 10.1016/j.ijcard.2022.10.132.
34. Петров В.И. Базисные принципы и методология доказательной медицины. *Вестник ВолгГМУ.* 2011; Выпуск 2(38):3-8. [Petrov VI. Basic principles and methodology of evidence-based medicine. *Bulletin of VolgSMU.* 2011; Release 2(38):3-8. (In Russ.)].
35. Качественная клиническая практика и основы доказательной медицины. Методологические основы клинического исследования: учебное пособие для системы высшего и дополнительного профессионального образования врачей в 2-х томах. Том 1 / Драпкина О.М., Марцевич С.Ю., Бубнова М.Г. и др. — М.: Российской общество профилактики неинфекционных заболеваний (РОПНИЗ), 2023. — 212 с. [High-quality clinical practice and the basics of evidence-based medicine. Methodological foundations of clinical research: a textbook for the system of higher and additional professional education of doctors in 2 volumes. Volume 1. Drapkina OM, Martsevich SYu, Bubnova MG, et al. Moscow: Russian Society for the Prevention of Non-Infectious Diseases, 2023. (In Russ.)].
36. Вербицкая Е.В., Белоусов Д.Ю., Колбин А.С. Доказательная медицина: новое в поиске доказательств. *Качественная клиническая практика.* 2023;(3):15-28. [Verbitskaya EV, Belousov DYu, Kolbin AS. Evidence-based medicine: new in the search for evidence. *Kachestvennaya klinicheskaya praktika = Good Clinical Practice.* 2023;(3):15-28. (In Russ.)]. doi: 10.37489/2588-0519-2023-3-15-28.



# Стратегия антикоагулянтной терапии у пожилых пациентов: баланс эффективности и безопасности

Морозова Т. Е., Аракелянц А. А., Ших Н. В., Герцог А. А.

ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова»  
(Сеченовский Университет), Москва, Российская Федерация

## Аннотация

Фибрилляция предсердий (ФП) — наиболее распространённое нарушение сердечного ритма в клинической практике, ассоциированное с высоким риском смерти от инсульта и тромбоэмбологических осложнений, для профилактики которых проводится антикоагулянтная терапия. Риск возникновения ФП увеличивается с возрастом. Ведение пожилых больных с ФП всегда представляет трудности для клиницистов ввиду необходимости постоянного соотношения рисков тромбоэмбологических осложнений и возможных кровотечений, связанных с их профилактикой. Тем не менее абсолютное большинство исследований показало, что кровотечение возникает не потому, что пациент принимает антикоагулянт в подобранный терапевтической дозе, а вследствие того, что у пациента имеется субстрат кровотечения. Помимо этого, необходимо учитывать возможные возрастные изменения фармакокинетики и фармакодинамики лекарственных средств, их опасные комбинации и взаимодействия. Ещё один вопрос, который возникает у клиницистов: тактика отмены антикоагулянтной терапии у пожилых пациентов в связи с предстоящим инвазивным исследованием или оперативным вмешательством. В статье изложены алгоритмы, которые дают ответы клиницистам на все поставленные вопросы.

**Ключевые слова:** фибрилляция предсердий; антикоагулянтная терапия; пожилой пациент; кровотечения; пероральные антикоагулянты; дабигатран; ривароксабан; апиксабан

**Для цитирования:** Морозова Т. Е., Аракелянц А. А., Ших Н. В., Герцог А. А. Стратегия антикоагулянтной терапии у пожилых пациентов: баланс эффективности и безопасности. *Качественная клиническая практика*. 2025;(4):38–47. <https://doi.org/10.37489/2588-0519-GCP-0003>. EDN: HKNRNR.

**Поступила:** 23.10.2025. **В доработанном виде:** 25.11.2025. **Принята к печати:** 12.12.2025. **Опубликована:** 25.12.2025

## Anticoagulant therapy strategy in elderly patients: balancing efficacy and safety

Tatiana E. Morozova, Amalia A. Arakelyants, Nadezhda V. Shikh, Anna A. Gertsog  
Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russian Federation

## Abstract

Atrial fibrillation (AF) is the most common cardiac arrhythmia in clinical practice and is associated with a high risk of death from stroke and thromboembolic complications, the prevention of which is achieved through anticoagulant therapy. The risk of AF increases with age. Managing elderly patients with AF always presents challenges for clinicians due to the need to constantly balance the risks of thromboembolic complications with the potential for bleeding associated with their prevention. However, most studies have shown that bleeding occurs not because the patient is taking an anticoagulant at the selected therapeutic dose, but because the patient has a bleeding substrate. Furthermore, it is necessary to consider possible age-related changes in the pharmacokinetics and pharmacodynamics of drugs, as well as their dangerous combinations and interactions. Another question that arises for clinicians is the strategy for discontinuing anticoagulant therapy in elderly patients due to upcoming invasive examinations or surgery. The article presents algorithms that provide answers to all the questions posed to clinicians.

**Keywords:** atrial fibrillation; anticoagulant therapy; elderly patient; bleeding; oral anticoagulants; dabigatran; rivaroxaban; apixaban

**For citation:** Morozova TE, Arakelyants AA, Shikh NV, Gertsog AA. Anticoagulant therapy strategy in elderly patients: balancing efficacy and safety. *Kachestvennaya klinicheskaya praktika = Good Clinical Practice*. 2025;(4):38–47. (In Russ.). <https://doi.org/10.37489/2588-0519-GCP-0003>. EDN: HKNRNR.

**Received:** 23.10.2025. **Revision received:** 25.11.2025. **Accepted:** 12.12.2025. **Published:** 25.12.2025.

## Введение / Introduction

Фибрилляция предсердий (ФП) — наиболее распространённое нарушение сердечного ритма в клинической практике, ассоциированное с высоким риском смерти от инсульта и тромбоэмбологических осложнений, для профилактики которых проводится антикоагулянтная терапия. Риск возникновения ФП увеличивается с возрастом, и её распространённость у лиц в возрасте до 55 лет составляет менее 0,1%, а у пациентов старше 80 лет превышает 10% [1, 2]. При этом именно в когорте пожилых пациентов отмечается наибольший риск инсульта и тромбоэмбологических осложнений на фоне ФП, причём как постоянной, так и персистирующей и пароксизмальной формы. Без надлежащей терапии ФП ассоциирована с 2-кратным увеличением смертности у женщин, 1,5 — кратным — у мужчин и 5-кратным риском развития инсульта и явлений тромбоэмболии [3]. ФП приводит к расширению полости и нарушению сократительной функции левого предсердия, а отсутствие полноценной систолы предсердий приводит к замедлению кровотока в ушке левого предсердия, что способствует образованию там тромбов с последующим риском тромбоэмбологических осложнений.

Для профилактики инсульта и тромбоэмбологических осложнений используют пероральные антикоагулянты: антагонист витамина К — варфарин и так называемые новые антикоагулянты — пероральные антикоагулянты прямого действия (ПОАК): ингибитор тромбина дабигатрана этексилат и ингибиторы фактора Xa ривароксабан, апиксабан и эдоксабан.

Согласно рекомендациям Европейского общества кардиологов (ESC) по лечению пациентов с фибрилляцией предсердий от 2024 г., Американской Ассоциации сердца/ Американского общества кардиологов/ Общества специалистов по нарушениям ритма сердца

ца (АНА/ACC/HRS) от 2025 г., препаратами выбора для профилактики тромбоэмбологических осложнений у пожилых пациентов с неклапанной ФП являются дабигатрана этексилат, ривароксабан, апиксабан, эдоксабан [4, 5].

## Принципы фармакотерапии у лиц пожилого возраста / Principles of pharmacotherapy in the elderly

Назначение того или иного ЛС у лиц пожилого возраста возможно только после всестороннего анализа его воздействия на организм, соблюдая определённые принципы. В частности, перед назначением любых ЛС пациентам пожилого и старческого возраста, независимо от показаний, рекомендуется провести скрининг на старческую астению, оценить функциональный статус и наличие гериатрических синдромов.

При назначении ЛС и выборе режима дозирования пациентам пожилого и старческого возраста необходимо учитывать возможные возрастные изменения фармакокинетики и фармакодинамики ЛС. Также пожилой возраст считают фактором риска опасных взаимодействий ЛС, комбинировать ЛС у таких больных следует с особой осторожностью и тщательностью [6].

## Алгоритм антикоагулянтной терапии при ФП / Algorithm for anticoagulant therapy in atrial fibrillation

В настоящее время клиницистам предложен алгоритм назначения антикоагулянтной терапии, согласно которому первый шаг в принятии решения — выявление основных показаний к назначению антикоагулянтной терапии [7, 8]. Для этого необходимо рассчитать риск инсульта и тромбоэмбологических осложнений по шкале CHA2DS2-VASc (табл. 1).

Таблица 1

Шкала CHA2DS2-VASc. Оценка риска инсульта, транзиторной ишемической атаки и тромбоэмбологических осложнений

CHA2DS2-VASc. Assessment of the risk of stroke, transient ischemic attack and thromboembolic complications

Обозначения	Критерии	Баллы
C/Congestive heart failure	Хроническая сердечная недостаточность	1
H/Hypertension	АД в состоянии покоя $>140/90$ мм рт. ст. по крайней мере, при двух повторных измерениях или текущая антигипертензивная терапия	1
A2/Age	Возраст $\geq 75$ лет	2

Обозначения	Критерии	Баллы
D/Diabetes mellitus	Гликемия натощак ( $\geq 7$ ммоль/л) или сахароснижающая терапия	1
S2/Stroke	Инсульт, транзиторная ишемическая атака или тромбоэмболия в анамнезе	2
V/Vascular disease	Сосудистые заболевания (поражение периферических артерий, инфаркт миокарда, атеросклероз)	1
A/Age	Возраст 65–74 года	1
Sc/Sex category	Женский пол	1

После подсчёта количества баллов и выявления этиологии ФП (клапанная/неклапанная) необходимо определиться с назначением антикоагулянтной терапии. Значение индекса по шкале CHA2DS2-VASc  $\geq 2$  баллов определяет показания к назначению антикоагулянтов. Очевидно, что всем больным с ФП, независимо от пола и других факторов риска, достигшим возраста 75 лет, антикоагулянтная терапия должна быть рекомендована. В целом, у пожилых па-

циентов количество баллов по шкале CHA2DS2-VASc имеет тенденцию к увеличению как за счёт возраста, так и присоединения новых заболеваний, повышающих риск инсульта.

Пероральные антикоагулянты прямого действия — основной класс лекарственных средств (ЛС) для профилактики инсульта и тромбоэмболических осложнений у пожилых пациентов с неклапанной ФП.

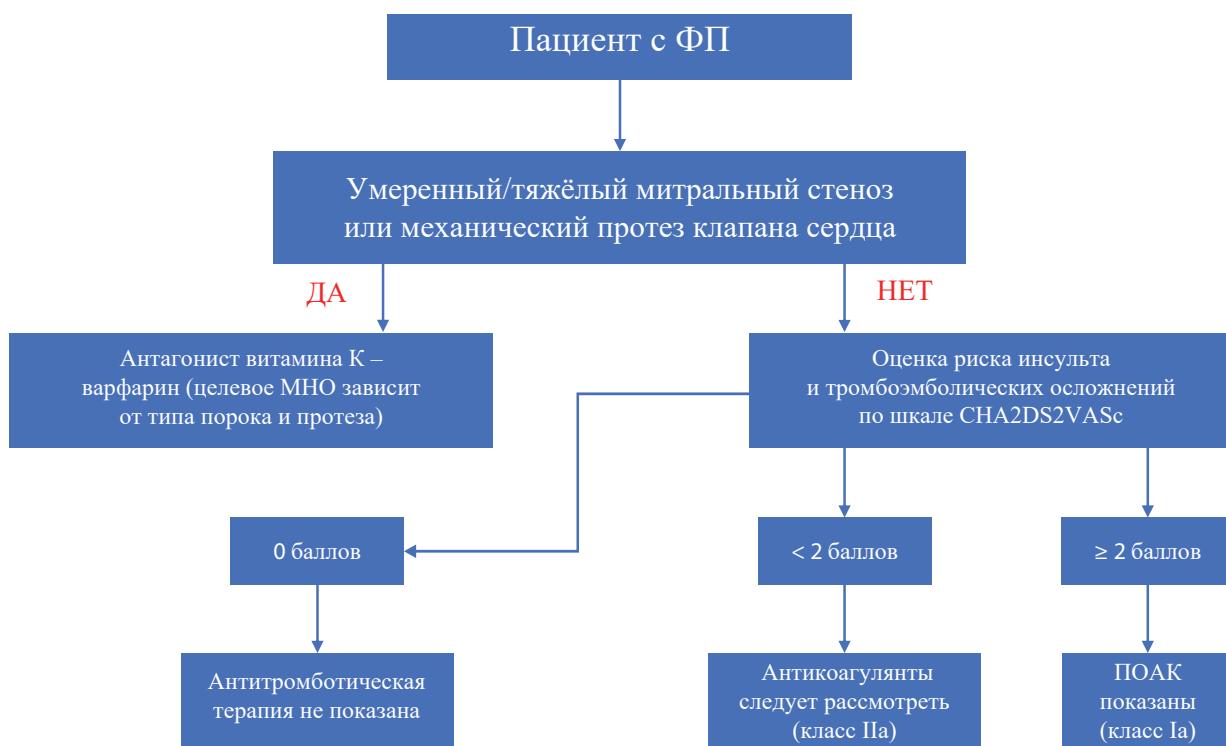


Рис. 1. Общий алгоритм назначения антикоагулянтной терапии  
Fig. 1. General algorithm for prescribing anticoagulant therapy

Однако в случае, если фибрилляция предсердий развивается на фоне существующего умеренного/тяжёлого митрального стеноза или протезированных механических клапанов сердца, терапия варфарином под контролем международного нормализованного отношения (МНО) предпочтительна. Применение варфарина обосновано также у пациентов с тя-

жёлым и терминальным поражением почек в связи с тем, что варфарин не имеет почечного пути выведения.

В остальных случаях препаратами выбора остаются ПОАК.

Общий алгоритм назначения антикоагулянтной терапии представлен на рис. 1.

## Стратегия антикоагулянтной терапии у пожилых пациентов с ФП / Anticoagulant therapy strategy in elderly patients with atrial fibrillation

Несмотря на то что антикоагулянтная терапия рассматривается во всём мире как обязательный компонент лечения пациентов с ФП в связи с существенным снижением риска инсульта, системных эмболий и смерти, в реальной практике тактика назначения оральных антикоагулянтов пациентам старческого возраста (старше 75 лет) очень осторожная: примерно 50% пациентов с ФП  $\geq 75$  лет её не получают даже в отсутствии противопоказаний [9, 10].

Основной причиной отказа от назначения антикоагулянтов пожилым пациентам считается неблагоприятное соотношение риска и пользы, которое, по мнению некоторых врачей, заключается в том, что эффект антикоагулянтов в отношении предотвращения инсульта и системных эмболий нивелируется высоким риском кровотечений.

Поэтому следующим важным шагом становится оценка риска кровотечений у пациентов с ФП, получающих антикоагулянтную терапию. Для этой цели применяется шкала HAS-BLED, которая обладает высокой предсказательной ценностью (табл. 2.)

Риск геморрагических осложнений возрастает от 1,02% в год при 1 балле до 12,5% при сумме баллов  $>5$  [11]. Важно понимать, что расчётный высокий риск кровотечений не должен являться единственным и абсолютным ограничением к назначению антикоагулянтов у пациентов с ФП, и превышение уровня  $>3$  баллов не является сигналом к отмене терапии [12]. Пациенты с количеством баллов  $>3$  требуют осторожного подхода, регулярного наблюдения, более частого контроля МНО и проведения мероприятий по коррекции потенциально обратимых факторов риска кровотечений [7, 13]. Шкала HAS-BLED позволяет не просто оценивать риск кровотечений, она заставляет задуматься о корректируемых факто-рах риска кровотечений.

Таблица 2

### Шкала HAS-BLED. Оценка риска кровотечений

Table 2

### HAS-BLED scale. Assessment of bleeding risk

Обозначения	Критерии	Баллы
<b>H/Hypertension</b>	Систолическое АД $>160$ мм рт. ст.	1
<b>A/Abnormal liver function and/or renal disease</b>	Повышение билирубина более чем в 2 раза в сочетании с повышением активности АСТ/АЛТ/щелочной фосфатазы в 3 раза и более и/или креатинин $\geq 200$ мкмоль/л, хронический диализ, трансплантация почек	1 или 2
<b>S/Stroke History</b>	Инсульт	1
<b>B/Bleeding</b>	Кровотечение в анамнезе или геморрагический диатез, анемия	1
<b>L/Labile INR</b>	Нестабильное/высокое МНО или недостаточное ( $<60\%$ ) время пребывания в целевом диапазоне	1
<b>E/Elderly</b>	Пожилой возраст ( $>65$ лет)	1
<b>D/Drugs or alcohol excess</b>	Приём антитромбоцитарных средств, НПВС, злоупотребление алкоголем	1 или 2

В последних рекомендациях Европейского общества кардиологов эксперты посчитали целесообразным заменить шкалу на факторы риска, разделив их на модифицируемые, немодифицируемые и условно модифицируемые (табл. 3).

То есть, прежде всего, необходимо направить усилия на выявление модифицируемых и потенциально модифицируемых факторов риска кровотечений с целью более пристального наблюдения за пожилым пациентом с учётом его коморбидных заболеваний, состояния гемостаза, полипрагмазии и взаимодействия лекарственных препара-

тов. Поэтому до назначения антикоагулянтов рекомендовано провести тщательное обследование пациента, направленное на исключение анемии, тромбоцитопении, нарушения функции печени и почек (определение уровня креатинина крови с расчётом клиренса креатинина для исключения хронической болезни почек), а также выявление потенциальных источников кровотечений. После валидизации пациента в соответствии с факторами риска рекомендовано предпринять усилия для устранения модифицируемых и условно модифицируемых факторов.

Таблица 3

## Модифицируемые, немодифицируемые и условно модифицируемые факторы риска кровотечений

Table 3

## Modifiable, non-modifiable, and conditionally modifiable risk factors for bleeding

Модифицируемые факторы риска	Немодифицируемые факторы риска	Потенциально модифицируемые факторы риска
<ul style="list-style-type: none"> <li>• АГ (систолическое АД &gt;160 мм рт. ст.)</li> <li>• Лабильное МНО — &lt;60% времени в терапевтическом диапазоне</li> <li>• НПВС / антиагреганты</li> <li>• 8 порций алкоголя в неделю</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Возраст &gt;65 лет</li> <li>• Тяжёлое кровотечение в анамнезе</li> <li>• Инсульт в анамнезе</li> <li>• Гемодиализ / трансплантация почки</li> <li>• Цирроз печени</li> <li>• Онкологические заболевания</li> <li>• Генетические факторы (CYP2C9, VKORC)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Анемия</li> <li>• Почечная или печёночная недостаточность</li> <li>• Тромбоцитопения</li> </ul>

Наличие трёх немодифицируемых факторов риска у больных с фибрилляцией предсердий предполагает высокий риск развития кровотечений [4].

Особое внимание следует обращать на пациентов очень пожилого возраста, старше 90 лет с ФП. Данная категория пациентов недостаточно представлена в РКИ, но в ряде клинических исследований было показано, что у лиц старше 90 лет риск ишемического инсульта выше при наличии ФП, что сохранялось даже в скорректированной модели смертности как конкурирующего риска по сравнению с пациентами без ФП. И для пациентов старше 90 лет пероральные антикоагулянты также должны рассматриваться в качестве средства тромбопрофилактики, при этом ПОАК являются более предпочтительным вариантом выбора [14].

#### Особенности выбора отдельных ПОАК у пожилых пациентов / Features of the selection of individual direct oral anticoagulants in elderly patients

При выборе ПОАК у пожилых больных следует ориентироваться на Критерии Бирса 2023 года, в которых выделены 5 категорий ЛС в зависимости от потенциального риска [15]:

- лекарственные средства, применение которых потенциально нежелательно у пациентов в возрасте ≥65 лет,
- лекарственные средства, потенциально не рекомендованные для применения у пациентов в возрасте ≥65 лет при определённых заболеваниях или синдромах, поскольку могут вызвать ухудшение их течения,
- лекарственные средства, которые у пациентов в возрасте ≥65 лет следует применять с осторожностью,

- лекарственные средства, применение которых потенциально нежелательно у пациентов в возрасте ≥65 лет в связи с риском возникновения клинически значимых межлекарственных взаимодействий, в результате которых возможно ухудшение течения заболеваний или синдромов,
- лекарственные средства, применения которых следует избегать или снижать дозировку при различных уровнях функции почек у пациентов в возрасте ≥65 лет.

К категории препаратов, применение которых потенциально нежелательно у пациентов в возрасте ≥65 лет, из ПОАК относится ривароксабан в дозах, используемых для длительного лечения венозной тромбоэмболии (ВТЭ) или неклапанной ФП, который имеет более высокий риск большого кровотечения и кровотечения из ЖКТ у пожилых людей, чем другие ПОАК, особенно чем апиксабан [16].

К третьей категории относится дабигатран, который имеет повышенный риск развития желудочно-кишечного кровотечения по сравнению с варфарином (по данным параллельных клинических исследований) [17], а также повышенный риск развития желудочно-кишечного кровотечения и большого кровотечения по сравнению с апиксабаном (по данным обсервационных исследований и метаанализов) у пожилых пациентов при длительном лечении неклапанной ФП или ВТЭ [18]. Его у пациентов в возрасте ≥65 лет следует применять с осторожностью.

У пожилых пациентов относительно безопасным считается применение апиксабана в связи с низким риском больших кровотечений, хорошей переносимостью, меньшей частотой и выраженностью побочных эффектов и высокой приверженностью к лечению [19].

При выборе ПОАК и дозы необходимо обращать особое внимание на функцию почек (5-я категория

критерииев Бирса). Так, для дабигатрана следует учитывать отсутствие доказательств эффективности и безопасности у пациентов с клиренсом креатинина (КлК) <30 мл/мин. Для пациентов с КлК 15–30 мл/мин необходимо определять дозу ЛС на основании фармакокинетических данных. Также следует избегать его назначения при КлК <30 мл/мин. и проводить коррекцию дозы при КлК >30 мл/мин и при наличии межлекарственных взаимодействий [20].

Для ривароксабана отсутствуют доказательства эффективности и безопасности у пациентов с КлК <15 мл/мин; ограниченные данные для пациентов с КлК 15–30 мл/мин. Рекомендуется не назначать его при КлК <15 мл/мин. или снизить дозу при КлК 15–50 мл/мин, а также придерживаться рекомендаций производителя, в которых указана доза в зависимости от показаний к применению [21].

Аналогичные рекомендации в отношении эдоксабана.

В соответствии со STOPP критериями обновлённой версии, все ПОАК и прямые ингибиторы тромбина, и ингибиторы фактора Ха, наряду с антитромбоцитарными ЛС и антагонистами витамина К, относятся к числу потенциально не рекомендованных ЛС для использования у пациентов в возрасте 65 лет и старше, при значительном риске «большого» кровотечения, то есть неконтролируемой тяжёлой АГ, геморрагическом диатезе, недавнем нетипичном спонтанном кровотечении (высокий риск кровотечения) [22].

Особое внимание следует обращать на потенциально опасные межлекарственные взаимодействия ПОАК (рис. 2).

Так, прямой ингибитор тромбина, например, дабигатрана этексилат нельзя назначать в комбинации с дилтиаземом или верапамилом из-за повышенного риска кровотечения при снижении функции почек [23].

Прямые антикоагулянты			
Апиксабан	Дабигатран	Эдоксабан	Ривароксабан
<b>Исключите по возможности:</b>			
карбамазепин, фенитоин, фенобарбитал, рифампицин, ритонавир, итраконазол, кетоконазол	дронедарон, карбамазепин, фенитоин, рифампицин, ритонавир, итраконазол, циклоспорин, глекапревир/пибрентасвир, такролимус	карбамазепин, фенитоин, фенобарбитал, рифампицин, ритонавир	дронедарон, карбамазепин, фенитоин, фенобарбитал, рифампицин, ритонавир, итраконазол, кетоконазол, вориконазол, позаконазол
<b>Избегайте или снизьте дозу апиксабана при другой терапии с межлекарственным взаимодействием:</b>	<b>Отложите приём препарата и/или скорректируйте дозу:</b>	<b>Избегайте или снизьте дозу:</b>	<b>Избегайте при другой терапии с межлекарственным взаимодействием:</b>
позаконазол, вориконазол, ингибиторы протеаз, апалутамид, энзалутамид, ингибиторы тирозинкиназ	амиодарон, тикагрелор, верапамил, хинидин, кларитромицин, позаконазол	дронедарон	ингибиторы протеаз, ингибиторы тирозинкиназ
		<b>Избегайте или снизьте дозу эдоксабана при другой терапии с межлекарственным взаимодействием:</b>	<b>С осторожностью при нарушении функции почек:</b>
		циклоспорин, итраконазол, кетоконазол, эритромицин	верапамил, циклоспорин, кларитромицин, эритромицин, флуконазол
<b>Снизьте употребление:</b>			
грейпфрутовый сок, зверобой			

Рис. 2. Потенциальные межлекарственные взаимодействия пероральных антикоагулянтов прямого действия (адаптировано из Van Gelder IC, et al. 2024)

Fig. 2. Potential drug-drug interactions of direct oral anticoagulants (adapted from Van Gelder IC, et al. 2024)

Также повышенный риск кровотечений может иметь место при сочетании любого представителя класса ПОАК с ингибиторами Р-гликопротеина, такими как амиодарон, азитромицин, карведилол, циклоспорин, дронедарон, итраконазол, кетоконазол, макролиды, хинин, ранолазин, тамоксифен, тикагрелор, верапамил [23].

Одновременный приём рифампицина (по 600 мг/сут) сопровождается снижением экспозиции дабигатрана на 66% [24].

### Тактика антикоагулянтной терапии перед хирургическим вмешательством / Anticoagulant therapy before surgery

Важный вопрос, который зачастую должны решать врачи стационаров, — это правила отмены антикоагулянтной терапии перед тем или иным хирургическим вмешательством.

Все плановые хирургические вмешательства по риску кровотечений условно можно подразделить на три группы (табл. 4).

**Риск кровотечений при плановых хирургических вмешательствах**

Таблица 4

Table 4

**Risk of bleeding during elective surgery**

Низкий риск	Умеренный риск	Высокий риск
<ul style="list-style-type: none"> <li>— Малые стоматологические вмешательства: <ul style="list-style-type: none"> <li>• удаление 1–3 зубов</li> <li>• операции на пародонте</li> <li>• вскрытие абсцесса</li> <li>• установка имплантата</li> </ul> </li> <li>— Эндоскопические процедуры без биопсии или резекции</li> <li>— Малые дерматологические вмешательства</li> <li>— Малые офтальмологические вмешательства: операции по поводу катаракты или глаукомы</li> <li>— Вскрытие абсцессов мягких тканей</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>— Радиочастотная абляция</li> <li>— Имплантация электростимуляторов, кардиовертеров-дефибрилляторов</li> <li>— Эндоскопия с выполнением биопсии</li> <li>— Биопсия предстательной железы или мочевого пузыря</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>— Сердечно-сосудистые и торакальные вмешательства</li> <li>— Абдоминальная хирургия и хирургия полости таза</li> <li>— Нейрохирургические вмешательства</li> <li>— Биопсия печени/почки</li> <li>— Трансуретральная резекция предстательной железы</li> <li>— Большие хирургические вмешательства с обширным повреждением тканей</li> <li>— Большие ортопедические операции</li> <li>— Ударно-волновая литотрипсия</li> </ul>

Терапия варфарином и ПОАК не должна прерываться при операциях с низким риском кровотечений [25]. В то же время умеренный и высокий риск требуют отмены антикоагулянтной терапии. Но нельзя забывать о расчёте periоперационного риска тромбоэмбологических осложнений у пациентов с ФП. Для этой категории пациентов отмена антикоагулянтной терапии может привести к серьёзным тромбоэмбологическим осложнениям.

Высокий periоперационный риск у пациентов с ФП характерен для пациентов, имеющих количество баллов по шкале CHA2DS2 — VASc > 4 при наличии искусственных клапанов, эпизодов тромбоэмболии в пределах последних 3-х месяцев. Для этих пациентов рекомендуется следующая схема:

- за 5 дней до операции — отмена варфарина;
- на 3-й и 2-й день до операции — мост — терапия низкомолекулярными (НМГ) или нефракционированными (НФГ) гепаринами;

- в день накануне операции — контроль МНО;
- после операции — возобновление терапии варфарином [25].

- При умеренном риске тромбозов (пациенты с ФП и количеством баллов по шкале CHA2DS2-VASc — 3–4 балла) рекомендуется следующая схема:
  - за 5 дней до операции — отмена варфарина;
  - мост — терапия гепаринами не требуется;
  - за 1 день до операции обязательен мониторинг МНО;
  - после операции — возобновление терапии [25].

В отличие от варфарина, применение ПОАК более предсказуемо, имеет чётко очерченные границы, поэтому в большинстве случаев переход на гепарины перед операцией не требуется.

Стандартно при нормальном клиренсе креатинина и умеренном геморрагическом риске опера-

тивного вмешательства рекомендуется прекратить терапию дабигатраном, ривароксабаном, апиксабаном за 24 часа до операции, при высоком геморрагическом риске — прекратить не менее чем за 48 часов. Мост-терапия гепаринами не требуется. Если у пациента имеется снижение клиренса креатинина, то сроки отмены увеличиваются на 24 и 48 часов соответственно [24]. Возобновлять приём ПОАК имеет смысл через 1–2 дня после операции, учитывая факт, что пик активности лекарственного вещества приходится уже на 2-й час после приёма.

### Заключение / Conclusion

Таким образом, пожилые пациенты с ФП — это популяция одновременно высокого риска инсульта и эмболических осложнений и высокого риска осложнений антикоагулянтной терапии — кровотечений. Ведение этих пациентов должно осуществляться по шкалам расчёта риска тромбоэмбологических осложнений (CHA2DS2-VASc), риска кровотечений (шкала HAS-BLED), а также с учётом выявленных факторов риска кровотечений и возможностью их коррекции. Соблюдение этих условий позволит сде-

лать терапию антикоагулянтами безопасной и эффективной.

Пожилым пациентам с ФП с количеством баллов по шкале CHA2DS2-VASc $\geq 2$  для профилактики инсульта и системных эмболий должна быть обязательно рекомендована антикоагулянтная терапия.

Проведение обязательной оценки риска кровотечений по шкале HAS-BLED. Превышение уровня  $>3$  баллов не является сигналом к отмене терапии. Риск инсульта у пожилых пациентов с ФП значимо превосходит потенциальные риски кровотечений, которых опасаются врачи и пациенты. Баллы по шкале HAS-BLED должны стать не просто констатацией риска кровотечений, а важным шагом к оценке и выявлению модифицируемых и потенциально модифицируемых факторов риска кровотечений с возможностью их устранения.

Любая вынужденная отмена антикоагулянтной терапии перед плановым оперативным вмешательством должна начинаться с оценки объёма данного вмешательства с позиций соответствующего ему риска кровотечений. При этом должен учитываться periоперационный риск тромбоэмбологических осложнений, который и будет определяющим в тактике отмены антикоагулянтной терапии.

## ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

### Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

### Участие авторов

Все авторы внесли существенный вклад в подготовку работы, прочли и одобрили финальную версию статьи перед публикацией.

### Финансирование

Работа выполнялась без спонсорской поддержки.

## СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

**Морозова Татьяна Евгеньевна** — д. м. н., профессор, зав. кафедрой общей врачебной практики Института профессионального образования ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Российская Федерация

**e-mail:** morozova\_t\_e@staff.sechenov.ru

**ORCID ID:** <https://orcid.org/0000-0002-3748-8180>

**РИНЦ SPIN-код:** 7917-1951

## ADDITIONAL INFORMATION

### Conflict of interests

The authors declare no conflict of interest.

### Authors' participation

All authors made significant contributions to the preparation of the work and read and approved the final version of the article before publication.

### Funding

The work was carried out without any sponsorship.

## ABOUT THE AUTHORS

**Tatiana E. Morozova** — Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of General Medical Practice at the Institute of Professional Education Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russian Federation

**e-mail:** morozova\_t\_e@staff.sechenov.ru

**ORCID ID:** <https://orcid.org/0000-0002-3748-8180>

**RSCI SPIN-code:** 7917-1951

**Аракелянц Амалия Ашотовна** — к. м. н., доцент кафедры общей врачебной практики Института профессионального образования ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Российская Федерация  
**Автор, ответственный за переписку**  
**e-mail:** arakelyants\_a\_a@staff.sechenov.ru  
**ORCID ID:** <https://orcid.org/0000-0002-1243-2471>  
РИНЦ SPIN-код: 4990-6008

**Ших Надежда Валерьевна** — к. м. н., доцент кафедры общей врачебной практики Института профессионального образования ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Российская Федерация  
**e-mail:** shikh\_n\_v@staff.sechenov.ru  
**ORCID ID:** <https://orcid.org/0000-0002-0087-1848>  
РИНЦ SPIN-код: 4950-7164

**Герцог Анна Алексеевна** — к. м. н., ассистент кафедры общей врачебной практики Института профессионального образования ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Российская Федерация  
**e-mail:** gertsog\_a\_a@staff.sechenov.ru  
**ORCID ID:** <https://orcid.org/0000-0002-3324-5472>  
РИНЦ SPIN-код: 7538-3299

**Amalia A. Arakelyants** — PhD, Cand. Sci. (Med), Associate Professor of the Department of General Medical Practice at the Institute of Professional Education, Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russian Federation

**Corresponding author**

**e-mail:** arakelyants\_a\_a@staff.sechenov.ru  
**ORCID ID:** <https://orcid.org/0000-0002-1243-2471>  
RSCI SPIN-code: 4990-6008

**Nadezhda V. Shikh** — PhD, Cand. Sci. (Med), Associate Professor of the Department of General Medical Practice at the Institute of Professional Education, Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russian Federation

**e-mail:** shikh\_n\_v@staff.sechenov.ru  
**ORCID ID:** <https://orcid.org/0000-0002-0087-1848>  
RSCI SPIN-code: 4950-7164

**Anna A. Gertsog** — PhD, Cand. Sci. (Med), Assistant Professor of General Medical Practice at the Institute of Professional Education, Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russian Federation

**e-mail:** gertsog\_a\_a@staff.sechenov.ru  
**ORCID ID:** <https://orcid.org/0000-0002-3324-5472>  
RSCI SPIN-code: 7538-3299

**Список литературы / References**

1. Schnabel RB, Yin X, Gona P, et al. 50 year trends in atrial fibrillation prevalence, incidence, risk factors, and mortality in the Framingham Heart Study: a cohort study. *Lancet*. 2015 Jul 11;386(9989):154-62. doi: 10.1016/S0140-6736(14)61774-8.
2. Дружилов М. А., Кузнецова Т. Ю. Фибрилляция предсердий у лиц старческого возраста и долгожителей: ретроспективный анализ клинического портрета пациентов с применением технологий искусственного интеллекта. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2023;22(7):3606. [Druzhilov MA, Kuznetsova TYu. Atrial fibrillation in the elderly and long-livers: a retrospective analysis of the clinical profile of patients using artificial intelligence. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2023;22(7):3606. (In Russ.)]. doi: 10.15829/1728-8800-2023-3606. EDN DCYTQX.
3. Ардашев А.В., Беленков Ю.Н., Матюкевич М.Ч., Снежицкий В.А. Фибрилляция предсердий и смертность: прогностические факторы и терапевтические стратегии. *Кардиология*. 2021;61(2):91-98. [Ardashev AV, Belenkov YuN, Matsiukovich MCh, Snezhitskiy VA. Atrial Fibrillation and Mortality: Prognostic Factors and Direction of Prevention. *Kardiologija*. 2021;61(2):91-98. (In Russ.)]. doi: org/10.18087/cardio.2021.2.n1348.
4. Van Gelder IC, Rienstra M, Bunting KV, et al; ESC Scientific Document Group. 2024 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur Heart J*. 2024 Sep 29;45(36):3314-3414. doi: 10.1093/euroheartj/ehae176.
5. Jugal JA, Chung MK, Armbruster AL, et al; Peer Review Committee Members. 2023 ACC/AHA/ACCP/HRS Guideline for the Diagnosis and Management of Atrial Fibrillation: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *Circulation*. 2024 Jan 2;149(1):e1-e156. doi: 10.1161/CIR.0000000000001193.
6. Фармакотерапия у лиц пожилого и старческого возраста / Д. А. Сычев, О. Н. Ткачева, Ю. В. Котовская, И. П. Малая. — М.: Издательство ООО «КОНГРЕССХИМ» — 2024. — 124 с. [Pharmacotherapy in the Elderly and Senile / DA Sychev, ON Tkacheva, YuV Kotovskaya, IP Malaya. Moscow: Publishing House "KONGRESSKHIM" LLC, 2024. (In Russ.)]. ISBN 978-5-6052709-2-8
7. Антитромботическая терапия в шкалах и алгоритмах Третьи совместные клинические рекомендации Национального научного общества воспаления и Российского научного медицинского общества терапевтов, утверждены в качестве клинических национальных рекомендаций на XV Национальном конгрессе терапевтов 2020 г., для врачей общей практики, кардиологов, неврологов и специалистов других профилей, клинические рекомендации для врачей / [Ломакин Н.В. и др.]. — Москва : ООО "Рекламное агентство "Ре Медиа", 2020. — 187. [Antithrombotic therapy in scales and algorithms. Third joint clinical guidelines of the National Scientific Society of Inflammation and the Russian Scientific Medical Society of Therapists, approved as clinical national guidelines at the XV National Congress of Therapists in 2020, for general practitioners, cardiologists, neurologists, and specialists of other profiles, clinical guidelines for doctors. Lomakin N.V. et al. Moscow: Re Media Advertising Agency LLC, 2020. (In Russ.)]. ISBN 978-5-6042468-9-4.
8. Моисеев С.В. Какие шкалы должен использовать кардиолог у пациентов с фибрилляцией предсердий? Что нового? *Клиническая фармакология и терапия*. 2020;29(4):5-16 [Moiseev SV. Which scores should use cardiologist to predict outcomes in patients with nonvalvular atrial fibrillation? *Klinicheskaya farmakologiya i terapiya. Clin Pharmacol Ther*. 2020; 29(4):5-16 (In Russ.)]. doi: 10.32756/0869-5490-2020-4-5-16.
9. Дружилов М.А., Дружилова О.Ю., Кузнецова Т.Ю., Гаврилов Д.В. Антикоагулянтная терапия при фибрилляции предсердий и высоком риске тромбоэмбологических осложнений в отдельных субъектах Российской Федерации в 2023 году. *Российский кардиологический*

- журнал. 2025;30(6):6273. [Druzhilov MA, Druzhilova OYu, Kuznetsova TYu, Gavrilov DV. Anticoagulant therapy for atrial fibrillation and high risk of thromboembolic events in certain Russian regions in 2023. *Russian Journal of Cardiology*. 2025;30(6):6273. (In Russ.)]. doi: 10.15829/1560-4071-2025-6273. EDN: WCJDKF.
10. Шляхто Е.В., Виллевальде С.В., Ежов А.В., и др. Клинический портрет пациента с фибрилляцией предсердий в Российской Федерации в зависимости от антитромботической терапии. Результаты II фазы глобального регистра GLORIA-AF. *Российский кардиологический журнал*. 2020;25(11):4179. [Shlyakhto EV, Villevalde SV, Ezhov AV, et al. Clinical performance of the atrial fibrillation in the Russian population depending on the antithrombotic therapy: findings from the GLORIA-AF registry phase 2. *Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(11):4179. (In Russ.)]. doi: 10.15829/1560-4071-2020-4179.
11. Ревишвили А.Ш., Сулимов В.А. Фибрилляция и трепетание предсердий. *КАРДИОЛОГИЯ: новости, мнения, обучение*. 2022;Том 10 №4(31):62-79. [Revishvili ASh, Sulimov VA. Atrial fibrillation and flutter. *KARDIOLOGIYA: novosti, mneniya, obuchenie*. 2020; 10, 4 (31), 2022 (In Russ.)].
12. Бернс С.А., Барбараши О.Л. Как нивелировать риск кровотечений на фоне приема антикоагулянтной терапии у пациентов с фибрилляцией предсердий? *Consilium Medicum*. 2022;24(1):36-41. [Berns SA, Barbarash OL. How to level the risk of bleeding while taking anticoagulant therapy in patients with atrial fibrillation. *Consilium Medicum*. 2022;24(1):36-41. (In Russ.)]. doi: 10.26442/20751753.2022.1.20147.
13. Gao X, Cai X, Yang Y, et al. Diagnostic Accuracy of the HAS-BLED Bleeding Score in VKA- or DOAC-Treated Patients With Atrial Fibrillation: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Cardiovasc Med*. 2021 Nov 22;8:757087. doi: 10.3389/fcvm.2021.757087.
14. Chao TF, Liu CJ, Lin YJ, et al. Oral Anticoagulation in Very Elderly Patients With Atrial Fibrillation: A Nationwide Cohort Study. *Circulation*. 2018 Jul 3;138(1):37-47. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.117.031658.
15. Сычев Д.А., Черняева М.С., Рожкова М.А., Воробьева А.Е. Потенциально не рекомендованные лекарственные средства для применения у пациентов пожилого возраста: критерии Бирса (рекомендации Американского гериатрического общества 2023 г.). *Безопасность и риск фармакотерапии*. 2024;12(3):253-267. [Sychev DA, Cherniayeva MS, Rozhkova MA, Vorobyova AE. Potentially Inappropriate Medications for Use in Older Adults: Beers Criteria (2023 American Geriatrics Society Guidelines). *Safety and Risk of Pharmacotherapy*. 2024;12(3):253-267. (In Russ.)]. doi: 10.30895/2312-7821-2024-420.
16. Grymonpre M, Steurbaut S, De Backer TL, et al. Effectiveness and Safety of Oral Anticoagulants in Older Patients With Atrial Fibrillation: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Pharmacol*. 2020 Sep 9; 11:583311. doi: 10.3389/fphar.2020.583311.
17. Lip GYH, Keshishian AV, Kang AL, et al. Oral anticoagulants for nonvalvular atrial fibrillation in frail elderly patients: insights from the ARISTOTELIANES study. *J Intern Med*. 2021 Jan;289(1):42-52. doi: 10.1111/joim.13140.
18. Кропачева Е.С., Панченко Е.П. Место дабигатрана в лечении больных фибрилляцией предсердий в свете современных рекомендаций. *Атеротромбоз*. 2023;13(1):36-45. [Kropacheva ES, Panchenko EP. The place of dabigatran in the treatment of patients with atrial fibrillation in the light of modern recommendations. *Atherothrombosis*. 2023;13(1):36-45. (In Russ.)]. doi: 10.21518/at2023-00.
19. Воробьёва Н.М., Ткачёва О.Н. Пожилой пациент с фибрилляцией предсердий: как повысить безопасность антикоагулянтной терапии? *Доктор.Ру*. 2019;10(165):16-22. [Vorobyeva NM, Tkacheva ON. An Elderly Patient with Atrial Fibrillation: Ways to Enhance Safety of Anticoagulant Therapy. *Doctor.Ru*. 2019;10(165):16-22. (In Russ.)]. doi: 10.31550/1727-2378-2019-165-10-16-22.
20. Шляхто Е. В., Баранова Е. И., Ионин В. А. Антитромботическая терапия при фибрилляции предсердий и коморбидной патологии — как выбрать оптимальное решение? *Российский кардиологический журнал*. 2021;26(12):4801. [Shlyakhto EV, Baranova EI, Ionin VA. Antithrombotic therapy for atrial fibrillation and comorbidities — how to choose the optimal solution? *Russian Journal of Cardiology*. 2021;26(12):4801. (In Russ.)]. doi: 10.15829/1560-4071-2021-4801.
21. Liu P. A comparative study of the clinical benefits of rivaroxaban and dabigatran in patients with nonvalvular atrial fibrillation with high bleeding risk. *Front Cardiovasc Med*. 2024 Sep 17;11:1445970. doi: 10.3389/fcvm.2024.1445970.
22. Рунихина Н.К., Черняева М.С., Малая И.П., и др. STOPP/START критерии версия 3. Обновленный инструмент для борьбы с полипрограммацией у гериатрических пациентов. *Российский журнал гериатрической медицины*. 2023;4(16):273-288. [Runikhina NK, Cherniayeva MS, Malaya IP, et al. Enhanced STOPP/START Criteria: A Tool for Managing Polypharmacy in Older Population. *Russian Journal of Geriatric Medicine*. 2023;4(16):273-288. (In Russ.)]. doi: 10.37586/2686-8636-4-2023-273-288.
23. Гиляревский С.Р. Клинически значимые лекарственные взаимодействия прямых пероральных антикоагулянтов: современное состояние вопроса. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии*. 2022;18(3):332-341. [Gilyarevsky SR. Clinically Significant Drug Interactions for Direct Oral Anticoagulants: State of the Art. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2022;18(3):332-341. (In Russ.)]. doi: 10.20996/1819-64462022-05-02.
24. Wiggins BS, Dixon DL, Neyens RR, et al. Select Drug-Drug Interactions With Direct Oral Anticoagulants: JACC Review Topic of the Week. *J Am Coll Cardiol*. 2020 Mar 24;75(11):1341-1350. doi: 10.1016/j.jacc.2019.12.068.
25. Джоюева О.Н., Рогожкина Е.А., Драпкина О.М. Периоперационное ведение пациентов, получающих антитромботическую терапию, в схемах и алгоритмах. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии*. 2022;18(6):717-726. [Dzhioeva ON, Rogozhkina EA, Drapkina OM. Perioperative Management of Patients Receiving Antithrombotic Therapy in Schemes and Algorithms. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2022;18(6):717-726. (In Russ.)]. doi: 10.20996/1819-6446-2022-12-12.



# Лекарственные поражения костно-мышечной системы

Постников С. С., Теплова Н. В., Грацианская А. Н., Костылева М. Н., Белоусова Л. Б.

ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н. И. Пирогова» МЗ РФ,  
Москва, Российская Федерация

## Аннотация

Лекарственные поражения костно-мышечной системы (КМС) представляют собой важную категорию нежелательных побочных реакций (НПР). В данном обзоре систематизированы основные виды ятогенных повреждений костей, мышц и суставов, классифицируемые как остеопатии, миопатии и артропатии. К группам риска относятся дети, пациенты пожилого возраста и женщины в постменопаузе, причём полипрагмазия является значимым способствующим фактором. Рассматриваются как антенатальные лекарственные эмбриофетопатии (например, связанные с талидомидом, витамином А, антikonвульсантами, варфарином), так и постнатальные поражения. Среди ключевых постнатальных нарушений обсуждаются статиновая миопатия, глюкокортикоидная миопатия и остеопороз, осложнения со стороны КМС при применении ингибиторов контрольных точек иммунитета, токсичность колхицина и пропофола. Анализируются лекарственные остеопатии, в частности вторичный остеопороз на фоне приёма глюкокортикоидов, антиконвульсивов и других препаратов при длительном применении. Также рассматриваются лекарственные артропатии, такие как лекарственная волчанка и фторхинолон-ассоциированная тендопатия и артропатия. Учитываются лежащие в основе этих НПР механизмы, включая дозозависимость, метаболические пути и иммуноопосредованные процессы. В заключении подчёркивается важность осведомлённости клиницистов о потенциальном риске поражения КМС при назначении данных лекарственных средств для своевременной диагностики, коррекции терапии и профилактики.

**Ключевые слова:** нежелательные побочные реакции; поражение костно-мышечной системы; варфарин; остеопороз; артропатии

**Для цитирования:** Постников С. С., Теплова Н. В., Грацианская А. Н., Костылева М. Н., Белоусова Л. Б. Лекарственные поражения костно-мышечной системы. *Качественная клиническая практика*. 2025;(4):48–54. <https://doi.org/10.37489/2588-0519-GCP-0004>. EDN: FOMLTQ.

**Поступила:** 30.10.2025. **В доработанном виде:** 30.11.2025. **Принята к печати:** 15.12.2025. **Опубликована:** 25.12.2025

## Drug-induced disorders of the musculoskeletal system

Sergey S. Postnikov, Natalia V. Teplova, Anna N. Gratsianskaya, Maria N. Kostyleva, Ludmila B. Belousova  
N. I. Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russian Federation

## Abstract

Drug-induced disorders of the musculoskeletal system represent a significant category of adverse drug reactions (ADRs). This review systematizes the main types of iatrogenic damage to bones, muscles, and joints, classified as osteopathies, myopathies, and arthropathies. Risk groups include children, the elderly, and postmenopausal women, with polypharmacy being a significant contributing factor. The article examines antenatal drug-induced embryopathies (e. g., associated with thalidomide, vitamin A, anticonvulsants, warfarin) and postnatal lesions. Key postnatal disorders discussed are statin-induced myopathy, glucocorticoid-induced myopathy and osteoporosis, musculoskeletal complications of immune checkpoint inhibitors, colchicine and propofol toxicity. Drug-induced osteopathies, particularly secondary osteoporosis from glucocorticoids, anticonvulsants, and other long-term medications, are analyzed. The review also covers drug-induced arthropathies, such as drug-induced lupus and fluoroquinolone-associated tendinopathy and arthropathy. The mechanisms underlying these ADRs, including dose-dependency, metabolic pathways, and immune-mediated processes, are considered. The conclusion emphasizes the importance of clinician awareness of the potential for musculoskeletal toxicity when prescribing these medications to enable timely diagnosis, management, and prevention.

**Keywords:** undesirable side effects; musculoskeletal system damage; warfarin; osteoporosis; arthropathy

**For citation:** Postnikov SS, Teplova NV, Gratsianskaya AN, Kostyleva MN, Belousova LB. Drug-induced disorders of the musculoskeletal system. *Kachestvennaya klinicheskaya praktika = Good Clinical Practice*. 2025;(4):48–54. (In Russ.). <https://doi.org/10.37489/2588-0519-GCP-0004>. EDN: FOMLTQ.

**Received:** 30.10.2025. **Revision received:** 30.11.2025. **Accepted:** 15.12.2025. **Published:** 25.12.2025.

## Введение / Introduction

Будучи химически активным веществом, лекарственное средство (ЛС), наряду с желаемым действием, может вызывать также и нежелательные побочные реакции (НПР).

Согласно списку ВОЗ, ЛС, ассоциирующиеся с поражением костно-мышечной системы (КМС), представлены 15-ю группами, доля сообщений об НПР по которым превышает 3% от общего числа сообщений об НПР [1].

Вероятность развития НПР со стороны КМС зависит от химической структуры, механизма действия, дозы, длительности, способа применения ЛС и особенностей пациента. Группу риска составляют дети с их быстрым постнатальным прирастанием костно-мышечной массы, пациенты старше 65 лет с их инволютивными изменениями КМС, а также женщины в постменопаузе. В возникновении НПР имеет значение наличие у пациента атопического статуса и сопутствующих заболеваний, применение многокомпонентного лечения (полипрагмазия), что повышает вероятность развития неблагоприятных лекарственных взаимодействий [2, 3]. В соответствии с механизмом действия НПР делятся на четыре типа: тип А — дозозависимый, тип В — аллергический, фармакогенетический, тип С — времязависимый, связанный с длительностью применения ЛС, тип D — мутагенный и тератогенный эффекты [4].

Применительно к лекарственному поражению двигательной системы возможны все четыре типа НПР. По степени выраженности возникающие изменения КМС могут быть лёгкими, транзиторными или носить стойкий характер по типу лекарственной болезни и даже быть жизнеугрожающими. По времени возникновения их можно разделить на антенатальные (эмбриофетопатии) и постнатальные.

В настоящем обзоре рассмотрены основные повреждения КМС, ассоциированные с ЛС.

**Антенатальные лекарственные поражения КМС / Antenatal drug-induced damage to the musculoskeletal system** — лекарственные эмбриофетопатии (пороки развития)

**Талидомид.** Самым известным историческим примером является рождение в конце 50-х годов прошлого века более 10 000 детей с укорочением или отсутствием верхних конечностей после применения беременными талидомида в дозе от 25 до 50 мг/день 2–3 дня в критический период для развития конечностей с 25 по 35 день гестации.

В современных условиях повышенный риск врождённых пороков развития связывают с применением вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ). В 2019 г. в РФ около 1% всех детей родилось с помощью ВРТ. Применительно к КМС риск пороков при ВРТ (микрогнатия, синдактилия пальцев ног, косолапость, дисплазия тазобедренных суставов) составляет 1,48 и связан, в том числе, с многоэтапной интенсивной медикаментозной подготовкой и гормональным сопровождением индуцированной беременности [5].

**Антиконевульсанты.** Тератогенность антиконвульсантов составляет примерно 1 случай на 250 беременностей у женщин, страдающих эпилепсией. К числу аномалий костной системы относится недоразвитие диафизов трубчатых костей, гипоплазия концевых фаланг с отсутствием ногтей, нарушение строения лицевого скелета. По степени влияния на КМС выделяются барбитураты (фенобарбитал) и производные гидантоина (фенитоин) [4, 5]. Существует специфическая аномалия — *spina bifida* — связанная с применением вальпроевой кислоты (5%) и карбамазепина (1%).

**Витамин А и ретиноиды.** Тератогенный эффект высоких доз витамина А проявляется крациофасциальными мальформациями. Пришедшие на смену витамина А его синтетические аналоги I, II, III поколений, применённые в терапевтических дозах в I-ом триместре беременности у женщин, например, с тяжёлым псориазом могут вызвать, с 25% вероятностью, тяжёлые аномалии конечностей и лицевого скелета у плода — «ретиноидный синдром» [4, 5].

**Антибиотики.** Применение тетрациклина и рифампицина у беременных для лечения микоплазменной, хламидийной или туберкулёзной инфекции сопряжено с возможностью нарушения развития скелета плода и зубного зачатка [4].

**Варфарин.** Варфарин — дериват кумарина, при использовании в критический период беременности (6–9 неделя гестации) может вызвать, примерно с 10% вероятностью, «варфариновый синдром», в который наряду с умственной отсталостью и аномалией развития глаз входят также гипоплазия костей носа и брахиодактилия. Суточная доза препарата у части женщин составляла 5 мг и меньше, а у других >5 мг [4, 5].

**Постнатальные лекарственные поражения КМС у детей и взрослых / Postnatal Drug-Induced Musculoskeletal System Disorders in Children and Adults**

**Лекарственные миопатии.** Факторы риска у взрослых [6]: 1) значительная (44%) доля мышечной массы

в общей массе тела, её богатое кровоснабжение и высокий уровень метаболизма; 2) женский пол (м: ж = 1:1,5–1,7); 3) старческий возраст; 4) приём алкоголя и злоупотребление кофе (энзимные индукторы). У детей дополнительным фактором риска может быть быстрое постнатальное нарастание костной и мышечной массы.

Наиболее частым проявлением статиновой миопатии является мышечная слабость,очные мышечные спазмы, что может сопровождаться повышением уровня креатинфосфаткиназы (КФК) [7, 8].

Симптомы обычно возникают в первые 4–6 недель терапии статинами и могут быть спровоцированы интенсивной физической нагрузкой или переохлаждением [8]. При оценке риска миотоксичности следует учитывать возможность отрицательного влияния взаимодействия статинов (аторвастатин, симвастатин, ловастатин) с макролидами, блокаторами кальциевых каналов (БКК), триазолами (флуконазол, итраконазол) и циклоспорином, которые также как и статины метаболизируются CYP3A4, хотя на практике значение этого взаимодействия невелико: частота миопатии при использовании комбинации симвастатина и циклоспорина составляет 1:70000 назначений, а на комбинации с БКК — 0 [9]. При обсуждении роли генетических факторов в происхождении статиновой миотоксичности отмечается роль полиморфизма генов CYP3A4 и гена ОАТР, кодирующего транспорт 95% вводимой дозы статинов в печень — место максимального синтеза холестерина [10, 11].

Наиболее тяжёлым, иногда фатальным проявлением статиновой миотоксичности может быть рабдомиолиз — острый распространённый некроз мышечной ткани с миоглобинурией и острой почечной недостаточностью (ОПН). Здесь фактором риска является наличие у пациентов наследственных нервно-мышечных заболеваний. В обычных же условиях частота явного рабдомиолиза (боль в мышцах, КФК >1000 Ед) невелика: ловастатин (0,6%), правастатин (0,5%), симвастатин (0,2%) и минимальный риск у флувастина [11]. Вместе с тем, совокупный миотоксический эффект статинов, требующий немедленной их отмены, не превышает 5%. В остальных случаях предлагается корректировать режим дозирования: чаще всего это пошаговое снижение дозы до переносимой или приём статинов через день или дважды в неделю, что помогает сохранить приём препаратов почти у 70% пациентов [7, 8].

**Стероидная миопатия.** Стероидная миопатия встречается у детей и взрослых всех возрастов, но чаще у женщин, детей и у онкологических пациентов.

У 60% пациентов с онкологическими заболеваниями развивается острая форма стероидной миопатии, проявляющаяся проксимальной мышечной слабостью в ногах уже в первые 2 недели терапии глюкокортикоидными препаратами (ГКС). Более тяжёлая форма острой миопатии может возникнуть при проведении пульс-терапии, например, при астматическом статусе. При этом мышечная слабость носит более генерализованный характер, включая респираторную мускулатуру, мышцы лица и шейные сгибатели. У некоторых пациентов на фоне приёма ГКС может наблюдаться не мышечная слабость, а усиление мышечного тонуса с тетанией, стридором горлани и дисфонией, что объясняется развивающейся гипокальциемией из-за ингибиования стероидами интестинальной абсорбции кальция, снижения активности витамина D и реабсорбции кальция в почках [12].

**Ингибиторы контрольных точек иммунитета (ИКТИ)** — группа препаратов, предназначенных для иммунотерапии злокачественных новообразований.

Корректируя иммунную систему пациента и восстанавливая её способность уничтожать опухолевые клетки, эти средства оказывают также иммунотоксическое действие, вызывая иммуноопосредованное поражение различных органов и систем, включая мышечную систему [13].

Отмечена связь определённого вида опухоли и скелетно-мышечных нарушений при лечении тем или иным ИКТИ-препаратором: так, при раке простаты атезолизумаб индуцирует миозит, а при раке поджелудочной железы — рабдомиолиз и миастенический синдром Ламберт-Итона. Применение при раке лёгкого ниволумаба и пембролизумаба сопровождается увеличением риска переломов, а при опухолях почки возрастает вероятность миозита, рабдомиолиза, миастении. Понятно, что это разделение условно и применение, например, ниволумаба при раке лёгкого может иногда сопровождаться побочным эффектом в виде *myasthenia gravis* со смертельным исходом [14]. Хотя все ИКТИ-препараторы способны вызвать поражение мышц, всё же существует некоторая избирательность, препарат-зависимый характер миозитов: с цемиплимабом связывают высокий риск аутоиммунного миозита, у атезолизумаба отмечают связь с полимиозитом, ипилимумаб значимо ассоциируется с дерматомиозитом, а ниволумаб — с некротизирующим миозитом. У пациентов с аутоиммунным миозитом в дальнейшем может развиться миокардит или *myasthenia gravis* (с наибольшим риском на пембролизумабе) [14].

Колхицин — липофильный алкалоид растительного происхождения, давно применяется для лечения подагры и семейной средиземноморской лихорадки, а также с профилактической и терапевтической целью при ревматических и неревматических заболеваниях, таких как болезнь Бехтерева, фиброз лёгких и печени, амилоидоз, ревматоидный артрит с системным началом [6]. Колхицин может вызывать развитие миопатии, в том числе и развитие рабдомиолиза.

Пропофол — средство для неингаляционного наркоза, применяемое для поддержания анестезии и обеспечения седативного эффекта у пациентов на искусственной вентиляции лёгких. Нарушение условий инфузии, повышение дозы пропофола  $>4$  мг/кг/час и удлинение инфузии  $>48$  час может сопровождаться развитием синдрома инфузии пропофола (Propofol infusion syndrome, PRIS), который характеризуется почечной и сердечной недостаточностью, метаболическим ацидозом и рабдомиолизом. При этом *Bzay R*, впервые описавший этот синдром, указывал, что мышечные повреждения следует считать критерием диагностики этого синдрома [15].

#### Лекарственные остеопатии / Medicinal osteopathies

**Остеопороз** — системное заболевание скелета, характеризующиеся уменьшением (потерей) костной массы и нарушением микроархитектоники костной ткани, ведущее к увеличению риска переломов, прежде всего, бедренной кости и позвонков [4].

**Системные глюкокортикоиды.** ГКС-остеопороз занимает первое место среди всех видов лекарственного остеопороза и является дозо- и время зависимым [4]. Риск остеопороза возникает, начиная с ежедневного приёма преднизолона в дозе  $\geq 5$  мг в течение  $>3$  мес. и увеличивается по мере наращивания дозы и продолжительности лечения. У 30–50% пациентов выявляются переломы позвонков и бедра. В группе риска дети — в связи с повышенным обменом костной ткани; мужчины пожилого возраста — особенно ведущие малоподвижный образ жизни и имеющие зависимость от алкоголя; женщины в постменопаузе — вследствие инволютивных процессов в костной ткани, у которых, к тому же, нередко выявляется латентный гиповитаминоз D [16].

**Антиконвульсанты (АК).** Пациенты с эпилепсией, находящиеся на длительном лечении антиконвульсантами, обладают 2–3-кратным увеличением риска переломов из-за потери костной массы и нарушения минерализации кости. Остеопатия выявлялась почти у 50% пациентов прежде всего, на более «ранних» антиконвульсантах (фенитоин, прими-

дон, фенобарбитал), а также на валпроевой кислоте, карбамазепине из-за их влияния на метаболизм витамина D. Это влияние опосредуется через индукцию энзимной системы СОХ Р450, которая активирует метаболизм витамина D с образованием неактивных метаболитов, что нарушает всасывание кальция. Потеря костной массы может наблюдаться и в тех случаях, когда нет дефицита витамина D, поэтому допускается другой возможный механизм остеопатии, связанный с антиконвульсантами — их влияние на продукцию и/или эффект паратгормона и кальцитонина. Такое предположение тем более вероятно, что при использовании антиконвульсантов часто наблюдались смешанные формы остеопатии — и остеопороз, и остеомаляция. Чтобы в полной мере оценить влияние антиконвульсантов на костную структуру следовало бы проводить денситометрию перед началом лечения для оценки исходного состояния костной ткани, а в дальнейшем контролировать ход лечения [17, 18].

**Бисфосфонаты (БФ).** Парадоксальность влияния БФ на структуру костной ткани и исходы лечения связана с особенностями их фармакодинамики (ФД) и фармакокинетики (ФК). Фармакодинамически БФ оказывают непосредственное влияние на апоптоз остеокластов, сдерживая их дифференцировку и созревание, и выступают как ингибиторы костной резорбции, внося существенный вклад в лечение остеопороза у взрослых, а, обладая приемлемой переносимостью, применяются с этой же целью и у детей в качестве препаратов I ряда [19]. Существуют 2 класса БФ: простые (этидроновая кислота, клодроновая кислота, тилудроновая кислота) и азотосодержащие (алендроновая кислота, золендроновая кислота). Последние являются более мощным ингибитором остеокластов и, соответственно, костной резорбции, а золотым стандартом лечения остеопороза считается золендроновая кислота, у которой антирезорбтивный эффект наиболее выражен при режиме дозирования 4 мг/день за неделю до начала лечения стероидами при длительности терапии 6 месяцев [19]. Кроме того, БФ делятся на 2 группы по способу доставки препарата — пероральные и парентеральные, а поскольку у первых биодоступность  $<1\%$ , как у детей, так и у взрослых, то и ожидаемая переносимость их будет лучше. ФК особенностью БФ является их активное распределение в костную ткань, где они надолго остаются, почти не подвергаясь деградации. Так, например,  $T_{1/2}$  алэндроновой кислоты составляет более 10 лет.

У детей с их интенсивно растущим скелетом влияние БФ на костную ткань отличается от взрос-

лых — это остеосклеротические изменения, что было показано у 9 детей со стероидным или ювенильным остеопорозом: средний возраст 12 лет, средняя продолжительность лечения БФ 3,4 года, средний срок последующего наблюдения 5,3 года. Важная особенность детского остеосклероза в его обратимости — проявления ослабевают после отмены препарата и закрытия ростковой зоны с дальнейшей тенденцией к исчезновению [19].

Кроме ГКС, антиконвульсантов и гепаринов, французские и испанские авторы выделяют ещё 6 классов ЛС, длительное применение которых усиливает хрупкость костей и создаёт риск переломов: ингибиторы обратного захвата серотонина, трициклические антидепрессанты, антидепрессанты, не-бензодиазепиновые гипнотики, антиретровирусные препараты, ингибиторы протонной помпы [20]. По нашему мнению, к этим 6 классам ЛС следовало бы добавить ещё два.

*Гормональные контрацептивы* — популярные у подростков, используются не только для предупреждения беременности, но и для лечения гирсутизма, акне, дисменореи. Изменяя концентрацию эстрогенов и инсулиноподобного фактора роста, комбинированные пероральные контрацептивы замедляют минерализацию костей и увеличивают риск переломов, особенно в первые 3 года *post menarche* [20].

### Лекарственные артропатии / Medicinal arthropathies

*Лекарственная волчанка* (волчаночный синдром, ЛВ). Впервые синдром был описан в 1945 г. на сульфадимезин. В настоящее время список ЛС, способных вызвать ЛВ насчитывает более 150 препаратов, в том числе прокаинамид, гидралазин, изониазид, пеницилламин, хлорпромазин, инфликсимаб, монокликин.

Течение ЛВ, как правило, благоприятное, часто со спонтанным разрешением клинической симптоматики в течение 4–6 недель, но задержкой нормализации уровня антинуклеарных антител. Однако при выраженному болевому синдроме (миалгии, артрапатии) в дебюте ЛВ может потребоваться назначение нестероидных противовоспалительных лекарственных средств [20].

*Хинолоновая артропатия* (ХА). По данным отечественных и зарубежных авторов [21–25], частота артропатий, связанных с применением фторхинолов (ФХ) составляет менее 1% и имеет отчётливый возраст-препарат зависимый характер у детей пур-

бератного возраста (10–16 лет), принимавших ципрофлоксацин. ХА у детей проявляется в двух клинических формах: артрапатическая (только боль без внешних изменений сустава) и артритическая — боль, выпот, ограничение функции. При этом поражаются суставы только синовиального типа и, как показали результаты посмертных морфологических исследований, повреждения покровного хряща и хряща зоны роста не отмечается ни при однократном, ни при повторных курсах ФХ, хотя в этих структурах, а также в синовиальной оболочке происходит некоторое нетоксическое накопление ФХ. Обе клинические формы ХА подвергаются полному обратному развитию, никак не отражаясь на росте пациентов, что полностью расходится с экспериментальными данными.

Более частым (2–6%) и более серьёзным НПР ФХ являются тендопатии с разрывом (в основном) ахилловых сухожилий и вторичным вовлечением соответствующих суставов, снижением трудоспособности и физической активности. Факторами риска ФХ — тендопатии являются мужской пол, возраст старше 65 лет, сопутствующий приём ГКС, фоновые болезни почек и диабет. Дополнительным фактором риска можно считать ожирение с учётом повышенной нагрузки на суставы при физических упражнениях. Среди ФХ наибольшим риском тендопатий обладают левофлоксацин и ципрофлоксацин. Вследствие морфологического сходства сухожилий и суставного хряща предполагается и общность механизмов артро- и тендопатий: дисбаланс нутриентов и электролитов, вызываемый фторхинолонами, может изменять функцию регуляторных протеинов (интегринов) в хондроцитах и теноцитах с исходом в апоптоз. Другим возможным механизмом повреждения сухожилий ФХ называют прямой токсический эффект за счёт содержащегося в их формуле фтора с развитием дегенеративных изменений в волокнах коллагена.

### Заключение / Conclusion

Большой перечень ЛС, способных вызывать те или иные повреждения КМС, позволяет предполагать заметную роль лекарственных повреждений двигательной системы в общей патологии КМС [26]. Возможные изменения представлены тремя основными группами — миопатии, остеопатии, артропатии. Таким образом, назначая препараты, о которых идёт речь в нашем обзоре, врачу стоит иметь соответствующую настороженность и учитывать возможность поражения КМС.

## ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

## Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

## СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

**Постников Сергей Сергеевич** — д. м. н., профессор кафедры клинической фармакологии им. Ю. Б. Белоусова ИКМ, ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н. И. Пирогова Минздрава России, Москва, Российская Федерация

**e-mail:** clinpharm@rambler.ru

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-8468-6959>

РИНЦ SPIN-код: 8442–8897

**Теплова Наталья Вадимовна** — д. м. н., профессор, зав. кафедрой клинической фармакологии им. Ю. Б. Белоусова ИКМ, ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н. И. Пирогова Минздрава России, Москва, Российская Федерация

**Автор, ответственный за переписку**

**e-mail:** teplova.nv@yandex.ru

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-4259-0945>

РИНЦ SPIN-код: 9056–1948

**Грацианская Анна Николаевна** — к. м. н., доцент кафедры клинической фармакологии им. Ю. Б. Белоусова ИКМ, ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н. И. Пирогова Минздрава России, Москва, Российская Федерация

**e-mail:** annagrats@rambler.ru

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-0876-8973>

РИНЦ SPIN-код: 9025–3037

**Костылева Мария Николаевна** — к. м. н., доцент кафедры клинической фармакологии им. Ю. Б. Белоусова ИКМ, ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н. И. Пирогова Минздрава России, Москва, Российская Федерация

**e-mail:** kostyleva\_m\_n@rdkb.ru

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-7656-1539>

РИНЦ SPIN-код: 6757–4901

**Белоусова Людмила Борисовна** — лаборант кафедры клинической фармакологии им. Ю. Б. Белоусова ИКМ, ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н. И. Пирогова Минздрава России, Москва, Российская Федерация

**e-mail:** lubelousova@mail.ru

ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0007-9130-3267>

## ADDITIONAL INFORMATION

## Conflict of interests

The authors declare no conflict of interest.

## ABOUT THE AUTHORS

**Sergey S. Postnikov** — Dr. Sci. (Med.), Professor, Department of Clinical Pharmacology named after Yu. B. Belousov, Institute of Clinical Medicine, N. I. Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russian Federation

**e-mail:** clinpharm@rambler.ru

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-8468-6959>

RSCI SPIN-code: 8442–8897

**Natalia V. Teplova** — Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Clinical Pharmacology named after Yu. B. Belousov, N. I. Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russian Federation

**Corresponding author**

**e-mail:** teplova.nv@yandex.ru

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-4259-0945>

RSCI SPIN-code: 9056–1948

**Anna N. Gratsianskaya** — Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Department of Clinical Pharmacology named after Yu. B. Belousov, Institute of Clinical Medicine, N. I. Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russian Federation

**e-mail:** annagrats@rambler.ru

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-0876-8973>

RSCI SPIN-code: 9025–3037

**Maria N. Kostyleva** — Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Clinical Pharmacology named after Yu. B. Belousov, Institute of Clinical Medicine, N. I. Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russian Federation

**e-mail:** kostyleva\_m\_n@rdkb.ru

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-7656-1539>

RSCI SPIN code: 6757–4901

**Ludmila B. Belousova** — laboratory assistant, Department of Clinical Pharmacology named after Yu. B. Belousov, Institute of Clinical Medicine, N. I. Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russian Federation

**e-mail:** lubelousova@mail.ru

ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0007-9130-3267>

## Список литературы / References

1. Conforti A, Chiamulera C, Moretti U, et al. Musculoskeletal adverse drug reactions: a review of literature and data from ADR spontaneous reporting databases. *Curr Drug Saf.* 2007 Jan;2(1):47–63. doi: 10.2174/157488607779315516.
2. Клиническая фармакология : национальное руководство / под ред. Ю. Б. Белоусова, В. Г. Кукеса, В. К. Лепахина, В. И. Петрова. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2014. [Clinical pharmacology: national guidelines. Ed by YuB Belousov, VG Kukes, VK Lepakhin, VI Petrov. Moscow: GEOTAR-Media, 2014. (In Russ.)].
3. Мазурин А. В., Воронцов И. М. Пропедевтика детских болезней. — М: Медицина, 1985. — 432 с. [Mazurin A. V., Vorontsov I. M. Propaediatrics of childhood diseases. M: Medicine, 1985. (In Russ.)].

4. Зборовский А. Б., Тюренков И. Н., Белоусов Ю. Б. Неблагоприятные побочные эффекты лекарственных средств. — Москва : Мед. информ. агентство, 2008. — 651 с. [Zborovsky AB, Tyurenkov IN, Belousov YuB. Adverse side effects of drugs. Moscow: Med. information agency, 2008. (In Russ.)]. ISBN 5-89481-463-4.
5. Sidhu HS, Venkatanarasimha N, Bhatnagar G, et al. Imaging features of therapeutic drug-induced musculoskeletal abnormalities. *Radiographics*. 2012 Jan-Feb;32(1):105-27. doi: 10.1148/rug.321115041.
6. Janssen L, Allard NAE, Saris CGJ, et al. Muscle Toxicity of Drugs: When Drugs Turn Physiology into Pathophysiology. *Physiol Rev*. 2020 Apr 1;100(2):633-672. doi: 10.1152/physrev.00002.2019.
7. Теплова Н.В., Евсиков Е.М. Фармакоэкономическая эффективность нового генерика аторвастатина – препарата Тулип – у больных с гиперлипидемией. *РМЖ*. 2006;14(2):122-126. [Teplova NV, Esvikov EM. Pharmacoeconomic effectiveness of a new generic atorvastatin drug, Tulip, in patients with hyperlipidemia. *RMJ*. 2006;14(2):122-126. (In Russ.)]. EDN: ZPXJRW
8. Теплова Н.В. Вазилип в лечении атеросклероза и гиперлипидемии. *РМЖ*. 2005;13(2):94-96. [Teplova NV. Vasilip in the treatment of atherosclerosis and hyperlipidemia. *RMJ*. 2005;13(2):94-96. (In Russ.)]. EDN: WBWRKX
9. James E Tisdale, and Douglas A Miller. Editors. *Drug-Induced Diseases: Prevention, Detection, and Management*. 2005. Bethesda: American Society of Health-System Pharmacists. 870. ISBN 1-58528-086-0.
10. Белоусов Ю.Б., Гуревич К.Г. Общая и частная клиническая фармакокинетика. М. «Ремедиум» 2006. [Belousov YuB, Gurevich KG. General and specific clinical pharmacokinetics. Moscow: Remedium, 2006. (In Russ.)].
11. Клиническая фармакология по Гудману и Гилману. Под общей редакцией А. Г. Гилмана, редакторы Дж. Хардман и Л. Лимбред. В четырех томах. Пер. с англ. — М.: Практика, 2006. — 448 с. [Clinical pharmacology according to Goodman and Gilman. Ed by AG Gilman, J Hardman, and L Limbred. In four volumes. Translated from English. Moscow: Praktika, 2006. (In Russ.)]. ISBN 5-89816-069-8.
12. Ward LM, Bakhamis SA, Koujok K. Approach to the Pediatric Patient With Glucocorticoid-Induced Osteoporosis. *J Clin Endocrinol Metab*. 2025 Jan 21;110(2):572-591. doi: 10.1210/clinem/dgae507.
13. Liu H, Li Y, Li J, et al. Musculoskeletal adverse events induced by immune checkpoint inhibitors: a large-scale pharmacovigilance study. *Front Pharmacol*. 2023 Oct 10;14:1199031. doi: 10.3389/fphar.2023.1199031.
14. Chen YH, Liu FC, Hsu CH, Chian CF. Nivolumab-induced myasthenia gravis in a patient with squamous cell lung carcinoma: Case report. *Medicine (Baltimore)*. 2017 Jul;96(27):e7350. doi: 10.1097/MD.0000000000007350.
15. Постников С.С., Костылева М.Н., Брюсов Г.П. Случай «синдрома инфузии пропофола» у ребёнка 10 лет. *Безопасность и риск фармакотерапии*. 2016;(4):5-10. [Postnikov SS, Kostyleva MN, Bryusov GP. «Propofol infusion syndrome» - case in a child of 10 years. *Safety and Risk of Pharmacotherapy*. 2016;(4):5-10. (In Russ.)].
16. Основы фармакотерапии детей и взрослых : руководство для врачей / И. Б. Михайлов. — Москва, Санкт-Петербург : ACT ; Сова, 2005. — 798 с. [Fundamentals of Pharmacotherapy for Children and Adults: A Guide for Physicians. Mikhailov IB. Moscow, St. Petersburg : AST ; Sova, 2005. (In Russ.)]. ISBN 5-17-030020-4.
17. Bartl R. Antiepileptika-induzierte Osteopathie. Formen, Pathogenese, Prophylaxe, Früherkennung, Therapie [Antiepileptic drug-induced osteopathy. Subtypes, pathogenesis, prevention, early diagnosis and treatment]. *Dtsch Med Wochenschr*. 2007 Jul 29;132(27):1475-9. German. doi: 10.1055/s-2007-982057.
18. van Persijn van Meerten EL, Kroon HM, Papapoulos SE. Epi- and metaphyseal changes in children caused by administration of bisphosphonates. *Radiology*. 1992 Jul;184(1):249-54. doi: 10.1148/radiology.184.1.1609087.
19. Jia L, Hu Y, Jin G. Post-cranioopharyngioma surgery hypocalcemia due to denosumab use for osteoporosis: A case report. *Medicine (Baltimore)*. 2024 Sep 13;103(37):e39649. doi: 10.1097/MD.00000000000039649.
20. Большая российская энциклопедия лекарственных средств. Т. 2. — 2001. — 821 с. [The Great Russian Encyclopedia of Medicines. Vol. 2. 2001. (In Russ.)]. ISBN 5-901302-01-X, 5-901302-03-8.
21. Kim Y, Paik M, Khan C, et al. Real-world safety evaluation of musculoskeletal adverse events associated with Korean pediatric fluoroquinolone use: a nationwide longitudinal retrospective cohort study. *Sci Rep*. 2019 Dec 27;9(1):20156. doi: 10.1038/s41598-019-56815-y.
22. Bradley JS, Kauffman RE, Balis DA, et al. Assessment of musculoskeletal toxicity 5 years after therapy with levofloxacin. *Pediatrics*. 2014 Jul;134(1):e146-53. doi: 10.1542/peds.2013-3636.
23. Постников С.С., Ермилин А.Е., Костылева М.Н., Грацианская А.Н. Фторхинолоны в педиатрии: акцент на артотоксичность. *Педиатрия им. Г.Н. Сперанского*. 2020;99(4):172-177. [Postnikov SS, Ermilin AE, Kostyleva MN, Gratsianskaya AN. Fluoroquinolones in pediatrics: emphasis on arthrototoxicity. *Pediatria n.a. G.N. Speransky*. 2020;99(4):172-177. (In Russ.)].
24. Sergey Postnikov, Natalia Teplova, Galina Chervyakova, et al. Monofluoroquinolones (MFQs): Safetyuseinpediatrics (Clinical, Morphological and Follow-up Data). *Am J Pediatr*. 2021;7(4):182-188. doi: 10.11648/j.ajp.20210704.11.
25. Huruba M, Farcas A, Leucuta DC, et al. A VigiBase descriptive study of fluoroquinolone induced disabling and potentially permanent musculoskeletal and connective tissue disorders. *Sci Rep*. 2021 Jul 13;11(1):14375. doi: 10.1038/s41598-021-93763-y.
26. Путилина МВ, Теплова НВ. Лекарственная безопасность как приоритетное направление отечественной медицины. *Лечебное дело*. 2019;4:7-14. [Putilina MV, Teplova N. V. Drug safety as a priority area of domestic medicine. *General Medicine*. 2019;4:7-14. (In Russ.)]. doi: 10.24411/2071-5315-2019-12152. EDN: RSQEWX



# Профиль безопасности ципрофлоксацина в педиатрической популяции: анализ базы данных спонтанных сообщений

Бутранова О. И.<sup>1</sup>, Кустов Ю. О.<sup>1</sup>, Зырянов С. К.<sup>1</sup>, Асецкая И. Л.<sup>1</sup>, Терехина Е. Н.<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов имени Патрика Лумумбы», Москва, Российская Федерация

<sup>2</sup> ФГБУ «Информационно-методический центр по экспертизе, учету и анализу обращения средств медицинского применения» Росздравнадзора, Москва, Российская Федерация

## Аннотация

**Актуальность.** Фторхинолоны (ФХ) группа антибактериальных препаратов (АБП), динамика потребления которых растёт как в общей, так и в педиатрической популяции. Основным ФХ, назначаемым в педиатрии, является ципрофлоксацин, использующийся у пациентов с муковисцидозом, онкологией, тяжёлыми полирезистентными инфекциями. Возможное токсическое воздействие ципрофлоксацина на многие органы и системы, включая опорно-двигательный аппарат, нервную, сердечно-сосудистую системы, делает актуальной задачу мониторинга безопасности применения данного ФХ у детей в условиях реальной клинической практики.

**Цель.** Оценка профиля безопасности ципрофлоксацина у детей с использованием национальной базы спонтанных сообщений.

**Методы.** Ретроспективное фармакоэпидемиологическое исследование спонтанных сообщений (СС), поступивших в подсистему «Фармаконадзор 2.0» Автоматизированной информационной системы (АИС) Росздравнадзора в период с 01.04.2019 по 01.03.2023 гг.

**Результаты.** Большинство нежелательных реакций (НР) развивались в течение первых суток (43,3%) после назначения АБП. Большая часть НР была зарегистрирована у пациентов мужского пола (73,2%). Наиболее вовлечённые возрастные группы включали 0–1 год (31,7%) и 10–15 лет (36,6%). Нарушения со стороны иммунной системы (31,3%) лидировали в структуре НР.

**Заключение.** Выявленный профиль НР ципрофлоксацина указывает на необходимость рационального ограничения использования данного АБП в педиатрической популяции. При невозможности его замены на иной АБП с близким спектром действия рекомендован постоянный мониторинг симптомов НР, что особенно важно в популяции детей до года.

**Ключевые слова:** фармаконадзор; нежелательные реакции; педиатрическая популяция; фторхинолоны; ципрофлоксацин

**Для цитирования:** Бутранова О. И., Кустов Ю. О., Зырянов С. К., Асецкая И. Л., Терехина Е. Н. Профиль безопасности ципрофлоксацина в педиатрической популяции: анализ базы данных спонтанных сообщений. *Качественная клиническая практика*. 2025; (4):55–64. <https://doi.org/10.37489/2588-0519-GCP-0005>. EDN: KWFHYD.

Поступила: 23.10.2025. В доработанном виде: 27.11.2025. Принята к печати: 15.12.2025. Опубликована: 25.12.2025.

## Safety profile of ciprofloxacin in the pediatric population: analysis of the database of spontaneous reports

Olga I. Butranova<sup>1</sup>, Yuri O. Kustov<sup>1</sup>, Sergey K. Zyryanov<sup>1</sup>, Irina L. Asetskaya<sup>1</sup>, Elizaveta N. Terekhina<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> Peoples' Friendship University of Russia named after Patrice Lumumba, Moscow, Russian Federation

<sup>2</sup> Roszdravnadzor Information and Methodological Center for Examination, Accounting, and Analysis of the Circulation of Medical Products, Moscow, Russian Federation, Moscow, Russian Federation, Moscow, Russian Federation

## Abstract

**Background.** Fluoroquinolones (FQs) are a group of antibacterial drugs (AB), and their consumption is increasing in both the general and pediatric populations. The main FQ prescribed in pediatrics is ciprofloxacin, which is used in patients with cystic fibrosis, oncology, and severe multidrug-resistant infections. The potential toxic effects of ciprofloxacin on various organs and

systems (e.g., musculoskeletal, nervous, and cardiovascular systems) highlight the importance of monitoring the real-world safety of this FQ in children.

**Objective.** The safety profile of ciprofloxacin in children was assessed using the National Spontaneous Reporting Database.

**Methods.** Retrospective pharmacoepidemiologic study of spontaneous reports (SRs) received in the Pharmacovigilance 2.0 subsystem of the Automated Information System (AIS) of Roszdravnadzor from 01.04.2019 to 01.03.2023.

**Results.** Most adverse reactions (ADRs) developed within the first 24 h (43.3%) after the AB prescription. Most ADRs were registered in male patients (73.2%). The most involved age groups were 0–1 year (31.7%) and 10–15 years (36.6%). Immune system disorders (31.3%) were the leading cause of ADRs.

**Conclusion.** The identified ADR profile of ciprofloxacin indicates the need for rational restriction of the use of this AB in the pediatric population; if it is impossible to replace it with another AB with a similar spectrum of activity, constant monitoring of symptoms of adverse reactions is recommended, which is especially important in the population of children under one year of age.

**Keywords:** pharmacovigilance; adverse drug reactions; pediatric population; fluoroquinolones; ciprofloxacin

**For citation:** Butranova OI, Kustov YuO, Zyryanov SK, Asetskaya IL, Terekhina EN. Safety profile of ciprofloxacin in the pediatric population: analysis of the database of spontaneous reports. *Kachestvennaya klinicheskaya praktika = Good Clinical Practice.* 2025;(4):55–64. (In Russ.). <https://doi.org/10.37489/2588-0519-GCP-0005>. EDN: KWFHYD.

**Received:** 23.10.2025. **Revision received:** 27.11.2025. **Accepted:** 15.12.2025. **Published:** 25.12.2025.

## Введение / Introduction

Анализ реальной клинической практики обнаруживает достаточно высокий уровень потребления фторхинолона (ФХ) у детей. Так, по данным оценки амбулаторной практики США (период с 2000 по 2018 годы) было обнаружено, что частота назначений данной группы антибактериальных препаратов (АБП) в педиатрической популяции составляла 5,5 на 1000 человеко-лет [1], пик приходился на возрастную группу 12–17 лет. Анализ показаний обнаружил, что ФХ чаще всего назначались детям для терапии инфекций мочевыводящих путей (21,8%), далее с большим отрывом следовали такие показания, как синусит (8%) и инфекции желудочно-кишечного тракта (7%) [1]. Мировая практика свидетельствует о том, что назначение ФХ у детей в стационарах чаще всего осуществляется при наличии инфекций на фоне онкологии, при интраабдоминальных инфекциях, а также при муковисцидозе [2]. Основные ограничения использования ФХ в педиатрии связаны с потенциальным хондротоксическим действием препаратов данной группы. В частности, в исследовании детей с муковисцидозом было установлено, что частота развития ФХ-индцированной артропатии составляет 7,6% [3]. В ряду всех ФХ наиболее длительный опыт применения у детей имеет такой препарат, как ципрофлоксацин. По данным российской базы данных нежелательных реакций (НР) на него долю приходится до 33,5% спонтанных сообщений (СС), содержащих данные о НР ФХ [4], что свидетельствует о высоких рисках, связанных с применением ципрофлоксацина в об-

щей популяции. Изучение структуры НР, вызванных ципрофлоксацином у лиц ≤18 лет, является актуальной задачей, направленной на повышение безопасности фармакотерапии данной категории пациентов. **Цель исследования** — оценить профиль безопасности ципрофлоксацина у детей на основе ретроспективного анализа базы данных автоматизированной информационной системы (АИС) Росздравнадзора.

## Материалы и методы / Materials and methods

Было проведено ретроспективное фармакоэпидемиологическое исследование. Объект исследования — СС, поступившие в подсистему «Фармаконадзор 2.0» АИС Росздравнадзора в период с 01.04.2019 по 01.03.2023 гг. В работу включались СС с данными о НР, связанные с приемом ципрофлоксацина, возраст пациентов находился в диапазоне от 0 до 18 лет. Исключались дубликаты и невалидные СС. Для идентификации НР использовали MedDRA (Medical Dictionary for Regulatory Activities Terminology) версия 25.0. Оценка причинно-следственной связи выполнялась с использованием алгоритмов Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) и алгоритма Наранжо. Графическая схема исследования представлена на рисунке.

Статистическая обработка данных проводилась с использованием программного обеспечения Microsoft Excel 2019. Для анализа всех параметров мы применяли методы описательной статистики. Качественные переменные описывали при помощи абсолютных (*n*) и относительных (%) значений.



**Рис.** Алгоритм ретроспективного фармакоэпидемиологического исследования безопасности ципрофлоксацина в педиатрической популяции

**Fig.** Algorithm for a retrospective pharmacoepidemiological study of the safety of ciprofloxacin in the pediatric population

Примечания: СС — спонтанные сообщения.

Notes: SR — spontaneous reports.

## Результаты / Results

Общее число зарегистрированных СС с НР, развившимися на фоне приёма ФХ у лиц ≤18 лет, составило 97. Из них доля СС с информацией о ципро-

флоксацине составила 42,3% ( $n=41$ ). Средний возраст пациентов составил  $14\pm6,86$  лет ( $min=3$  месяца,  $max=18$  лет). Информация о поле и возрасте пациентов (исходя из данных, указанных в СС) представлена в таблице 1.

Таблица 1  
Демографические характеристики, полученные на основе анализа спонтанных сообщений

Table 1

Demographic characteristics based on the analysis of spontaneous reports

Параметр	Спонтанные сообщения $n$ (%)
<b>Пол</b>	
Мужской	30 (73,2)
Женский	11 (26,8)
<b>Возраст</b>	
Средний возраст (±стандартное отклонение)	$14\pm6,86$ лет
min	3 месяца
max	18 лет
<b>Возрастная группа, годы</b>	
0–1	13 (31,7)
1–5	2 (4,9)
5–10	3 (7,3)
10–15	15 (36,6)
15–18	8 (19,5)

Таблица 2  
Источники репортирования

Table 2

Reporting sources

Источник репортирования	Спонтанные сообщения $n$ (%)
Медицинский работник	23 (56,1)
Региональный центр фармаконадзора	1 (2,4)
Уполномоченный орган	5 (12,2)
Фармацевтическая компания	12 (29,3)

Более половины всех СС поступило от медицинских работников (56,1%,  $n=23$ ), прочие источники репортирования продемонстрированы в таблице 2.

Оценка данных СС, включающих показания для применения ципрофлоксацина у детей, позволила выявить отсутствие информации в 17,1% ( $n=7$ ). Тем не менее, спектр выявленных показаний оказался достаточно обширным (табл. 3), его анализ позволил установить, что муковисцидоз (12,3%,  $n=5$ ) и болезнь Крона (7,3%,  $n=3$ ) являлись наиболее распространёнными диагнозами, повлекшими назначение ципрофлоксацина в педиатрической популяции.

Таблица 3  
Структура показаний для применения ципрофлоксацина в педиатрической популяции согласно данным спонтанных сообщений

Table 3

Indication structure for the use of ciprofloxacin in the pediatric population according to spontaneous reports

Показание	Спонтанные сообщения	
	n (всего=41)	%
Неизвестно	7	17,1
Муковисцидоз	5	12,2
Болезнь Крона	3	7,3
Антибактериальная терапия синегнойной инфекции	2	4,9
Бактериальная пневмония	2	4,9
Острый пиелонефрит	2	4,9
Прочие*	20	48,8

Примечание: \* — показания, указанные в спонтанном сообщении.  
Note: \* — readings specified in spontaneous reports.

Критерии серьёзности

Таблица 4

Criteria of seriousness

Table 4

Критерий серьёзности	Нежелательные реакции, n (всего=67)	Нежелательные реакции, %
<b>Серьёзные нежелательные реакции</b>		
Госпитализация или её продление	33	49,3
Клинически значимое событие	22	32,8
Угроза жизни	3	4,5
<b>Несерьёзные нежелательные реакции</b>		
Не применимо	9	13,4

На основании данных 41 СС было выявлено всего 68 НР. Анализ связи между развитием НР и использованием ципрофлоксацина дал следующие результаты. Определённая связь была выявлена в 47,1% (n=32), возможная — в 38,2% (n=26), вероятная — в 13,2% (n=9), сомнительная — в 1,5% (n=1). В дальнейший анализ были включены исключительно НР с высоким уровнем связи (определенная, возможная, вероятная) (n=67).

Применение критериев серьёзности позволило установить, что к серьёзным НР относились 86,6% (n=58), несерьёзным — 13,4% (n=9).

Исходы были представлены в основном выздоровлением без последствий (n=22, 53,7%) и улучшением состояния (n=12, 29,3%). Детальная структура исходов представлена в таблице 5.

Таблица 5  
Исходы, отмеченные в спонтанных сообщениях

Table 5

Outcomes marked in spontaneous reports

Исход	Спонтанные сообщения	
	n (всего=41)	%
Выздоровление без последствий	22	53,7
Улучшение состояния	12	29,3
Выздоровление с последствиями	5	12,2
Неизвестно	2	4,9

Следующий этап работы включал оценку временного промежутка между приёмом ципрофлоксацина и развитием НР. В большинстве случаев НР характеризовались немедленным развитием (0 дней между приёмом препарата и НР) — 43,3% (n=29), детальная информация представлена в таблице 6.

Таблица 6  
Время между приёмом ципрофлоксацина и развитием нежелательных реакций

Table 6

Time between administration of ciprofloxacin and development of adverse reactions

Время до развития нежелательных реакций, дни	Нежелательные реакции	
	n (всего=67)	%
0	29	43,3
Неизвестно	22	32,8
4	6	9,0
2	4	6,0
3	2	3,0
1	1	1,5
5	1	1,5
6	1	1,5
13	1	1,5

Оценка структуры НР с использованием MedDRA позволила выявить 13 системно-органных классов (СОК), вовлечённых в НР, связанные с приёмом ципрофлоксацина у детей (табл. 7). Нарушения со стороны иммунной системы были выявлены в качестве

лидирующего СОК (31,3%,  $n=21$ ), второе место в общей структуре принадлежало общим нарушениям и реакциям в месте введения (13,4%,  $n=9$ ), третье — нарушениям со стороны нервной системы (11,9%,  $n=8$ ), подробная структура приведена в таблице 7.

Таблица 7

**Структура системно-органных классов, вовлечённых в нежелательные реакции, связанные с приёмом ципрофлоксацина у детей**

Table 7

**Structure of systemic-organ classes involved in adverse reactions associated with ciprofloxacin administration in children**

Системно-органный класс	Количество нежелательных реакций, $n$ (всего=67)	Доля нежелательных реакций, %
Нарушения со стороны иммунной системы	21	31,3
Общие нарушения и реакции в месте введения	9	13,4
Нарушения со стороны нервной системы	8	11,9
Лабораторные и инструментальные данные	7	10,4
Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей	6	9,0
Психические расстройства	3	4,5
Нарушения со стороны сосудов	3	4,5
Инфекции и инвазии	2	3,0
Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей	2	3,0
Проблемы с продуктом	2	3,0
Хирургические и медицинские процедуры	2	3,0
Нарушения со стороны мышечной, скелетной и соединительной ткани	1	1,5
Нарушения со стороны органов дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения	1	1,5

Таблица 8

**Структура нежелательных реакций для системно-органного класса «Нарушения со стороны иммунной системы»**

Table 8

**Structure of adverse reactions for the system-organ class "Immune system disorders"**

Системно-органный класс: Нарушения со стороны иммунной системы	Нежелательные реакции	
	$n$ (всего=21)	%
Крапивница	6	28,57
Зуд	4	19,05
Сыпь	4	19,05
Сplenомегалия	2	9,52
Аллергическая реакция на химические вещества	1	4,76
Анафилактический шок	1	4,76
Ангиоотёк	1	4,76
Дерматит аллергический	1	4,76
Отёк	1	4,76

Ниже представлены детальные данные, описывающие топ-3 наиболее распространённых СОК. Для СОК «Нарушения со стороны иммунной системы» доля лиц мужского пола была равна 47,6% (n=10), женского — 52,4% (n=11). Средний возраст составил  $12,0 \pm 5,7$  лет (min=4 месяца, max=18 лет). Наиболее распространённой НР являлась крапивница (28,6%, n=6), информация о полной структуре НР для рассматриваемого СОК представлена в таблице 8.

Второй по распространённости СОК, выявленный в нашем исследовании, — «Нарушения и реакции в месте введения». Здесь мужской пол был выявлен в 55,6% (n=5), женский — в 44,4% (n=4). Средний возраст составил  $14,4 \pm 2,7$  (min=10, max=18)

лет. Выявленные НР включали сыпь (44,4%, n=4) и эритему в месте введения (22,2%, n=2), а также боль в месте инфузии и установки катетера (22,2%, n=2). Флебит в месте инфузии отмечался в одном случае (11,1%).

СОК «Нарушения со стороны нервной системы» в большинстве случаев был отмечен у лиц мужского пола (87,5%, n=7), женский пол был отмечен в 12,5% (n=1). Средний возраст составил  $15,0 \pm 2,7$  (min=9, max=17) лет. В двух случаях НР были представлены головокружением (25%). Следующие НР отмечались по одному разу: астения, головная боль, потеря сознания, рвота, состояние спутанности сознания и тики.

Таблица 9

Общая структура нежелательных реакций, связанных с приёмом ципрофлоксацина у детей

Table 9

The overall structure of adverse reactions associated with the use of ciprofloxacin in children

Нежелательные реакции	n (всего=67)	%
Крапивница	7	10,4
Сыпь	7	10,4
Повышение уровня трансаминаз	6	9,0
Зуд	4	6,0
Эритема в месте инъекции	2	3,0
Тромбофлебит	2	3,0
Сplenомегалия	2	3,0
Отёк	2	3,0
Неэффективность лекарственного препарата	2	3,0
Медикаментозное поражение печени	2	3,0
Использование, не предусмотренное инструкцией	2	3,0
Инфекция, обусловленная бактериями рода <i>Stenotrophomonas</i>	2	3,0
Головокружение	2	3,0
Гепатоцеллюлярное поражение	2	3,0
Гепатомегалия	2	3,0
Боль в месте инфузии	2	3,0
Прочие	19	28,4

В общей структуре НР, идентифицированных с применением предпочтительных терминов MedDRA, были выявлены следующие лидеры: крапивница (10,4%, n=7), сыпь (10,4%, n=7) и повышение уровня трансаминаз (9,0%, n=6). Подробная структура всех НР, выявленных в нашем исследовании, приведена в таблице 9.

## Обсуждение / Discussion

Результаты нашего исследования свидетельствуют о наибольшей частоте НР, связанных с приёмом ципрофлоксацина, в двух возрастных группах: от 0 до 1 года (31,7%) и от 10 до 15 лет (36,6%). Анализ НР ФХ в педиатрической популяции, выполненный

в США с использованием базы данных Food and Drug Administration Adverse Event Reporting System (FAERS), выявил подростков в качестве основной возрастной группы, вовлечённой в НР, связанные с приёмом ципрофлоксацина (48,52%,  $n=279$ ), при этом на долю младенцев приходилось 16,87% ( $n=97$ ) [5]. В ещё одной работе, выполненной на основе базы данных FAERS, возрастная группа от 12 до 18 лет была определена в качестве лидирующей для всех выявленных в качестве подозреваемых препаратов ФХ (47,4%,  $n=2231$ ) [6]. Несмотря на тот факт, что основным ограничением исследований, направленных на анализ СС, зарегистрированных в базах данных систем фармаконадзора различных стран, является невозможность прямого сопоставления частоты развития НР и уровня потребления препаратов, мы можем предполагать, что объяснением большей частоты НР ФХ и, в частности, ципрофлоксацина в подростковом возрасте является, прежде всего, более высокая частота назначений в сравнении с остальными возрастными группами. Подтверждением могут служить результаты анализа числа рецептов на ФХ, выписанных детям на этапе амбулаторного лечения (США, период с 1 января 2000 года по 31 декабря 2018 года): на группу лиц от 12 до 17 приходилось 86,2% всех назначений ФХ [1].

Значительная доля НР, связанных с приёмом ципрофлоксацина, в нашем исследовании приходилась на возрастную группу от 0 до 1 года. Полученные нами результаты требуют более детального анализа потребления ФХ у младенцев и оценки рациональности подобных назначений.

Анализ структуры НР, связанных с приёмом ципрофлоксацина, позволил нам определить в качестве лидера нарушения со стороны иммунной системы, при этом большинство выявленных НР относились к аллергическим реакциям. В сравнении с беталактамами ФХ значительно в меньшей степени ассоциированы с реакциями гиперчувствительности; тем не менее опубликованные данные указывают на возможность развития различных форм лекарственно-индуцированной аллергии на фоне приёма ФХ, включая ФХ-индуцированную анафилаксию. Основные её механизмы могут включать иммуноглобулин Е (IgE) зависимые пути, а также не-IgE-пути, роль в реализации которых играет рецептор тучных клеток, связанный с G-белком (MRGPRX2) [7]. Реакции гиперчувствительности замедленного типа также описаны для ФХ, в их основе лежат Т-клеточные механизмы, а клинические проявления включают преимущественно кожные реакции, в том числе тяжёлые [8]. Российские данные свидетельствуют о том, что

на долю ципрофлоксацина приходится 2,1% случаев анафилаксии, индуцированной антибактериальными препаратами [9], а также 2,7% случаев тяжёлых кожных аллергических реакций, вызванных антибиотиками (синдром Стивенса-Джонсона и токсический эпидермальный некролиз) [10]. Оценивая силу сигнала об аллергических реакциях для ципрофлоксацина в сравнении с другими ФХ, можно отметить её умеренную величину. Так, коэффициент отношения шансов репортования (англ. Reporting Odds Ratio; ROR) для всего класса ФХ составил 2,09 (95%, ДИ: 1,85–2,36), для ципрофлоксацина — 1,81 (1,42–2,30), для левофлоксацина — 2,01 (1,61–2,50), для моксифлоксацина — 4,20 (3,19–5,51) [11].

Для диагностики лекарственно-индуцированной аллергии традиционно используются кожные пробы. В этом отношении важно отметить, что их результаты для ФХ могут быть недостаточно информативными, что связано со способностью препаратов данной группы вызывать прямую активацию тучных клеток [7, 12]. Вместе с тем для ФХ нетипично явление перекрёстных аллергических реакций, о чём свидетельствуют результаты ретроспективного исследования, оценивавшего реакцию на повторное введение отличающегося ФХ у пациентов с подтверждённой аллергией немедленного типа ( $n=321$ ). Частота развития реакций гиперчувствительности немедленного типа после повторного применения отличающегося ФХ, составила 2,5%. В когорте пациентов с установленной аллергией на ципрофлоксацин частота составила 2,5%, на левофлоксацин — 2,0%, на моксифлоксацин — 5,3% [13], что в целом свидетельствует о возможности использования группы ФХ у пациентов с аллергией на отдельные представители.

НР, относящиеся к общим нарушениям и реакциям в месте введения, занимали второе место в общей структуре, согласно нашим данным. Данный вид НР типичен для ципрофлоксацина в педиатрической популяции, о чём свидетельствуют результаты, полученные Li Y, et al (2024): анализ базы данных FAERS обнаружил, что общие нарушения и реакции в месте введения лидировали в общей структуре НР для данного ФХ (26,13%) [5]. Интересно отметить, что анализ НР ципрофлоксацина в общей популяции, осуществлённый на основе базы данных Росздравнадзора за период с 2008 по 2018 год, также обнаружил, что общие нарушения и реакции в месте введения были вторым по частоте СОК (21,1%,  $n=719$ ) [14], что указывает на то, что риск подобных нарушений не связан с возрастом пациентов.

Нарушения со стороны нервной системы, связанные с применением ФХ в целом и ципрофлоксацина в частности, являются одними из наиболее часто упоминающихся в результатах международных исследований. По нашим данным, НР данной группы были третьими по частоте в общей структуре. В целом нейропсихиатрические НР ФХ представляют значимую проблему в общей популяции, их клинические манифестации могут включать различные формы, от психозов до депрессии [15]. По данным США, неврологические нарушения, связанные с приёмом ципрофлоксацина, отмечаются преимущественно у подростков, при этом среди психиатрических НР лидирует генерализованное тревожное расстройство (ROR: 88,33) [5]. Рассматривая психиатрические НР ФХ, можно отметить, что в целом их частота варьируется от 1 до 4,4%, а механизм развития может быть связан со способностью ФХ выступать в роли антагонистов по отношению к ГАМК-рецепторам, либо в роли агонистов по отношению к NMDA-рецепторам [16].

Важной особенностью профиля безопасности ципрофлоксацина, по нашим данным, стало минимальное число выявленных НР, относящихся к нарушениям со стороны мышечной, скелетной и соединительной ткани (1,5%,  $n=1$ ), традиционно выступающих в роли основных НР, ассоциирующихся с ФХ и ограничивающих их применение в педиатрической популяции. Анализ реальной клинической практики (англ. real-world data; RWD) применения ФХ у детей свидетельствует о сравнительно низком риске развития нарушений со стороны опорно-двигательного аппарата. По данным популяционного продольного ретроспективного исследования (Корея, период с 2002 по 2015 гг.), сравнение когорт детей, получавших ФХ и получавших амоксициллин, обнаружило повышение риска на 19% в первой когорте (относительный риск, ОР: 1,19; 95% ДИ: 1,01–1,40;  $p=0,042$ ). При этом сравнение различных возрастных групп внутри когорты

<18 лет обнаружило, что достоверное повышение риска, связанного с приёмом ФХ, отмечалось лишь у детей старше 10 лет (корректированный ОР: 1,22; 95% ДИ 1,03–1,45;  $p=0,022$ ), а при увеличении периода наблюдения до 90 или 180 дней риск становился статистически незначимым [17]. Неоднородность имеющихся данных по распространённости ципрофлоксацин-индуцированной тендинопатии в педиатрической популяции подтверждается метаанализом *Masoimi B, et al.* (2019), где авторы отметили, что минимальная частота составляет 0,82%, а максимальная — 3,3% [18].

### Ограничения исследования / Study limitations

Ключевым ограничением нашего исследования является невозможность оценки реальной частоты НР в связи с отсутствием данных о фактическом уровне потребления ципрофлоксацина в детской популяции в РФ. Следующие ограничения связаны с отсутствием во многих СС данных о сопутствующей фармакотерапии коморбидности, в особенностях о наличии заболеваний почек и печени, что делает невозможным идентификацию факторов риска развития НР.

### Выводы / Conclusions

Анализ базы данных АИС Росздравнадзора позволил установить преобладание аллергических реакций в структуре НР, связанных с приёмом ципрофлоксацина в педиатрической популяции. Более чем в трети случаев НР развивались в первые сутки после приёма препарата. Чаще всего НР отмечались у пациентов мужского пола, наиболее вовлечёнными возрастными группами оказались 10–15 лет и 0–1 год, что указывает на необходимость рационального ограничения использования данного АБП у детей и совершенствование мер мониторинга симптомов НР, в особенности в младенческой популяции.

## ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

### Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

### Участие авторов

Все авторы внесли существенный вклад в подготовку работы, прочли и одобрили финальную версию статьи перед публикацией.

## ADDITIONAL INFORMATION

### Conflict of interests

The authors declare no conflict of interest.

### Authors' participation

All authors made significant contributions to the preparation of the work and read and approved the final version of the article before publication.

## СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

**Бутранова Ольга Игоревна** — к. м. н., доцент кафедры общей и клинической фармакологии РУДН, Москва, Российская Федерация

**e-mail:** butranova-oi@rudn.ru

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-7729-2169>

РИНЦ SPIN-код: 6284-0777

**Кустов Юрий Олегович** — Аспирант 2 года кафедры общей и клинической фармакологии РУДН, Москва, Российская Федерация

**Автор, ответственный за переписку**

**e-mail:** yoq100v@gmail.com

ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0002-4859-4322>

**Зырянов Сергей Кенсаринович** — д. м. н., профессор, зав. кафедрой общей и клинической фармакологии РУДН, Москва, Российская Федерация

**e-mail:** zyryanov-sk@rudn.ru

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-6348-6867>

РИНЦ SPIN-код: 2725-9981

**Асецкая Ирина Львовна** — к. м. н., доцент кафедры общей и клинической фармакологии РУДН, Москва, Российская Федерация

**e-mail:** asetskaya-il@rudn.ru

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-6641-7752>

РИНЦ SPIN-код: 1189-2854

**Терёхина Елизавета Николаевна** — ассистент кафедры общей и клинической фармакологии РУДН; в. с. центра фармаконадзора ФГБУ «ИМЦЭУАОСМП» Росздравнадзора, Москва, Российская Федерация

**e-mail:** 1152230261@pfur.ru

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-1272-8042>

РИНЦ SPIN-код: 9997-4685

## ABOUT THE AUTHORS

**Olga I. Butranova** — Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of General and Clinical Pharmacology RUDN University, Moscow, Russian Federation

**e-mail:** butranova-oi@rudn.ru

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-7729-2169>

RSCI SPIN-code: 6284-0777

**Yuri O. Kustov** — 2nd-year postgraduate student at the Department of General and Clinical Pharmacology RUDN University, Moscow, Russian Federation

**Corresponding author**

**e-mail:** yoq100v@gmail.com

ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0002-4859-4322>

**Sergey K. Zyryanov** — Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of General and Clinical Pharmacology, RUDN University, Moscow, Russian Federation

**e-mail:** zyryanov-sk@rudn.ru

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-6348-6867>

RSCI SPIN-code: 2725-9981

**Irina L. Asetskaya** — Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of General and Clinical Pharmacology RUDN University, Moscow, Russian Federation

**e-mail:** asetskaya-il@rudn.ru

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-6641-7752>

RSCI SPIN-code: 1189-2854

**Elizaveta N. Terekhina** — Assistant Professor of the Department of General and Clinical Pharmacology RUDN University; Leading specialist of the Pharmacovigilance Center, IMCEUAOSMP, Moscow, Russian Federation

**e-mail:** 1152230261@pfur.ru

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-1272-8042>

RSCI SPIN-code: 9997-4685

## Список литературы / References

1. Ross RK, Gerber JS, Willis ZI, et al. Outpatient Fluoroquinolone Use in Children, 2000-2018. *J Pediatric Infect Dis Soc*. 2021 May;28(10):576-585. doi: 10.1093/jpids/piaa156.
2. Parzen-Johnson S, Sun S, Scardina T, Patel SJ. Fluoroquinolone Use Among Hospitalized Children: Diagnosis-Based Stratification to Identify Stewardship Targets. *Open Forum Infect Dis*. 2023 May;29(10):ofad297. doi: 10.1093/ofid/ofad297.
3. Постников С.С., Семыкин С.Ю., Нажимов В.П., Каменев А.И. Хондротоксичны ли фторхинолоны у детей? (20-летний опыт применения). *Безопасность и риск фармакотерапии*. 2015;2:40-47. [Postnikov SS, Semykin SY, Nazhimov VP, Kamenev AI. Chondrotoxicity of fluoroquinolones in children: yes or no? *Safety and Risk of Pharmacotherapy*. 2015;2:40-47. (In Russ.)].
4. Зырянов С. К., Асецкая И. Л., Самсонова К. И., и др. Профиль безопасности фторхинолонов в реальной клинической практике: ретроспективный анализ российской базы данных спонтанных сообщений. *Качественная клиническая практика*. 2025;(2):82-96. [Zyryanov SK, Asetskaya IL, Samsonova KI, et al. Real-world safety profile of fluoroquinolones: a retrospective analysis of the Russian database of spontaneous reports. *Kachestvennaya klinicheskaya praktika = Good Clinical Practice*. 2025;(2):82-96. (In Russ.)]. doi: 10.37489/2588-0519-2025-2-82-96. EDN: YARZDQ.
5. Li Y, Wang J, Wang C, Chen L. Safety analysis of quinolones use in minors-based on the FAERS database. *Front Med (Lausanne)*. 2024 Aug 29;11:1437376. doi: 10.3389/fmed.2024.1437376.
6. Kong W, Mao W, Zhang L, Wu Y. Disproportionality analysis of quinolone safety in children using data from the FDA adverse event reporting system (FAERS). *Front Pediatr*. 2023 Jan 11;10:1069504. doi: 10.3389/fped.2022.1069504.
7. Zhu LJ, Liu AY, Wong PH, Arroyo AC. Road Less Traveled: Drug Hypersensitivity to Fluoroquinolones, Vancomycin, Tetracyclines, and Macrolides. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2022 Jun;62(3):505-518. doi: 10.1007/s12016-021-08919-5.
8. McGee EU, Samuel E, Boronea B, et al. Quinolone Allergy. *Pharmacy (Basel)*. 2019 Jul 19;7(3):97. doi: 10.3390/pharmacy7030097.
9. Butranova O, Zyryanov S, Gorbacheva A, et al Drug-Induced Anaphylaxis: National Database Analysis. *Pharmaceuticals (Basel)*. 2024 Jan 9;17(1):90. doi: 10.3390/ph17010090.
10. Zyryanov S, Asetskaya I, Butranova O, et al. Stevens-Johnson Syndrome and Toxic Epidermal Necrolysis: Analysis of the Russian Database of

- Spontaneous Reports. *Pharmaceuticals (Basel)*. 2024 May 24;17(6):675. doi: 10.3390/ph17060675.
- 11. Salvo F, Polimeni G, Cutroneo PM, et al. Allergic reactions to oral drugs: A case/non-case study from an Italian spontaneous reporting database (GIF). *Pharmacol Res*. 2008 Sep-Oct;58(3-4):202-7. doi: 10.1016/j.phrs.2008.07.003.
  - 12. Calamelli E, Caffarelli C, Franceschini F, et al. A practical management of children with antibiotic allergy. *Acta Biomed*. 2019 Jan 28;90(3-S):11-19. doi: 10.23750/abm.v90i3-S.8157.
  - 13. Azimi SF, Mainella V, Jeffres MN. Immediate Hypersensitivity to Fluoroquinolones: A Cohort Assessing Cross-Reactivity. *Open Forum Infect Dis*. 2022 Mar 2;9(4):ofac106. doi: 10.1093/ofid/ofac106.
  - 14. Молчан Н.В., Смирнова Ю.А., Вельц Н.Ю., и др. Фторхинолоновые антибиотики: безопасность применения на примере ципрофлоксацина. *Безопасность и риск фармакотерапии*. 2019;7(2):72-83. [Molchan NV, Smirnova YuA, Velts NYu, et al. Fluoroquinolone antibiotics: safety of use by the example of ciprofloxacin. *Safety and Risk of Pharmacotherapy*. 2019;7(2):72-83. (In Russ.)]. doi: [10.30895/2312-7821-2019-7-2-72-83](https://doi.org/10.30895/2312-7821-2019-7-2-72-83).
  - 15. Anwar AI, Lu L, Plaisance CJ, et al. Fluoroquinolones: Neurological Complications and Side Effects in Clinical Practice. *Cureus*. 2024 Feb 20;16(2):e54565. doi: 10.7759/cureus.54565.
  - 16. Wierzbinski P, Hubska J, Henzler M, et al. Depressive and Other Adverse CNS Effects of Fluoroquinolones. *Pharmaceuticals (Basel)*. 2023 Aug 4;16(8):1105. doi: 10.3390/ph16081105.
  - 17. Kim Y, Paik M, Khan C, et al. Real-world safety evaluation of musculoskeletal adverse events associated with Korean pediatric fluoroquinolone use: a nationwide longitudinal retrospective cohort study. *Sci Rep*. 2019 Dec 27;9(1):20156. doi: 10.1038/s41598-019-56815-y.
  - 18. Masoumi B, Eslami G, Alizadeh-Navaei R, et al. Safety Profile of Using Ciprofloxacin in Paediatrics: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Pediatr. Rev*. 2019;7(3):129-140. doi: [10.32598/jpr.7.3.129](https://doi.org/10.32598/jpr.7.3.129).



# Анализ государственных закупок комбинированных ингаляционных лекарственных препаратов за 2024–2025 гг.: нормативное регулирование, практика, взаимозаменяемость

Перов К. А.

АНО ДПО «Институт конкурсных технологий», Москва, Российская Федерация

## Аннотация

В статье проведён анализ практики государственных закупок комбинированных ингаляционных лекарственных препаратов (КИЛП) в Российской Федерации за период 2024–2025 гг.

**Цель.** Проверка применения в закупочной деятельности положения подпункта «б» пункта 3 Особенностей описания лекарственных препаратов (Постановление Правительства РФ № 1380), допускающего возможность замены многокомпонентного лекарственного препарата на набор однокомпонентных.

**Материалы и методы.** На основе анализа 202 извещений о закупках и 167 заключённых контрактов в Единой информационной системе (ЕИС) установлено полное отсутствие случаев использования данной нормы в отношении исследуемых КИЛП.

**Результаты.** Ни один из анализируемых комбинированных препаратов не признан взаимозаменяемым с набором однокомпонентных ни в Государственном реестре лекарственных средств, ни в Едином структурированном справочнике-каталоге лекарственных препаратов.

**Вывод.** Неприменение указанной возможности на практике обусловлено как отсутствием официально установленной взаимозаменяемости, так и наличием специальной позиции Минздрава России, изложенной в разъяснительном письме, относительно невозможности достижения аналогичного терапевтического эффекта при замене КИЛП на отдельные монокомпонентные препараты.

**Ключевые слова:** государственные закупки; 44-ФЗ: комбинированные ингаляционные лекарственные препараты; взаимозаменяемость; ГРЛС; ЕСКЛП; лекарственная форма; контрактная система

**Для цитирования:** Перов К. А. Анализ государственных закупок комбинированных ингаляционных лекарственных препаратов за 2024–2025 гг.: нормативное регулирование, практика, взаимозаменяемость. *Качественная клиническая практика*. 2025;(4):65–71. <https://doi.org/10.37489/2588-0519-GCP-0006>. EDN: DIMZCF.

**Поступила:** 12.11.2025. **В доработанном виде:** 12.12.2025. **Принята к печати:** 15.12.2025. **Опубликована:** 25.12.2025.

Analysis of public procurement of combination inhalation medications for 2024–2025:  
regulatory framework, practice, and interchangeability

Konstantin A. Perov

Institute of Competitive Technologies, Moscow, Russian Federation

## Abstract

The article analyzes the practice of state procurement of combined inhaled medicinal products (CIMPs) in the Russian Federation for the period 2024–2025.

**Objective.** The aim of the study was to verify the application in procurement activities of the provision of subparagraph "b" of paragraph 3 of the Specifics for the Description of Medicinal Products (Government Decree No. 1380), which allows for the possibility of replacing a multicomponent drug with a set of single-component ones.

**Materials and methods.** Based on the analysis of 202 procurement notices and 167 contracts concluded in the Unified Information System, a complete absence of cases of using this norm in relation to the studied CIMPs was established.

**Results.** The results demonstrate that none of the analyzed combined drugs is recognized as interchangeable with a set of single-component drugs either in the State Register of Medicinal Products or in the Unified Structured Directory-Catalogue of Medicinal Products.

**Conclusions.** It is concluded that the non-application of this opportunity in practice is due both to the lack of officially established interchangeability and the existence of a special position of the Russian Ministry of Health, set out in an explanatory letter, regarding the impossibility of achieving a similar therapeutic effect when replacing CIMPs with separate single-component drugs.

**Keywords:** state procurement; 44-FZ; combined inhaled medicinal products; interchangeability; GRLS; ESKLP; dosage form; contract system

**For citation:** Perov KA. Analysis of public procurement of combination inhalation medications for 2024–2025: regulatory framework, practice, and interchangeability. *Kachestvennaya klinicheskaya praktika = Good Clinical Practice.* 2025;(4):65–71. (In Russ.). <https://doi.org/10.37489/2588-0519-GCP-0006>. EDN: DIMZCF.

**Received:** 12.11.2025. **Revision received:** 12.12.2025. **Accepted:** 15.12.2025. **Published:** 25.12.2025.

### Цель исследования / Objective

Подтверждение факта неприменения в реальной практике государственных закупок комбинированных ингаляционных лекарственных препаратов (КИЛП) по правилам Федерального закона от 05.04.2013 № 44-ФЗ «О контрактной системе в сфере закупок товаров, работ, услуг для обеспечения государственных и муниципальных нужд» (далее — Закон ФЗ-44) [1] правила пп. «б» п. 3, Постановления Правительства РФ от 15.11.2017 № 1380 «Об особенностях описания лекарственных препаратов для медицинского применения, являющихся объектом закупки для обеспечения государственных и муниципальных нужд» (далее — Особенностей 1380) [2] о возможности замены многокомпонентного лекарственного препарата (ЛП) на несколько однокомпонентных с учётом информации о взаимозаменяемости КИЛП на сайте Государственного реестра лекарственных средств (ГРЛС) [3] и Единого структурированного справочнике-каталоге лекарственных препаратов (ЕСКЛП) [4].

Изучались закупки следующих КИЛП:

1. БУДЕСОНИД + ФОРМОТЕРОЛ;
2. БЕКЛОМЕТАЗОН + ФОРМОТЕРОЛ;
3. ВИЛАНТЕРОЛ + ФЛУТИКАЗОНА ФУРОАТ;
4. САЛМЕТЕРОЛ + ФЛУТИКАЗОН;
5. ВИЛАНТЕРОЛ + УМЕКЛИДИНИЯ БРОМИД + ФЛУТИКАЗОНА ФУРОАТ;
6. БУДЕСОНИД + ГЛИКОПИРРОНИЯ БРОМИД + ФОРМОТЕРОЛ.

### Материалы и методы / Materials and methods

Положения действующего законодательства о государственных закупках (Закон 44-ФЗ, Особенности 1380, официальные разъяснения по применению Особенностей 1380 в Письме Минздрава России от

14.02.2018 № 418/25-5 «О направлении ответов на часто задаваемые вопросы о лекарственных препаратах для медицинского применения, являющихся объектом закупки для обеспечения государственных и муниципальных нужд») [5].

Сведения о закупках были взяты на официальном сайте Единой информационной системы в сфере закупок <https://zakupki.gov.ru/> (далее — ОС ЕИС) [6], при этом учитывались извещения о проведении электронных аукционов в период с 01.08.2024 по 01.08.2025 и с начальной (максимальной) ценой контракта  $\geq 10$  млн. руб. Всего за данный период найдено и проанализировано 202 объявленных закупки и 167 заключённых по их результатам контракта.

По каждой объявленной процедуре определения поставщика изучались следующие документы на предмет наличия / отсутствия указаний о возможности поставки вместо КИЛП набора однокомпонентных ЛП:

- структурированное описание объекта закупки (в извещении);
- файл с описанием объекта закупки (приложение к извещению);
- информация о предмете заключённого по результатам процедуры контракта в реестре контрактов (если контракт был заключён).

### Результаты / Results

В практике закупок КИЛП за рассмотренный период и с установленными ограничениями по перечню изучаемых данных заказчиками ни разу не использовался подход по замене КИЛП на несколько однокомпонентных ЛП.

При определении взаимозаменяемости не найдено ни одного случая, когда бы комбинированный ЛП был признан взаимозаменяемым с набором однокомпонентных ЛП.

## Обсуждение / Discussion

### 1. Базовые положения законодательства

#### 1.1. Законодательство об обращении лекарственных средств

Для целей настоящего исследования практическую значимость представляют отдельные положения Закона 61-ФЗ [7], касающиеся взаимозаменяемости ЛП. В статье 271 данного закона установлены базовые принципы определения взаимозаменяемости:

- перечислены критерии взаимозаменяемости (один и тот же препарат по международному непатентованному наименованию (МНН), такие же или эквивалентные лекарственные формы и дозировки, эквивалентный или сопоставимый состав вспомогательных веществ, идентичные способы введения и применения, соответствие производителя лекарственного средства требованиям правил Надлежащей производственной практики);
- полномочия по определению взаимозаменяемости закреплены за Минздравом России (порядок установлен Постановлением 1360 [8]);
- опубликование сведений на официальном сайте Минздрава России (конкретный сайт не определён) [8];
- взаимозаменяемость используется в случаях и в порядке, установленном Постановлением 1357 [9].

Среди критериев взаимозаменяемости ЛП в Законе 61-ФЗ нет специальных критериев в отношении комбинированных ЛП, в т. ч. КИЛП; однако в Постановлении 1360 мы встречаем следующие указания:

- «Взаимозаменяемые комбинированные лекарственные препараты (содержащие комбинацию 2 и более действующих веществ) должны быть зарегистрированы в Российской Федерации по результатам проведения исследования биоэквивалентности или терапевтической эквивалентности с соответствующим референтным комбинированным препаратом либо соответствующими референтными лекарственными препаратами, имеющими международные непатентованные (химические или группировочные) наименования, входящие в состав соответствующего комбинированного лекарственного препарата.»;
- «Допускается установление взаимозаменяемости комбинированных лекарственных препаратов (представляющих собой комбинацию 2 и более действующих веществ) и комбинации из отдельных лекарственных препаратов, имеющих международные непатентованные (химические или

группировочные) наименования, входящие в состав соответствующих комбинированных лекарственных препаратов.».

Однако, поскольку полномочия по определению взаимозаменяемости закреплены за Минздравом России, важны не сами критерии, а результаты их применения. Сведения о взаимозаменяемости можно найти на следующих официальных сайтах Минздрава России:

- сайт Государственного реестра лекарственных средств <https://grls.rosminzdrav.ru/Default.aspx> (далее — ГРЛС);
- сайт Единого структурированного справочник-каталога лекарственных препаратов Минздрава России <https://esklp.egisz.rosminzdrav.ru/> (далее — ЕСКЛП).

Сведения о взаимозаменяемости на этих двух сайтах имеют различное представление (по составу данных, способу их представления) и часто противоречат друг другу. Ясного ответа на вопрос, какой сайт содержит «правильные» сведения, нет.

Анализ информации о взаимозаменяемости рассматриваемых КИЛП на сайте ГРЛС (по состоянию на октябрь 2025 года) показал, что такие сведения имеются в отношении следующих ЛП:

- референтный Симбикорт (БУДЕСОНИД + ФОРМОТЕРОЛ в лекарственной форме ПОРОШОК ДЛЯ ИНГАЛЯЦИЙ ДОЗИРОВАННЫЙ) признан взаимозаменяемым с препаратами Формисонид (ПОРОШОК ДЛЯ ИНГАЛЯЦИЙ ДОЗИРОВАННЫЙ) и Респифорб (КАПСУЛЫ С ПОРОШКОМ ДЛЯ ИНГАЛЯЦИЙ)
- референтный Симбикорт Рапихалер (БУДЕСОНИД + ФОРМОТЕРОЛ в лекарственной форме АЭРОЗОЛЬ ДЛЯ ИНГАЛЯЦИЙ ДОЗИРОВАННЫЙ) признан взаимозаменяемым с перепаратором Респифорб Эир (также АЭРОЗОЛЬ ДЛЯ ИНГАЛЯЦИЙ ДОЗИРОВАННЫЙ)
- референтный Форадил Комби (БУДЕСОНИД + ФОРМОТЕРОЛ в лекарственной форме КАПСУЛ С ПОРОШКОМ ДЛЯ ИНГАЛЯЦИЙ НАБОР) признан взаимозаменяемым с препаратом Респифорб Комби (НАБОР КАПСУЛ С ПОРОШКОМ ДЛЯ ИНГАЛЯЦИЙ)
- референтный Форстер (БЕКЛОМЕТАЗОН + ФОРМОТЕРОЛ) в лекарственной форме АЭРОЗОЛЬ ДЛЯ ИНГАЛЯЦИЙ ДОЗИРОВАННЫЙ) признан взаимозаменяемым с препаратом Респикомб Эир (также АЭРОЗОЛЬ ДЛЯ ИНГАЛЯЦИЙ ДОЗИРОВАННЫЙ)

- референтный Серетид (САЛМЕТЕРОЛ + ФЛУТИКАЗОН в лекарственной форме АЭРОЗОЛЬ ДЛЯ ИНГАЛЯЦИЙ ДОЗИРОВАННЫЙ) признан взаимозаменяемым с препаратами Респисальф Эйр, Серофло Инхалер, Сальмекорт, Салтиказон-аэронатив (также в лекарственной форме АЭРОЗОЛЬ ДЛЯ ИНГАЛЯЦИЙ ДОЗИРОВАННЫЙ), а также Серофло (КАПСУЛЫ С ПОРОШКОМ ДЛЯ ИНГАЛЯЦИЙ)
- референтный Серетид Мультидиск (САЛМЕТЕРОЛ + ФЛУТИКАЗОН в лекарственной форме ПОРОШОК ДЛЯ ИНГАЛЯЦИЙ ДОЗИРОВАННЫЙ) признан взаимозаменяемым с препаратами Салтиказон и Сероло Мультихалер (в такой же лекарственной форме ПОРОШОК ДЛЯ ИНГАЛЯЦИЙ ДОЗИРОВАННЫЙ), а также Респисаль (КАПСУЛЫ С ПОРОШКОМ ДЛЯ ИНГАЛЯЦИЙ).

В ЕСКЛП в разделе ГРУППЫ ВЗАИМОЗАМЕНЯЕМОСТИ также отсутствуют сведения, что КИЛП взаимозаменямы с однокомпонентными ЛП. Есть только следующие сведения в отношении эквивалентности лекарственных форм и дозировок (по состоянию на октябрь 2025 года) для:

- МНН БУДЕСОНИД + ФОРМОТЕРОЛ в лекарственной форме ПОРОШОК ДЛЯ ИНГАЛЯЦИЙ ДОЗИРОВАННЫЙ эквивалентной будет лекарственная форма КАПСУЛЫ С ПОРОШКОМ ДЛЯ ИНГАЛЯЦИЙ
- МНН САЛМЕТЕРОЛ + ФЛУТИКАЗОН в лекарственной форме КАПСУЛЫ С ПОРОШКОМ ДЛЯ ИНГАЛЯЦИЙ эквивалентной будет лекарственная форма ПОРОШОК ДЛЯ ИНГАЛЯЦИЙ ДОЗИРОВАННЫЙ.

Как мы видим, ни по данным ГРЛС, ни по данным ЕСКЛП, ни разу многокомпонентный ЛП не был признан взаимозаменяемым с набором отдельных однокомпонентных ЛП.

## 1.2. Законодательство о государственных закупках

Закон 44-ФЗ содержит общие правила проведения процедур закупок товаров (в т. ч. ЛП), работ, услуг для обеспечения государственных и муниципальных нужд, включая заключение и исполнение контрактов. В отношении закупок ЛП в законе и подзаконных актах установлено небольшое количество специальных правил.

Для определения поставщика ЛП используются преимущественно конкурентные процедуры (элек-

тронный аукцион или электронный запрос котировок), однако имеются возможности заключения контракта с единственным поставщиком. Для целей исследования интерес представляют именно конкурентные процедуры, поскольку посредством их проводятся закупки ЛП для реализации программ льготного лекарственного обеспечения.

В развитие Закона 44-ФЗ принято несколько нормативных правовых актов, уточняющих его применение к закупкам ЛП. Для целей исследования важную роль имеют Особенности 1380, которые содержат требования по подготовке описания объекта закупки («технического задания»). Также важно учитывать требования Постановления 145 [10], которое, помимо прочего, предусматривает обязанность использования Каталога товаров, работ, услуг для обеспечения государственных и муниципальных нужд (КТРУ) [11] при формировании описания объекта закупки, подачи заявки участником закупки, формирования контракта по итогам процедуры определения поставщика.

Особенностями 1380 установлены дополнительные (помимо указания МНН, химического или группировочного наименования ЛП — п. 6 ч. 1 ст. 33 Закона 44-ФЗ) обязанности заказчика по указанию в описании объекта закупки:

- лекарственной формы, включая обязанность указания эквивалентных лекарственных форм (пп. «а» п. 2);
- дозировки, включая обязанность указания кратной дозировки (обычно это рассматривается как «половинная» дозировка) в двойном количестве и некратной эквивалентной дозировки (пп. «б» п. 2);
- остаточного срока годности (пп. «в» п. 2).

Также согласно Особенствиям 1380 (пп. «б» п. 3) при закупке многокомпонентных (комбинированных) лекарственных препаратов, а также наборов зарегистрированных лекарственных препаратов, в описании объекта закупки должно быть указание на возможность поставки однокомпонентных лекарственных препаратов (если такие зарегистрированы в соответствующих лекарственных формах и дозировках). Никаких исключений для КИЛП в Особенствиях 1380 не установлено; однако в Письме 418/25-5 Минздравом России высказана позиция, что поскольку однокомпонентные лекарственные препараты, входящие в состав комбинированных лекарственных препаратов с путем введения в дыхательные пути посредством аэрозолей или спреев не могут обеспечить достижения терапевтического

эффекта, полученного от применения комбинированного лекарственного препарата, закупка лекарственных препаратов в данных и эквивалентных лекарственных формах может осуществляться без применения положений, предусмотренных пп. «б» п. 3 Особенностей 1380.

Особенности 1380 (п. 7 абз. 2) также требуют учёта информации о результатах определения взаимозаменяемости при составлении описания объекта закупки: «При описании объекта закупки лекарственных препаратов для медицинского применения, информация о взаимозаменяемости которых содержится в указанном перечне, не допускается устанавливать требования к критериям взаимозаменяемости лекарственных препаратов, предусмотренным частью 2 статьи 271 Федерального закона «Об обращении лекарственных средств», если такие требования влекут за собой несоответствие описанию объекта закупки одного или нескольких лекарственных препаратов, включённых в одну группу взаимозаменяемости с лекарственными препаратами, соответствующими описанию объекта закупки». Технически информация о взаимозаменяемости используется при формировании альтернативных вариантов поставки и включает тот же МНН, но в других лекарственных формах и (или) дозировках (см. далее).

Важным техническим и практическим аспектом в закупках по Закону 44-ФЗ является обязательное использование «структурированных» сведений при формировании описания объекта закупки в извещении, подаче заявки, заключении контракта: вместо приложения файла произвольного содержания стороны (заказчик и участник), пользуясь КТРУ, должны выбирать из списков:

- заказчик при формировании извещения на ОС ЕИС определяет основной вариант поставки: МНН + [соответствующая данному МНН] лекарственная форма + [соответствующая данному МНН в данной лекарственной форме] дозировка;
- также заказчиком могут быть указаны один или несколько альтернативных вариантов поставки ЛП, в которых указывается такой же МНН, но другие (эквивалентные) лекарственные формы и (или) дозировки;
- участник при подаче заявки на электронной площадке: [соответствующая установленному заказчиком МНН + лекарственная форма + дозировка согласно основному или альтернативному варианту поставки] ТН<sup>1</sup> + [соответствующий данному

ТН] номер РУ + [из числа зарегистрированных для данного ТН] форма выпуска + [соответствующий данному ТН] производитель и страна производства;

- ОС ЕИС автоматически при формировании электронного контракта по результатам процедуры: [из извещения заказчика] МНН + лекарственная форма + дозировка + [из заявки участника] цена + ТН + номер РУ<sup>2</sup> + форма выпуска + производитель + страна производства.

Контракт по результатам конкурентной процедуры заключается по единым правилам, установленным ч. 2 ст. 51 Закона 44-ФЗ:

- в проект контракта (вместе с описанием объекта закупки, включающим МНН, лекарственную форму, дозировку, требования к остаточному сроку годности, размещённый заказчиком вместе с извещением включается цена участника закупки, с которым заключается контракт,
- и характеристики предлагаемого товара (в отношении ЛП: ТН и номер РУ, производитель и страна происхождения, форма выпуска).

Электронный контракт, который формирует ОС ЕИС по вышеуказанному алгоритму из данных, которые указаны 1) заказчиком в извещении и 2) участником в заявке, однозначно указывают на ЛП, который будет поставлен по данному контракту. Соответственно, определены и размещены на ОС ЕИС:

- МНН, ТН, номер РУ;
- лекарственная форма и дозировка;
- количество;
- цена за единицу измерения;
- общая стоимость.

В части 2 статьи 34 Закона 44-ФЗ прямо установлено, что «При заключении и исполнении контракта изменение его существенных условий не допускается, за исключением случаев, предусмотренных настоящим Федеральным законом». Таким образом установлено, что можно менять условия контракта:

- если они не относятся к существенным;
- либо если возможность изменения условий прямо предусмотрено Законом 44-ФЗ.

Предмет поставки (характеристики ЛП: МНН, ТН и номер РУ, лекарственная форма и дозировка, форма выпуска, производитель и страна происхож-

1 ТН — торговое наименование.

2 Номер РУ — номер регистрационного удостоверения лекарственного препарата согласно ГРЛС.

дения; количество; цена) очевидно относится к существенным условиям контракта. Их изменение ограничено положениями Закона 44-ФЗ только путём замены товара (в т. ч. ЛП) на другой с качеством, техническими и функциональными характеристиками (потребительскими свойствами) которого являются улучшенными (ч. 7 ст. 95).

## 2. Анализ результатов закупок

По тем комбинированным ингаляционным ЛП, которые хотя бы теоретически могут быть представлены в виде искусственно составленного набора однокомпонентных ЛП в таких же или эквивалентных лекарственных формах и дозировках (БУДЕСОНИД + ФОРМОТЕРОЛ и БЕКЛОМЕТАЗОН + ФОРМОТЕРОЛ) не найдено ни одной закупки, в ходе которой двухкомпонентный ЛП был бы заменён на набор однокомпонентных ЛП. Также не было ни одной закупки, в рамках которой заказчик в структурированном описании объекта закупки и (или) приложенном файле с описанием объекта закупки указал был возможность замены многокомпонентного ЛП на набор однокомпонентных ЛП.

Имели место случаи закупки ЛП БУДЕСОНИД + ФОРМОТЕРОЛ и БЕКЛОМЕТАЗОН + ФОРМОТЕРОЛ, в которых предусматривались вариации лекарственных форм. Например, в закупках БУДЕСОНИД + ФОРМОТЕРОЛ в основной лекарственной форме ПОРОШОК ДЛЯ ИНГАЛЯЦИЙ ДОЗИРОВАННЫЙ, в качестве альтернативных вариантов поставки заказчики указывали КАПСУЛЫ С ПОРОШКОМ ДЛЯ ИНГАЛЯЦИЙ и (или) АЭРОЗОЛЬ ДЛЯ МЕСТНОГО ПРИМЕНЕНИЯ, но всегда в таких же дозировках БУДЕСОНИДА и ФОРМОТЕРОЛА.

В закупках ЛП БЕКЛОМЕТАЗОН + ФОРМОТЕРОЛ в основной лекарственной форме АЭРОЗОЛЬ ДЛЯ ИНГАЛЯЦИЙ ДОЗИРОВАННЫЙ, в качестве альтернативного варианта заказчики предусматривали АЭРОЗОЛЬ ДЛЯ МЕСТНОГО ПРИМЕНЕНИЯ ДОЗИРОВАННЫЙ, но в таких же дозировках БЕКЛОМЕТАЗОНА и ФОРМОТЕРОЛА.

При закупках ЛП САЛМЕТЕРОЛ+ФЛУТИКАЗОН в лекарственной форме КАПСУЛЫ С ПОРОШКОМ ДЛЯ ИНГАЛЯЦИЙ в ряде случаев допускалась замена на ПОРОШОК ДЛЯ ИНГАЛЯЦИЙ ДОЗИРОВАННЫЙ в такой же дозировке (и даже были единичные случаи закупок, где в качестве альтернативы предусматривалась лекарственная форма АЭРОЗОЛЬ ДЛЯ МЕСТНОГО ПРИМЕНЕНИЯ ДОЗИРОВАННЫЙ). Но основная лекарственная форма АЭРОЗОЛЬ ДЛЯ МЕСТНОГО ПРИМЕНЕНИЯ ДОЗИРОВАННЫЙ замене не подлежала ни в одном из рассмотренных случаев.

В отношении других рассмотренных КИЛП также не найдено ни одной закупки с заменой многокомпонентного ЛП на несколько однокомпонентных.

## Заключение / Conclusion

По результатам исследования можно сделать вывод об отсутствии практического применения в процессе государственных закупок положений законодательства по замене КИЛП на несколько однокомпонентных ЛП. Это связано, по-видимому, как с непризнанием КИЛП взаимозаменяемыми с однокомпонентными ЛП, так и с наличием специальной позиции Минздрава России в отношении таких ЛП.

## ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

### Конфликт интересов

Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

### СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

**Перов Константин Алексеевич** — к. экон. н., директор АНО ДПО «Институт конкурсных технологий», Москва, Российская Федерация

**e-mail:** perov@mail.ru

ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0002-2364-5621>

## ADDITIONAL INFORMATION

### Conflict of interests

The author declares no conflict of interest.

### ABOUT THE AUTHORS

**Konstantin A. Perov** — Cand. Sci. (Econ.), director of the Institute of Competitive Technologies, Moscow, Russian Federation

**e-mail:** perov@mail.ru

ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0002-2364-5621>

## Список литературы / References

1. Федеральный закон от 05.04.2013 № 44-ФЗ «О контрактной системе в сфере закупок товаров, работ, услуг для обеспечения государственных и муниципальных нужд». [Federal Law of 05.04.2013 No. 44-FZ "On the contract system in the sphere of procurement of goods, works, and services to meet state and municipal needs." (In Russ.)].
2. Постановление Правительства РФ от 15.11.2017 № 1380 «Об особенностях описания лекарственных препаратов для медицинского применения, являющихся объектом закупки для обеспечения государственных и муниципальных нужд» [Resolution of the Government of the Russian Federation of November 15, 2017 No. 1380 "On the specifics of the description of medicinal products for medical use that are the object of procurement to meet state and municipal needs" (In Russ.)].
3. Государственный реестр лекарственных средств <https://grls.rosminzdrav.ru/Default.aspx> [State Register of Medicines (In Russ.)].
4. Единый структурированный справочник-каталог лекарственных препаратов Минздрава России <https://esklp.egisz.rosminzdrav.ru/> [Unified structured reference book and catalog of medicinal products of the Russian Ministry of Health (In Russ.)].
5. <Письмо> Минздрава России от 14.02.2018 № 418/25-5 «О направлении ответов на часто задаваемые вопросы о лекарственных препаратах для медицинского применения, являющихся объектом закупки для обеспечения государственных и муниципальных нужд». [<Letter> of the Ministry of Health of the Russian Federation dated 14.02.2018 No. 418/25-5 "On sending answers to frequently asked questions about medicinal products for medical use that are the object of procurement to meet state and municipal needs." (In Russ.)].
6. Официальный сайт единой информационной системы в сфере закупок <https://zakupki.gov.ru/> [Official website of the unified information system in the field of procurement (In Russ.)].
7. Федеральный закон от 12.04.2010 № 61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств». [Federal Law of 12.04.2010 No. 61-FZ "On the Circulation of Medicines". (In Russ.)].
8. Постановление Правительства РФ от 05.09.2020 № 1360 «О порядке определения взаимозаменяемости лекарственных препаратов для медицинского применения». [Resolution of the Government of the Russian Federation of September 5, 2020 No. 1360 "On the procedure for determining the interchangeability of medicinal products for medical use." (In Russ.)].
9. Постановление Правительства РФ от 04.09.2020 № 1357 «Об утверждении Правил использования информации о взаимозаменяемых лекарственных препаратах для медицинского применения и дачи разъяснений по вопросам взаимозаменяемости лекарственных препаратов для медицинского применения, а также о внесении изменения в особенности описания лекарственных препаратов для медицинского применения, являющихся объектом закупки для обеспечения государственных и муниципальных нужд». [Resolution of the Government of the Russian Federation No. 1357 of September 4, 2020, "On Approval of the Rules for the Use of Information on Interchangeable Medicinal Products for Medical Use and the Provision of Clarifications on the Interchangeability of Medicinal Products for Medical Use, as well as on Amending the Description of Medicinal Products for Medical Use Purchasing for State and Municipal Needs." (In Russ.)].
10. Постановление Правительства РФ от 08.02.2017 № 145 «Об утверждении Правил формирования и ведения в единой информационной системе в сфере закупок каталога товаров, работ, услуг для обеспечения государственных и муниципальных нужд и Правил использования каталога товаров, работ, услуг для обеспечения государственных и муниципальных нужд». [Resolution of the Government of the Russian Federation of 08.02.2017 No. 145 "On approval of the Rules for the formation and maintenance in the unified information system in the sphere of procurement of a catalog of goods, works, services for meeting state and municipal needs and the Rules for the use of the catalog of goods, works, services for meeting state and municipal needs." (In Russ.)].



# Нюрнбергский процесс 1945 года и его значение для развития биомедицинской этики и этической экспертизы биомедицинских исследований

Хохлов А. Л.<sup>1</sup>, Белоусов Д. Ю.<sup>2</sup>, Хмельницкая П. А.<sup>1</sup>, Фирсов Д. Е.<sup>1</sup>

<sup>1</sup> ФГБОУ ВО «Ярославский государственный медицинский университет», Ярославль, Российская Федерация

<sup>2</sup> ООО «Центр фармакоэкономических исследований», Москва, Российская Федерация

## Аннотация

В статье анализируется историческая роль Нюрнбергского процесса над нацистскими врачами (1945–1947 гг.) в формировании современной биомедицинской этики и системы этической экспертизы. Рассматриваются ключевые принципы Нюрнбергского кодекса, такие как добровольное информированное согласие, минимизация риска и научная обоснованность, которые стали краеугольным камнем для последующих международных этико-правовых документов. Показано, что уроки Нюрнберга отразились в разработке международных документов, направленных на регламентацию медицинской и исследовательской деятельности (Хельсинкская декларация, Конвенция Совета Европы о правах человека и биомедицине, Всеобщая декларация ЮНЕСКО о биоэтике и правах человека, Кодекс этики Всемирной организации здравоохранения, Женевская декларация Всемирной медицинской ассоциации), непосредственно привели к созданию института этических комитетов, обеспечивающих защиту прав и достоинства участников исследований. Делается вывод о непрекращающей актуальности принципов Кодекса в условиях новых вызовов XXI века.

**Ключевые слова:** Нюрнбергский процесс; биомедицинская этика; Нюрнбергский кодекс; информированное согласие; этическая экспертиза; комитеты по этике; права человека

**Для цитирования:** Хохлов А. Л., Белоусов Д. Ю., Хмельницкая П. А., Фирсов Д. Е. Нюрнбергский процесс 1945 года и его значение для развития биомедицинской этики и этической экспертизы биомедицинских исследований. *Качественная клиническая практика*. 2025; (4):72–77. <https://doi.org/10.37489/2588-0519-GCP-0007>. EDN: TYHPRM.

Поступила: 10.11.2025. В доработанном виде: 10.12.2025. Принята к печати: 11.12.2025. Опубликована: 25.12.2025.

## The significance of the Nuremberg Trials of 1945 for developing biomedical ethics and the ethical review of biomedical research

Alexander L. Khokhlov<sup>1</sup>, Dmitry Yu. Belousov<sup>2</sup>, Polina A. Khmelnitskaya<sup>1</sup>, Denis E. Firsov<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Yaroslavl State Medical University, Yaroslavl, Russian Federation

<sup>2</sup> Center for Pharmacoeconomic Research, Moscow, Russian Federation

## Abstract

This article analyzes the historical role of the Nuremberg Trials of Nazi doctors (1945–1947) in shaping modern biomedical ethics and the system of ethical review. It examines the key principles of the Nuremberg Code, such as voluntary informed consent, risk minimization, and scientific validity, which became the cornerstone for subsequent international ethical and legal documents. It is shown that the lessons of Nuremberg were reflected in the development of international instruments aimed at regulating medical and research activities (the Helsinki Declaration, the Council of Europe Convention on Human Rights and Biomedicine, the UNESCO Universal Declaration on Bioethics and Human Rights, the World Health Organization Code of Ethics, the World Medical Association's Geneva Declaration) and directly led to the establishment of the institution of ethics committees, which protect the rights and dignity of research participants. The conclusion is made about the enduring relevance of the Code's principles in the face of new challenges of the 21st century.

**Keywords:** Nuremberg Trials; biomedical ethics; Nuremberg Code; informed consent; ethical review; ethics committees; human rights

**For citation:** Khokhlov AL, Belousov DYU, Khmelnitskaya PA, Firsov DE. The significance of the Nuremberg Trials of 1945 for developing biomedical ethics and the ethical review of biomedical research. *Kachestvennaya klinicheskaya praktika = Good Clinical Practice*. 2025;(4):72–77. (In Russ.). <https://doi.org/10.37489/2588-0519-GCP-0007>. EDN: TYHPRM.

Received: 10.11.2025. Revision received: 10.12.2025. Accepted: 11.12.2025. Published: 25.12.2025.

## Введение / Introduction

Нюрнбергский процесс над нацистскими врачами (1945–1947 гг.) стал одним из ключевых событий XX века, оказавшим глубинное влияние не только на международное право, но и на становление современной биомедицинской этики. Суд выявил чудовищные масштабы нарушений человеческих прав в медицинских экспериментах, проводимых в концлагерях, и со всей остротой поставил вопрос о необходимости этических границ в научных изысканиях. Результатом процесса стало создание Нюрнбергского кодекса (1947 г.) — первого в истории международного документа, системно сформулировавшего этико-правовые принципы проведения исследований с участием человека [1]. Данная статья имеет цель проследить прямую преемственность между уроками Нюрнберга и современными системами этической экспертизы и биоэтического образования.

### Исторический контекст и возникновение проблемы / Historical context and emergence of the problem

Во время Второй мировой войны под эгидой нацистского режима были проведены сотни медицинских экспериментов на заключённых концлагерей. Эти исследования, проводимые без какого-либо согласия испытуемых, были сопряжены с невыносимыми страданиями,увечьями и смертью [2].

Идеологической основой этически недопустимой практики стала проводимая с 1933 по 1945 гг. нацистской Германией политика в области «расового здоровья», направленная на «очищение» общества от людей, рассматриваемых в качестве биологической угрозы «здравью» нации.

Эксперименты на заключённых концентрационных лагерей включали, в частности, изучение условий выживания военнослужащих в полевых условиях. В том числе изучалось воздействие перепадов давления, влияние гипотермии, последствия использования морской воды в рационе подопытных.

Собирались эмпирические данные по тестированию лекарств, в том числе препаратов для иммунизации и выработка антител для профилактики и лечения инфекционных заболеваний, включая малярию, тиф, туберкулёз, брюшной тиф, жёлтую лихорадку, инфекционный гепатит, сульфаниламидных препаратов. Опробовались методы лечения травм и забо-

леваний, последствий воздействия фосгена и горчичного газа, зажигательных смесей. Легальность проведения этих и иных экспериментов отражала расовые и идеологические подходы нацистского государства [3].

Преступления нацистских врачей продемонстрировали, какими катастрофическими последствиями обличается сведение человека к объекту научного интереса в отсутствие этических и правовых ограничений. Нюрнбергский процесс стал не просто судом над конкретными преступниками, а судом над самой идеей неограниченной науки, поправшей базовые принципы гуманизма. Ответом международного сообщества на эти злодеяния стала выработка универсальных правил, призванных предотвратить их повторение.

### Принципы Нюрнбергского кодекса как фундамент биоэтики / The principles of the Nuremberg Code as the foundation of bioethics

В 1947 году в приговоре суда был опубликован Нюрнбергский кодекс, состоящий из десяти фундаментальных принципов. Центральное место среди них занял принцип добровольного информированного согласия [4]. Кодекс постановил, что испытуемый должен иметь правоспособность давать согласие, быть свободным от какого-либо принуждения и обладать достаточными знаниями о целях, методах, рисках и последствиях эксперимента. Этот принцип стал краеугольным камнем всей последующей биоэтики.

Помимо согласия, Кодекс закрепил и другие основополагающие нормы:

- научная обоснованность и необходимость предварительных исследований (включая эксперименты на животных);
- соразмерность риска и предполагаемой пользы, причём благо общества не может превалировать над благом отдельного индивида;
- минимизация рисков и страданий;
- право испытуемого на отказ от участия в любой момент без негативных последствий для себя;
- прекращение эксперимента исследователем, если его продолжение может привести к травме, инвалидности или смерти испытуемого [4].

Эти положения впервые в истории установили верховенства права и достоинства личности над интересами науки.

## Влияние Нюрнбергского кодекса на формирование современной биомедицинской этики / The influence of the Nuremberg Code on the formation of modern biomedical ethics

Историческая роль Нюрнбергского процесса раскрывается в процессе осмыслиения значения Нюрнбергского кодекса в условиях прогресса науки и техники в XX и, особенно в XXI веке.

Принципы Нюрнбергского кодекса, несмотря на их революционность, не сразу были восприняты медицинским и научным сообществом. Однако они заложили прочный фундамент для последующего развития биоэтики как самостоятельной дисциплины. Кодекс стал отправной точкой для создания более детализированных международных документов. Важнейшим из них стала Хельсинкская декларация Всемирной медицинской ассамблеи (18<sup>th</sup> WMA General Assembly, Helsinki, Finland, 1964 г., с поправками), которая адаптировала и развила нормы Нюрнберга для клинических исследований [5].

Принятая в октябре 2024 г. на 75-й Генеральной ассамблее Всемирной медицинской ассоциации (WMA General Assembly, Helsinki, Finland) редакция Хельсинкской декларации последовательно подтвердила неизменную позицию международного медицинского сообщества в отношении этических принципов проведения медицинских исследований с участием человека в актуальной исследовательской практике, основанных на решениях, зафиксированных в 1947 г. в Нюрнберге [6].

С учётом увеличения объёма текста Хельсинкской декларации в редакции 2024 г. и внесения ряда изменений в её положениях, основные нормы Нюрнбергского кодекса по-прежнему составляют аксиологический фундамент интенсивно развивающейся науки, получают развитие в соответствии с требованиями времени, с меняющейся исследовательской и медицинской практикой. В частности, расширяется перечень лиц, которым адресована Декларация, поскольку «несмотря на то, что Декларация принята врачами, ВМА считает, что изложенные в ней принципы должны соблюдаться всеми лицами, группами и организациями, участвующими в медицинских исследованиях, поскольку эти принципы имеют основополагающее значение для уважения и защиты всех участников исследований, включая как пациентов, так и здоровых добровольцев» [6].

Букве и духу Нюрнбергского кодекса соответствуют внесённые в новую редакцию Хельсинкской декларации требования к «научной честности (доброповестности)», которая «важна при проведении

медицинских исследований с участием людей. Участвующие лица, группы и организации никогда не должны допускать нарушений в ходе исследования», требование не только «проявлять гуманность по отношению к животным, используемым в исследованиях», но и обеспечивать «благополучие» (безопасность) животных (“The welfare of animals used for research must be respected”). Понятие «Информированное согласие» (пункты 25–27) расширено как «Свободное и осознанное (информированное) согласие» (“Free and informed consent”). Пункт 37 («Недоказанные вмешательства в клинической практике») дополнен следующим требованием: «Врачи, участвующие в таких вмешательствах, должны обратиться за консультацией к специалисту, взвесить возможные риски, трудности и преимущества и получить обоснованное согласие. Они также должны регистрировать данные и обмениваться ими, когда это уместно, и избегать компрометации клинических испытаний. Эти вмешательства ни в коем случае не должны предприниматься в обход мер защиты участников исследований, изложенных в настоящей Декларации».

Именно следование принципам, заложенным Нюрнбергским кодексом, сохраняет значение Хельсинкской декларации как важнейшего международного документа в области регламентации медицинских исследований, отражающего стремление профессионального сообщества к поддержанию развития науки и общества на благо человека [6].

Дальнейшая конкретизация этих принципов была осуществлена в таких документах, как Женевская декларация Всемирной медицинской ассоциации (1948 г., Женева — 2017 г., Чикаго), Конвенция Совета Европы о правах человека и биомедицине (1997 г., Овьедо) [7] и Всеобщая декларация ЮНЕСКО о биоэтике и правах человека (2005 г., Париж) [8], Кодекс этики Всемирной организации здравоохранения (2023 г.) [9] и иных международных документов следующих духу консолидированных решений в данной области, отстаивающих значение защиты достоинства человека и гарантий соблюдения целостности личности и других прав и основных свобод в связи с применением достижений биологии и медицины.

Женевская декларация (1948 г., Женева — 2017 г., Чикаго), принятая в последней редакции в 2017 г. в Чикаго, не апеллируя напрямую к положениям Нюрнбергского кодекса, подчёркивает важность человеческой жизни, приоритетность здоровья и благополучия, независимости и достоинства пациентов. Отмечается необходимость предупреждения дискриминации по любому признаку, включая возраст, болезнь или инвалидность, вероисповедание, этни-

ческое происхождение, пол, национальность, политические взгляды, расу или любые другие факторы, устанавливается соответствие добросовестности специалиста надлежащей медицинской практике. Декларация ВМА подчёркивает важность применения медицинских знаний исключительно на благо пациента и ради развития здравоохранения и отказ от их использования для нарушения прав человека и гражданских свобод, даже под угрозой, посвятить свою жизнь служению человечеству [10].

Таким образом, постепенно происходила и продолжается глобализация и гармонизация этических стандартов, инициированная Нюрнбергским процессом.

Декларация о биоэтике и правах человека, принятая на сессии Генеральной конференции ЮНЕСКО 19 октября 2005 года отразила этические принципы, касающиеся различных сторон деятельности человека. В основных статьях Декларации зафиксирована позиция ЮНЕСКО по вопросам человеческого достоинства и прав человека (Статья 3); категорий блага и вреда (Статья 4); самостоятельности и индивидуальной ответственности (Статья 5); согласия (Статья 6) и статуса лиц, не обладающих правоспособностью давать согласие (Статья 7); равенства, справедливости и равноправия (Статья 10); защиты будущих поколений (Статья 16), окружающей среды, биосфера и биоразнообразия (Статья 17).

Постулат Нюрнбергского кодекса о признании достоинства и уважении, с которого начинается каждый из основополагающих международных документов в сфере медицинской этики, стал руководящим принципом, которым руководствуются созданные в структуре ЮНЕСКО межправительственный и экспертный комитеты по биоэтике [2].

### Роль этической экспертизы в современной практике / The role of ethical review in modern practice

Прямыми институциональным следствием уроков Нюрнберга стало создание системы этической экспертизы биомедицинских исследований в форме комитетов по этике (КЭ). Осознание того, что исследователь не может быть единственным арбитром в вопросах этичности своей работы, привело к необходимости независимого коллегиального контроля [11].

Основными задачами КЭ являются:

- оценка полноты и понятности информации, предоставляемой для получения информированного согласия;

- анализ научной обоснованности протокола исследования и соразмерности рисков и пользы;
- обеспечение защиты уязвимых групп населения;
- контроль за соблюдением конфиденциальности данных и разрешением потенциальных конфликтов интересов.

Этот механизм обеспечивает баланс между научным прогрессом и неукоснительным соблюдением прав, достоинства и безопасности участников исследований, формируя доверие между наукой и обществом.

Российский комитет по биоэтике при Комиссии Российской Федерации по делам ЮНЕСКО в своей деятельности следует принципам, отражённым в Нюрнбергской кодексе. Участие российских экспертов в международном диалоге по вопросам этики науки отражает стремление к консолидации по предупреждению нарушений правил исследовательской этики, какими бы перспективными целями и задачами не оправдывались попытки нарушить целостность принципов, поставивших науку на служение интересам человека и человечества.

Задачи международного сообщества, выраженные в положениях Нюрнбергского кодекса, поддерживаются в экспертной и общественной дискуссии на площадках международных и российских форумов. В частности, вопросы исторического значения Нюрнбергских решений обсуждались в рамках проходивших в 2024 и 2025 гг. конференций «Биоэтика и глобальные социальные трансформации», организованных по инициативе Российского комитета по биоэтике при Комиссии Российской Федерации по делам ЮНЕСКО, при участии стран БРИКС и поддержке Российской академии наук.

Актуализаций принципов Нюрнбергского кодекса в реалиях современных вызовов технологического развития служит развитие биоэтического образования, научная и просветительская деятельность. Значимым шагом в этом направлении является подготовка обновлённой редакции Руководства по этике научных исследований, одобренного Советом по этике научных исследований при Президиуме РАН, издаваемого под эгидой Комиссии Российской Федерации по делам ЮНЕСКО [12].

### Значимость уроков Нюрнберга для XXI века / The relevance of the lessons of Nuremberg for the 21st Century

В XXI веке биомедицина сталкивается с новыми сложными вызовами, связанными с развитием синтетической биологии, геномного редактирования

(CRISPR-Cas9), репродуктивных технологий, с применением искусственного интеллекта в диагностике, внедрением нейротехнологий, квантовых вычислений, исследованием больших данных (big data). В условиях пандемий и роста трансграничных исследований вопросы биоэтики становятся как никогда актуальными [13].

Базовые принципы Нюрнбергского кодекса, особенно верховенство права автономии личности и минимизации вреда, сохраняют свою фундаментальную ценность. Они служат «моральным компасом» при оценке новых медицинских технологий. Современные дискуссии о допустимости экспериментов с эмбрионами или о правилах получения согласия в цифровую эпоху прямо восходят к этическим дилеммам, осмысленным в Нюрнберге [14]. В этой связи непрерывное образование в области биоэтики и развитие культуры этической ответственности среди исследователей являются прямым следованием принципам Нюрнбергского процесса.

## Заключение / Conclusion

Историческая роль Нюрнбергского кодекса продолжает осмыляться в XXI столетии. Нюрнбергский процесс 1945–1947 годов стал точкой бифуркации в истории медицины и науки, положившей конец эпохе неограниченного экспериментирования на человеке. Сформулированный в его ходе Нюрнбергский кодекс заложил основы современной биомедицинской этики, утвердив незыблемость прав и достоинства человека как высшую ценность. Прямым институциональным наследием процесса является система независимой этической экспертизы, воплощённая в работе комитетов по этике. Уроки Нюрнберга служат сурвейным напоминанием о необходимости постоянной бдительности, совершенствования этических норм и механизмов контроля для защиты человека от потенциальных злоупотреблений во имя науки. В этом заключается их непрерывное историческое и актуальное значение.

## ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

### Конфликт интересов

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

### Участие авторов

Все авторы внесли существенный вклад в подготовку работы, прочли и одобрили финальную версию статьи перед публикацией.

### Финансирование

Работа выполнялась без спонсорской поддержки.

## СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

**Хохлов Александр Леонидович** — д. м. н., профессор, академик РАН, зав. кафедрой фармакологии и клинической фармакологии, ректор ФГБОУ ВО «Ярославский государственный медицинский университет», Ярославль, Российская Федерация  
e-mail: al460935@yandex.ru  
ORCID ID: 0000-0002-0032-0341  
РИНЦ SPIN-код: 9389-8926

**Белоусов Дмитрий Юрьевич** — генеральный директор ООО «Центр фармакоэкономических исследований», Москва, Российская Федерация

*Автор, ответственный за переписку*  
e-mail: clinvest@mail.ru  
ORCID ID: 0000-0002-2164-8290  
РИНЦ SPIN-код: 6067-9067

## ADDITIONAL INFORMATION

### Conflict of interests

Authors declare no conflict of interest requiring disclosure in this article.

### Authors' participation

All the authors made a significant contribution to the preparation of the work, read and approved the final version of the article before publication.

### Financing

The work was carried out without sponsorship.

## ABOUT THE AUTHORS

**Alexander L. Khokhlov** — Dr. Sci (Med.), Professor, Academician of the Russian Academy of Sciences, Head of the Department of Pharmacology and Clinical Pharmacology, Rector of the Yaroslavl State Medical University, Yaroslavl, Russian Federation  
e-mail: al460935@yandex.ru  
ORCID ID: 0000-0002-0032-0341  
RSCI SPIN-code: 9389-8926

**Dmitry Yu. Belousov** — General Director of LLC “Center for Pharmacoeconomics Research”, Moscow, Russian Federation

*Corresponding author*  
e-mail: clinvest@mail.ru  
ORCID ID: 0000-0002-2164-8290  
RSCI SPIN-code: 6067-9067

**Хмельницкая Полина Алексеевна** — кафедра социальной работы, экономики и биоэтики ФГБОУ ВО «Ярославский государственный медицинский университет», Ярославль, Российская Федерация  
РИНЦ SPIN-код: 4609-7651

**Фирсов Денис Евгеньевич** — к. филос. н., доктор культурологии, доцент, зав. кафедрой социальной работы, экономики и биоэтики ФГБОУ ВО «Ярославский государственный медицинский университет», директор Института психологии, социологии и биоэтики, Ярославль, Российская Федерация  
e-mail: f300670@mail.ru  
РИНЦ SPIN-код: 4012-0900

**Polina A. Khmelnitskaya** — Department of Social Work, Economics and Bioethics, Yaroslavl State Medical University, Yaroslavl, Russian Federation  
RSCI SPIN-code: 4609-7651

**Denis E. Firsov** — Cand. Sci. (Philos.), Dr. Sci. (Cultural Studies), Associate Professor, Head of the Department of Social Work, Economics, and Bioethics at the Yaroslavl State Medical University, Director of the Institute of Psychology, Sociology, and Bioethics, Yaroslavl, Russian Federation  
e-mail: f300670@mail.ru

RSCI SPIN-code: 4012-0900

#### Список литературы / References

1. Trials of War Criminals before the Nuremberg Military Tribunals under Control Council Law No. 10. Vol. 2, pp. 181-182. Washington, D.C.: U.S. Government Printing Office, 1949. Режим доступа: <https://research.wayne.edu/irb/pdf/2-2-the-nuremberg-code.pdf>.
2. Чучалин А.Г., Саямов Ю.Н. К 75-летию начала Нюрнбергских процессов и создания Нюрнбергского кодекса: глобальное значение и непрекращающие уроки. *Медицинская этика*. 2021;(1):6-11. DOI: 10.24075/medet.2021.002 [Chuchalin AG, Sayamov YN. On the 75th Anniversary of the Beginning of the Nuremberg Trials and the Creation of the Nuremberg Code: Global Relevance and Enduring Lessons. *Medical Ethics*. 2021;(1):6-10. DOI: 10.24075/medet.2021.002].
3. Гребенщикова Е.Г., Христенко Д.Н., Белоусов Д.Ю. История системы защиты прав испытуемых. // Этическая экспертиза биомедицинских исследований: руководство для комитетов по этике / под общей ред. А.Л. Хохлова. - 3-е изд., перераб. и доп. - М.: Изд-во ОКИ, 2021. С. 22-24. [Grebenshchikova E.G., Khrustenko D.N., Belousov D.Yu. History of the system for protecting the rights of subjects. // Ethical review of biomedical research: guidelines for ethics committees / edited by A.L. Khokhlov. - 3rd ed., revised and enlarged. - M.: OKI Publishing House, 2021. pp. 22-24. (In Russ.)].
4. Биоэтика в контексте истории: философские исследования биоэтического движения: монография / И.В. Михель. Саратов: Сарат. гос. техн. ун-т, 2015. 248 с. ISBN 978-5-7433-2805-5. – Режим доступа: <https://medanthro.ru/wp-content/uploads/2016/10/ebook.pdf>. [Bioethics in the Context of History: Philosophical Studies of the Bioethics Movement: monograph / I.V. Mikhel. Saratov: Saratov State Technical University, 2015. 248 p. ISBN 978-5-7433-2805-5 (In Russ.)].
5. Хельсинкская декларация ВМА — Этические принципы медицинских исследований с участием людей. Октябрь 2024 г. Режим доступа: <https://www.wma.net/policies-post/wma-declaration-of-helsinki/>. [WMA Declaration of Helsinki—Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects. October 2024.].
6. Хохлов А.Л., Фирсов Д.Е., Сопетина Д.Н. Изменения и дополнения к Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации «Этические принципы медицинских исследований с участием людей» [1]. *Медицинская этика*. 2025; (1): 4-6. DOI: 10.24075/medet.2025.002 [Khokhlov AL, Firsov DE, Sopetina DN. Amendments and additions to the World Medical Association declaration of Helsinki “Ethical principles for medical research involving human participants” [1]. *Medical Ethics*. 2025; (1): 4-6. DOI: 10.24075/medet.2025.002 (In Russ.)].
7. Конвенция о защите прав и достоинства человека в связи с применением достижений биологии и медицины. (19.09.1996 г.) (Конвенция о правах человека и биомедицине ETS № 164). Режим доступа: <http://docs.cntd.ru/document/901808464>. [Convention for the Protection of Human Rights and Dignity of the Human Being with regard to the Application of Biology and Medicine. (September 19, 1996) (In Russ.)].
8. Всеобщая декларация о биоэтике и правах человека (ЮНЕСКО, 19 октября 2005 года). Режим доступа: [https://www.un.org/ru/documents/decl\\_conv/declarations/bioethics\\_and\\_hr.shtml](https://www.un.org/ru/documents/decl_conv/declarations/bioethics_and_hr.shtml). [Universal Declaration on Bioethics and Human Rights (UNESCO, 19 October 2005)].
9. Кодекс этики ВОЗ (13 сентября 2023 г.). Режим доступа: <https://www.who.int/ru/publications/m/item/who-code-of-ethics> [WHO Code of Ethics. (September 13, 2023.)].
10. WMA Declaration of Geneva. Adopted by the 2nd General Assembly of the World Medical Association, Geneva, Switzerland, September 1948 and amended by the 68th WMA General Assembly, Chicago, United States, October 2017. Режим доступа: <https://www.wma.net/policies-post/wma-declaration-of-geneva/>.
11. Иванова Ж. В., Жабина О. А. Методические материалы по дисциплине «Этика медицинской науки и научной коммуникации». 2025. Режим доступа: <https://rnmi.info/wp-content/uploads/2025/04/F.1-Etika-meditsinskoj-nauki-i-nauchnoj-kommunikatsii-1-1.pdf>. [Ivanova Zh. V., Zhabina O. A. Methodological materials on the discipline "Ethics of medical science and scientific communication". 2025. (In Russ.)].
12. Руководство по этике научных исследований / под общей ред. А.Л. Хохлова. — Москва : Изд-во ОКИ, 2026. — 764 с. ISBN 978-5-4465-4553-7 [Guide to the Ethics of Scientific Research / edited by A.L. Khoklov. - Moscow: OKI Publishing House, 2026. - 764 p. ISBN 978-5-4465-4553-7 (In Russ.)].
13. Юдин Б. Г. БИОЭТИКА: принципы, правила, проблемы. Эдиториал УРСС. - Москва, 1998. Режим доступа: <https://www.booksite.ru/localtxt/bio/eti/ka/bioetika/>. [Yudin B. G. BIOETHICS: principles, rules, problems. Editorial UPCC. - Moscow, 1998. (In Russ.)].
14. Богданова Т.М., Филоненко Е.В. История развития биоэтики. *Международный студенческий научный вестник*. 2018;5. Режим доступа: <https://eduherald.ru/ru/article/view?id=19206>. [Bogdanova T.M., Filonenko E.V. History of bioethics development. *International Student Scientific Bulletin*. 2018;5. (In Russ.)].



# Детерминирование фенотипов ремоделирования левого желудочка на основании кластерного анализа и роль приверженности фармакотерапии сердечной недостаточности у пациентов через год после перенесённого острого инфаркта миокарда и реваскуляризации

Фитилёв С. Б.<sup>1,2</sup>, Шкrebнёва И. И.<sup>1,2</sup>, Клюев Д. А.<sup>1</sup>, Смирнов М. И.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы», Москва, Российская Федерация

<sup>2</sup>ГБУЗ «Городская поликлиника № 2 Департамента здравоохранения города Москвы», Москва, Российская Федерация

## Аннотация

**Актуальность.** Ремоделирование левого желудочка (ЛЖ) после острого инфаркта миокарда (ОИМ) — ключевой процесс, определяющий риск прогрессирования сердечной недостаточности (СН) и неблагоприятных исходов у пациентов после реваскуляризации. Гетерогенность траекторий ремоделирования и ограниченность традиционных подходов к стратификации риска требуют внедрения современных методов фенотипирования и оценки приверженности терапии СН.

**Цель.** Изучить степень детерминирования исходных фенотипов ремоделирования ЛЖ на благоприятное развитие структурных и функциональных изменений эхокардиографических параметров через 12 месяцев после ОИМ и оценить роль приверженности фармакотерапии СН в этом процессе.

**Материалы и методы.** В ретроспективное когортное исследование включены 105 пациентов после ОИМ с реваскуляризацией, наблюдавшихся в течение 12 месяцев. Кластерный анализ по пяти эхокардиографическим параметрам (фракция выброса (ФВ) ЛЖ, конечный диастолический объём (КДО), конечный систолический объём (КСО), индекс массы миокарда левого желудочка (ИММЛЖ), размер левого предсердия (ЛП)), позволил выделить фенотипы ремоделирования ЛЖ в точках 0 и 12 месяцев. Приверженность терапии оценивалась по показателю доли обеспеченных дней (PDC ≥80%) для всех назначенных классов препаратов.

**Результаты.** В обеих временных точках (0 и 12 месяцев) выявлены три фенотипа ремоделирования ЛЖ: благоприятный (нормальная ФВ, минимальная дилатация (КДО, КСО) и гипертрофия (ИММЛЖ), а также пограничные значения ЛП), промежуточный и неблагоприятный (низкая ФВ, выраженная дилатация и гипертрофия, увеличение левого предсердия). Через 12 месяцев 72% пациентов с исходно благоприятным фенотипом сохранили его, тогда как почти половина пациентов с промежуточным и неблагоприятным фенотипами продемонстрировали переход в более благоприятные группы. Высокая комплексная приверженность терапии СН (PDC<sub>compl</sub> ≥80%) статистически значимо чаще встречалась в благоприятных фенотипах через 12 месяцев ( $p <0,001$ ). Комплексная приверженность терапии оказалась значимым модифицирующим фактором, ассоциированным с обратным ремоделированием ЛЖ вне зависимости от исходного фенотипа.

**Заключение.** Кластерный анализ позволил выделить клинически значимые фенотипы ремоделирования ЛЖ и оценить их динамику в течение года после ОИМ. Высокая приверженность фармакотерапии СН существенно повышала вероятность благоприятного ремоделирования и позволяла преодолеть неблагоприятную исходную траекторию. Полученные данные обосновывают необходимость персонализированного мониторинга и поддержки приверженности у пациентов с сердечной недостаточностью после ОИМ.

**Ключевые слова:** сердечная недостаточность; инфаркт миокарда; ремоделирование левого желудочка; кластерный анализ; приверженность терапии; эхокардиография; фенотипы; обратное ремоделирование

**Для цитирования:** Фитилёв С. Б., Шкrebнёва И. И., Клюев Д. А., Смирнов М. И. Детерминирование фенотипов ремоделирования левого желудочка на основании кластерного анализа и роль приверженности фармакотерапии сердечной недостаточности у пациентов через год после перенесённого острого инфаркта миокарда и реваскуляризации. Качественная клиническая практика. 2025;(4):78–89. <https://doi.org/10.37489/2588-0519-GCP-0008>. EDN: IZNEWI.

Поступила: 13.11.2025. В доработанном виде: 13.12.2025. Принята к печати: 25.12.2025. Опубликована: 25.12.2025.

**Determinants of left ventricular remodelling phenotypes based on cluster analysis and the role of adherence to guideline-directed heart failure pharmacotherapy one year after acute myocardial infarction and revascularization**Sergey B. Fitilev<sup>1,2</sup>, Irina I. Shkrebniova<sup>1,2</sup>, Dmitry A. Kliuev<sup>1</sup>, Mikhail I. Smirnov<sup>1</sup><sup>1</sup> Peoples' Friendship University of Russia named after Patrice Lumumba, Moscow, Russian Federation<sup>2</sup> City Polyclinic No 2 of Moscow Healthcare Department, Moscow, Russian Federation**Abstract**

**Background.** Left ventricular (LV) remodeling after acute myocardial infarction (AMI) is a key process that determines the risk of heart failure (HF) progression and adverse clinical outcomes in patients following revascularization. The heterogeneity of the remodeling trajectories and the limitations of conventional risk stratification approaches necessitate the implementation of advanced methods of phenotyping and assessment of HF treatment adherence.

**The objective** of this study was to determine the extent to which baseline left ventricular remodeling phenotypes, derived via cluster analysis, drive favorable changes in structural and functional echocardiographic parameters over 12 months after acute myocardial infarction and to assess the role of adherence to pharmacotherapy in this process.

**Methods.** This retrospective cohort study enrolled 105 patients after acute myocardial infarction who underwent revascularization and were followed for 12 months. Cluster analysis based on five echocardiographic parameters — left ventricular ejection fraction, end-diastolic volume, end-systolic volume, left ventricular myocardial mass index, and left atrial size — was used to define the left ventricular remodeling phenotypes at baseline and at 12 months. Medication adherence was assessed using the proportion of days covered, with adherence defined as  $PDC \geq 80\%$  across all prescribed drug classes.

**Results.** At both time points (baseline and 12 months), three left ventricular remodeling phenotypes were identified: favorable (normal ejection fraction with minimal chamber dilatation — end-diastolic and end-systolic volumes — limited hypertrophy by left ventricular mass index, and borderline left atrial size), intermediate, and unfavorable (reduced ejection fraction with marked dilatation and hypertrophy and enlarged left atrium). At 12 months, 72% of patients with a baseline favorable phenotype retained it, whereas nearly half of those with intermediate or unfavorable phenotypes transitioned toward more favorable categories. High composite adherence to heart failure pharmacotherapy ( $PDC_{comp} \geq 80\%$ ) was significantly more prevalent in favorable phenotypes at 12 months ( $p < 0.001$ ). Composite adherence emerged as a significant effect modifier associated with reverse left ventricular remodeling irrespective of the baseline phenotype.

**Conclusions.** Cluster analysis delineated clinically meaningful left ventricular remodeling phenotypes and enabled the tracking of their trajectories over the first year postmyocardial infarction. High adherence to guideline-directed HF pharmacotherapy substantially increased the likelihood of favorable remodeling and mitigated an initially unfavorable course. These findings support personalized monitoring and adherence support strategies for patients with heart failure after myocardial infarction.

**Keywords:** heart failure; myocardial infarction; left ventricular remodeling; cluster analysis; medication adherence; echocardiography; phenotypes; reverse remodeling

**For citation:** Fitilev SB, Shkrebniova II, Kliuev DA, Smirnov MI. Determinants of left ventricular remodeling phenotypes based on cluster analysis and the role of adherence to guideline-directed heart failure pharmacotherapy one year after acute myocardial infarction and revascularization. *Kachestvennaya klinicheskaya praktika = Good Clinical Practice*. 2025;(4):78–89. (In Russ.). <https://doi.org/10.37489/2588-0519-GCP-0008>. EDN: IZNEWI.

**Received:** 13.11.2025. **Revision received:** 13.12.2025. **Accepted:** 25.12.2025. **Published:** 25.12.2025.

**Введение / Introduction**

Ремоделирование левого желудочка (ЛЖ) после острого инфаркта миокарда (ОИМ) — один из ключевых процессов, определяющих развитие и прогноз сердечной недостаточности у пациентов после реваскуляризации [1, 2]. Несмотря на успехи в интервенционной кардиологии и совершенствование медикаментозной терапии, траектории ремоделирования ЛЖ остаются гетерогенными и не всегда предсказуемыми. Традиционные подходы к стратификации риска, основанные на отдельных эхокардиографических параметрах (например, фракция выброса ЛЖ или конечный диастолический

объём), не отражают всей сложности морфологических и функциональных изменений миокарда после ОИМ [3].

В последние годы активно развивается фенотипирование ремоделирования ЛЖ с помощью методов кластерного анализа, что позволяет выделять группы пациентов с различными паттернами морфологических и функциональных изменений [4–6]. Такой подход поддерживается Ассоциацией по сердечной недостаточности Европейского кардиологического общества (HFA/ESC) и открывает новые возможности для персонализации ведения, прогнозирования и коррекции терапии, а также для выявления факторов, способных модифицировать траекторию ремо-

делирования у сложных категорий пациентов, включая лиц после ОИМ [1, 6–8].

Одним из наиболее значимых модифицируемых факторов, влияющих на динамику ремоделирования ЛЖ, является приверженность фармакологическому лечению. Достижение и поддержание высокой приверженности базовой терапии, включающей четыре ключевые фармакологические группы, ассоциировано с улучшением клинических исходов и снижением риска прогрессирования сердечной недостаточности [1, 9, 10]. Однако вопрос о том, в какой степени исходные фенотипы ремоделирования ЛЖ детерминируют дальнейшую динамику, и какова роль приверженности терапии в формировании благоприятного или неблагоприятного профиля ремоделирования через год после ОИМ, остаётся практически не изученным.

Данное исследование посвящено оценке влияния исходных фенотипов ремоделирования левого желудочка на динамику его структурных и функциональных параметров в течение 12 месяцев после острого инфаркта миокарда, а также анализу роли приверженности фармакологическому лечению в этом процессе. Такой подход позволит не только глубже раскрыть механизмы патогенеза постинфарктного ремоделирования, но и послужит обоснованием для внедрения новых персонализированных стратегий ведения пациентов с сердечной недостаточностью в условиях реальной клинической практики.

**Цель /Aim** — изучить степень детерминации исходных фенотипов ремоделирования ЛЖ на благоприятное развитие структурных и функциональных изменений эхокардиографических параметров через 12 месяцев после ОИМ и оценить роль приверженности фармакотерапии в этом процессе.

## Материалы и методы / Materials and methods

### Дизайн исследования и источник данных / Research design and data source

Ретроспективное фармакоэпидемиологическое исследование (период наблюдения — 2021–2023 гг.) было проведено с использованием Единой медицинской информационно-аналитической системы (ЕМИАС) Москвы, которая интегрирует электронные медицинские карты (ЭМК) амбулаторных больных, результаты лабораторно-инструментальных исследований, выписки из стационара, электронные рецепты и данные об отпуске лекарств в аптеках. Система обеспечивает внесение данных в режиме реального времени при каждом визите пациента

к врачу и исключает ретроспективное редактирование данных.

### Популяция и условия проведения / Population and conditions of the event

В исследование были включены пациенты из крупного амбулаторного учреждения Москвы, обслуживающего 200 000 человек.

Критериями включения в исследование были: подтверждённый ОИМ с ЧКВ и диагнозом СН; наличие данных ЭхоКГ на исходном этапе (при выписке из стационара); наличие электронных рецептов на ≥1 препарат из групп ингибиторов ренин-ангиотензиновой системы (иАПФ/БРА/АРНИ) и/или бета-адреноблокаторов, и/или антагонистов минералокортикоидных рецепторов (АМКР), и/или ингибиторов НГЛТ-2, с условием отпуска рецептов не позднее 14 дней после выписки из стационара. Все препараты в течение года отпускались пациентам бесплатно, в рамках региональных льгот для пациентов с кодом диагноза по международной классификации болезней, 10 пересмотр (МКБ-10): I21–I22.

В исследование не включались пациенты, у которых имелись другие сердечно-сосудистые события (ССС) (инфаркт/острое нарушение мозгового кровообращения/транзиторная ишемическая атака) до индексного ОИМ; наличие ССС в течение месяца после перенесённого ОИМ, и/или имелись тяжёлые сопутствующие заболевания, влияющие на прогноз. Таким образом, в исследование было включено 105 пациентов с полными исходными данными.

### Сбор данных и контроль качества / Data collection and quality control

Собранные данные включали демографию, сопутствующие заболевания (МКБ-10), процедуры реваскуляризации, детальные параметры ЭхоКГ (фракция выброса (ФВ) ЛЖ, конечный диастолический объём (КДО) ЛЖ, конечный систолический объём (КСО) ЛЖ, размер левого предсердия (ЛП), масса миокарда ЛЖ, индекс массы миокарда (ИММ) ЛЖ), рецепты и факты отпуска (МНН, доза, частота приема), а также приверженность назначенной базисной терапии СН. Аптечная служба интегрирована в ЕМИАС, что позволило отслеживать фактическое получение лекарств пациентами в режиме реального времени.

Контроль качества данных обеспечивался случайной проверкой 10% ЭМК двумя независимыми исследователями, критических расхождений не выявлено. Все данные были анонимизированы, каждому пациенту присваивался уникальный идентифи-

катор. Исследование проводилось в соответствии с этическими стандартами для ретроспективного анализа обезличенных данных; одобрение Этического комитета не требовалось.

### Оценка приверженности / Assessment of commitment

Приверженность медикаментозному лечению оценивали с помощью доли обеспеченных дней (ДОД) для каждого класса препаратов [11]:

$$\text{ДОД} = (\text{Число дней с доступом к препарату} / \text{Число дней в периоде наблюдения}) \times 100\%$$

В качестве начальной даты расчёtnого периода использовалась дата первой реализации рецепта. Датой «пополнения» являлась дата отпуска ЛП пациенту. В случае «перекрытия» дат отпуска рецептов дату начала действия последующего рецепта изменяли на день, следующий после окончания периода, обеспеченного предыдущим рецептом. Таким образом, в данной статье использовался подход «overlap adjustment». Дата окончания расчёtnого периода устанавливалась на конец периода наблюдения. Приверженность пациентов фармакотерапии оценивалась в течение 12 месяцев после начальной даты расчёtnого периода. Периоды госпитализации и/или отмены препаратов по рекомендации врача исключались из числителя и знаменателя.

Расчёт ДОД осуществлялся для каждого пациента в отношении представителя назначеннной фармакологической группы, а также комплексной базисной терапии СН (>1 группы). Пороговое значение ДОД  $\geq 80\%$  определяло оптимальную приверженность как к определённым фармакологическим группам, так и к их комбинациям. Пациенты с ДОД  $<80\%$  хотя бы по одному компоненту стандартной терапии СН считались неприверженными.

### Параметры эхокардиографии / Echocardiography parameters

Ключевые параметры ЭхоКГ включали фракцию выброса левого желудочка (ФВЛЖ), конечный диастолический объём (КДО ЛЖ), конечный систолический объём (КСО ЛЖ), размер левого предсердия (ЛП), массу миокарда ЛЖ (ММЛЖ, по формуле Teichholz) [12]. Индекс массы миокарда ЛЖ (ИММЛЖ) рассчитывали путём нормализации ММЛЖ по площади поверхности тела (ИММЛЖ,  $\text{г}/\text{м}^2$ ). Площадь поверхности тела рассчитывали по формуле Дюбуа [13]:

$$\text{ППТ} (\text{м}^2) = 0,007184 \times (\text{рост в см})^{0,725} \times (\text{вес в кг})^{0,425}$$

Исходные значения (точка 0) брались из выписанных эпикризов стационара; ЭхоКГ через 12 месяцев выполнялась специалистами поликлиники согласно стандартам департамента здравоохранения Москвы.

### Статистический анализ / Statistical analysis

**Кластерный анализ** [14]. Для выявления исходных фенотипов и динамических групп применяли алгоритм k-средних с евклидовой метрикой (random\_state=42). Оптимальное количество кластеров ( $k=3$ ) определяли на основе метода локтя (WSS), коэффициента силуэта (среднее значение 0,59) и индекса Калински-Харабаса. Устойчивость кластеров подтверждалась бутстрэп-анализом (1000 итераций; схожесть Жаккара 0,92, 95% ДИ: 0,89–0,94). В лонгитюдном анализе рассчитывали относительные изменения параметров по формуле:

$$\Delta X = (X_{12 \text{мес.}} - X_0) / X_0 \times 100\%$$

Кластеризацию повторяли на матрице полученных  $\Delta$ -значений.

**Сравнение групп.** Непрерывные переменные анализировали с помощью ANOVA с поправкой Тьюки (при нормальном распределении) или критерия Краскела-Уоллиса с тестом Данна (при отклонении от нормальности). Для категориальных переменных использовали  $\chi^2$  с поправкой Йейтса или точный тест Фишера (при ожидаемых частотах  $<5$ ). Коррекцию множественных сравнений выполняли методом Бенджамина-Хохберга (FDR  $<0,05$ ).

**Программное обеспечение.** Анализ выполняли в Python 3.11 (scikit-learn 1.4.0, pandas 2.1, scipy 1.11, matplotlib 3.8, seaborn 0.13) и R 4.3.1 (пакеты cluster, factoextra).

### Этические аспекты / Ethical aspects

Исследование соответствовало Хельсинкской декларации и местным нормативам для ретроспективных анализов обезличенных данных, в связи с чем согласие пациентов не требовалось.

### Результаты / Results

Среди включённых пациентов преобладали мужчины (70 пациент, 66,7%), средний возраст составил  $64,5 \pm 12,3$  года. Практически все больные (94; 87,7%) подверглись реваскуляризации в стационаре по поводу ОИМ, у 13 (12,4%) была выполнена ранняя реваскуляризация.

Большинство пациентов имели хроническую сердечную недостаточность (ХСН) II функционального класса по NYHA (88 пациентов, 83,8%). Среди сопутствующих заболеваний доминировала артериальная гипертензия (102 пациента, 97,1%), хроническая болезнь почек выявлена у 37 (35,2%) пациентов, сахарный диабет — у 22 (20,9%).

Основная проблема, характерная для исследований реальной клинической практики, с которой в данном исследовании пришлось иметь дело, — низкая дисциплинированность амбулаторных пациентов, почти половина из которых через год после перенесённого ОИМ, несмотря на существующие стандарты наблю-

дения, не явились на плановое ЭхоКГ исследование. Это обстоятельство привело к значительному сокращению замеров параметров ЭхоКГ через 12 месяцев, по сравнению с исходными данными в точке 0. Через 12 месяцев имелись данные только у 53 пациентов. Подобный факт был отчасти вполне ожидаем, так как соответствует практике ведения амбулаторных больных.

**На первом этапе** был проведён общепринятый анализ динамики описательной статистики (средние значения и медианы) изучаемых параметров ЭхоКГ через 12 месяцев по отношению к исходным значениям в точке 0. Полученные данные приведены в таблице 1.

Таблица 1

Динамика значений ЭхоКГ показателей через год после выписки из стационара по поводу острого инфаркта миокарда у пациентов с сердечной недостаточностью

Table 1

Dynamics of echocardiography values one year after discharge from hospital due to acute myocardial infarction in patients with heart failure

Параметр, единицы измерения	Исходные значения (точка 0), n=105		Через 12 месяцев (точка 12 месяцев), n=53	
	M ± SD	Me (IQR)	M ± SD	Me (IQR)
ФВ (%)	45,2 ± 8,2	46,0 (39,5–52,0)	52,0 ± 7,5	52,0 (47,0–58,0)
КДО (мл)	110,6 ± 31,6	104,9 (87,7–129,5)	124,0 ± 23,9	122,4 (107,5–135,3)
КСО (мл)	55,5 ± 22,2	53,2 (42,0–65,9)	54,9 ± 19,3	54,4 (41,0–65,9)
ИММЛЖ (г/м <sup>2</sup> )	84,3 ± 14,9	84,4 (72,6–92,7)	82,2 ± 13,0	81,5 (72,7–89,2)
ЛП (см)	3,95 ± 0,49	4,00 (3,60–4,23)	3,88 ± 0,43	3,95 (3,60–4,10)

Примечания: ФВ — фракция выброса; КДО — конечный диастолический объём; КСО — конечный систолический объём; ИММЛЖ — индекс массы миокарда левого желудочка; ЛП — левое предсердие; n — количество пациентов с доступными значениями параметра в соответствующей временной точке, M ± SD — среднее значение и стандартное отклонение, Me (IQR) — медиана и интерквартильный размах (25–75 перцентили).

Notes: EF — ejection fraction; EDV — end-diastolic volume; ESV — end-systolic volume; LVMI — left ventricular myocardial mass index; LA — left atrium; n — number of patients with available parameter values at the corresponding time point, M ± SD — mean and standard deviation, Me (IQR) — median and interquartile range (25–75 percentiles).

Приведённые значения позволили сделать несколько принципиальных заключений. Во-первых, динамика изучаемых параметров через 12 месяцев характеризовалась умеренной тенденцией к увеличению значений ФВ ЛЖ и объёма сердца на основании КДО ЛЖ, наряду с практически полным отсутствием изменений остальных показателей — КСО, ИММЛЖ и ЛП. Во-вторых, большая дисперсия значений свидетельствовала о гетерогенности, изучаемой популяции пациентов, с точки зрения динамики ЭхоКГ параметров. Очевидным представлялся факт ограниченности и не информативности стандартного подхода для оценки вариантов и паттернов ремо-

делирования миокарда ЛЖ у пациентов на протяжении года наблюдения после ОИМ.

Основываясь на этом понимании, **на втором этапе** нашего анализа был использован инновационный подход в оценке фенотипов ремоделирования ЛЖ с использованием кластерного анализа, результаты которого приведены в таблице 2.

Полученные результаты позволили выделить 3 фенотипа, которые характеризовались следующими ЭхоКГ признаками:

- **Первый фенотип — кластер 1.** Наличие сохранной геометрии ЛЖ: нормальная ФВ, минимальная дилатация (КДО, КСО) и гипертрофия

Таблица 2

## Фенотипы ремоделирования левого желудочка у пациентов с сердечной недостаточностью после острого инфаркта миокарда при выписке из стационара (в точке 0, n=105)

Table 2

## Left ventricular remodeling phenotypes in patients with heart failure after acute myocardial infarction at hospital discharge (at point 0, n=105)

Параметр (единицы измерения)	Кластер 1 (n=42, 40%)	Кластер 2 (n=38, 36,2%)	Кластер 3 (n=25, 23,8%)	p-value
ФВ (%)	49,1 (46,3–52,8) ↑ 49,2 ± 3,1	43,7 (40,1–47,2) → 43,8 ± 4,9	35,8 (32,1–38,9) ↓ 36,1 ± 5,3	<0,001
КДО (мл)	92,5 (85,4–104,1) ↓ 94,8 ± 12,7	118,2 (105,3–132,7) → 119,3 ± 15,4	158,4 (142,1–174,6) ↑ 159,7 ± 24,1	<0,001
КСО (мл)	45,1 (38,2–51,9) ↓ 46,2 ± 8,3	65,3 (58,4–72,1) → 65,9 ± 9,7	98,7 (89,5–107,4) ↑ 99,6 ± 15,2	<0,001
ИММЛЖ (г/м <sup>2</sup> )	82,4 (75,1–89,7) ↓ 83,1 ± 10,2	98,5 (91,2–105,3) → 99,2 ± 11,8	115,6 (107,9–123,1) ↑ 116,8 ± 14,5	<0,001
ЛП (см)	3,9 (3,5–4,2) → 3,95 ± 0,42	4,1 (3,8–4,5) ↑ 4,12 ± 0,51	4,3 (4,0–4,7) ↑ 4,32 ± 0,58	0,002

Примечания: ФВ — фракция выброса; КДО — конечный диастолический объём; КСО — конечный систолический объём; ИММЛЖ — индекс массы миокарда левого желудочка; ЛП — левое предсердие; ↑ — значение выше среднего по группе ( $p < 0,05$ ); ↓ — значение ниже среднего по группе; → — промежуточное значение.

Notes: EF — ejection fraction; EDV — end-diastolic volume; ESV — end-systolic volume; LVMI — left ventricular myocardial mass index; LA — left atrium; ↑ — value above the group average ( $p < 0.05$ ); ↓ — value below the group average; → — intermediate value.

(ИММЛЖ), а также пограничные значения ЛП, что, возможно, отражает признаки начальной диастолической дисфункции.

- **Второй фенотип — кластер 2.** Признаки умеренного ремоделирования (промежуточная стадия): сниженная ФВ, начальная дилатация и гипертрофия, незначительное увеличение левого предсердия.
- **Третий фенотип — кластер 3.** Выраженное ремоделирование: низкая ФВ, выраженная дилатация и гипертрофия, увеличение левого предсердия.

Таким образом, применение кластерного анализа позволило выделить из «аморфных» среднестатистических показателей три выраженных фенотипа, отражавших принципиально различные паттерны ремоделирования миокарда ЛЖ. Первый фенотип характеризовался максимально благоприятными характеристиками, тогда как третий фенотип свидетельствовал о наличии грубых морфологических и функциональных изменений миокарда ЛЖ после ОИМ.

Насколько данные модели являлись предопределенными для динамического наблюдения, предстояло ответить на следующем, **третьем этапе** исследования. Нами был предпринят аналогичный подход с использованием кластерного анализа изучаемых параметров ЭхоКГ через 12 месяцев.

Для анализа динамики рассчитывались относительные изменения ( $\Delta$ ) параметров ЭхоКГ:

$$\Delta = [(Значение_{12 \text{ мес.}} - Значение_0) / Значение_0] \times 100\%$$

Для изучения групповой принадлежности каждого пациенту присваивался профиль динамики на основе направления и величины  $\Delta$ :

- Улучшение:  $\Delta > +5\%$
- Стабилизация:  $-5\% \leq \Delta \leq +5\%$
- Ухудшение:  $\Delta < -5\%$

Пациенты были перегруппированы в три кластера на основе паттернов динамики. Полученные результаты отражены в таблице 3.

Предпринятый подход с точки зрения морфологических и функциональных изменений позволил также выявить через 12 месяцев три фенотипа (Х, Y, Z), практически идентичных исходным фенотипам (1, 2, 3) в точке 0.

- **Фенотип Х — кластер X:** характеризовался наиболее благоприятной динамикой — максимальной ФВ, минимальными объемами (КДО, КСО) и массы ЛЖ (ИММЛЖ); размеры ЛП на верхней границе нормы.
- **Фенотип Y — кластер Y:** включал промежуточные значения по всем параметрам.

Таблица 3

Фенотипы ремоделирования левого желудочка у пациентов с сердечной недостаточностью через 12 месяцев после острого инфаркта миокарда (n=53)

Table 3

Left ventricular remodeling phenotypes in patients with heart failure 12 months after acute myocardial infarction (n=53)

Параметр (единицы измерения)	Кластер X (n=21, 39,6%)	Кластер Y (n=18, 34,0%)	Кластер Z (n=14, 26,4%)	p-value
ФВ (%)	56,88 (53,2–59,1) ↑ 56,9 ± 3,8	49,5 (46,8–52,1) → 49,3 ± 4,1	41,7 (38,5–44,9) ↓ 42,1 ± 5,2	<i>p</i> <0,05
КДО (мл)	108,3 (92,4–124,2) ↓ 110,2 ± 20,3	125,7 (112,6–138,8) → 127,1 ± 17,5	142,5 (128,9–156,1) ↑ 144,8 ± 22,6	<i>p</i> <0,05
КСО (мл)	47,2 (40,1–54,3) ↓ 48,5 ± 11,7	65,0 (57,8–72,2) → 66,3 ± 9,8	83,4 (72,9–93,9) ↑ 85,2 ± 18,9	<i>p</i> <0,05
ИММЛЖ (г/м <sup>2</sup> )	76,3 (70,5) ↓ 77,8 ± 10,9	84,2 (77,9–90,5) → 85,6 ± 9,3	91,5 (84,2–98,8) ↑ 93,1 ± 13,4	<i>p</i> <0,05
ЛП (см)	3,8 (3,5–4,1) → 3,85 ± 0,48	4,0 (3,8–4,2) ↑ 4,03 ± 0,41	4,4 (4,1–4,7) ↑ 4,42 ± 0,59	<i>p</i> <0,05

Примечания: ФВ — фракция выброса; КДО — конечный диастолический объём; КСО — конечный систолический объём; ИММЛЖ — индекс массы миокарда левого желудочка; ЛП — левое предсердие; ↑ — значение выше среднего по группе (*p* <0,05); ↓ — значение ниже среднего по группе; → — промежуточные значения.

Notes: EF — ejection fraction; EDV — end-diastolic volume; ESV — end-systolic volume; LVMI — left ventricular myocardial mass index; LA — left atrium; ↑ — value above the group average (*p* <0,05); ↓ — value below the group average; → — intermediate values.

- Фенотип Z — кластер Z: отражал наиболее выраженное прогрессирование ремоделирования — низкая ФВ, максимальные объёмы и массы ЛЖ, размеров ЛП.

Таким образом, в изучаемых временных точках (0–12 месяцев) сохранялась чёткая стратификация пациентов по степени ремоделирования: от благоприятных (кластеры 1/X) к промежуточным (кластеры 2/Y) и неблагоприятным (кластеры 3/Z) фенотипам. В каждом периоде кластеры с наилучшими показателями (1, X) демонстрировали более высокую ФВ, меньшие объёмы и массу ЛЖ, а также меньшие размеры ЛП. Фенотипы с наихудшими показателями (3, Z) характеризовались выраженной дилатацией, гипертрофией и снижением систолической функции. Промежуточные фенотипы (2, Y) занимали среднее положение по всем параметрам.

Процессам фактических переходов пациентов из одних фенотипов в другие, либо сохранения исходного статуса ЭхоКГ характеристик через 12 месяцев был посвящён четвёртый этап анализа, результаты которого приведены в таблице 4.

Из приведённых данных следует несколько принципиальных положений. Из фенотипа 1 в точке 0 (кластер 1) более 72% пациентов сохраняли благоприятный профиль ЭхоКГ параметров через год, т.е. детерминированное было выражено достаточно

сильно, но не жёстко, так как у остальных 28% пациентов фенотип изменился в сторону ухудшения. Практически такое же количество (70,9%) пациентов, относящихся к фенотипу 2 в точке 0, перешли в более благоприятный фенотип (X) или сохранили исходные показатели (фенотип Y). Практически половина больных, исходно принадлежавших к фенотипу 3, так же продемонстрировали обратное ремоделирование, перейдя через год после ОИМ в фенотипы X или Y.

Таблица 4

Частота переходов из исходных фенотипов (1, 2, 3) в точке 12 месяцев (X, Y, Z) (n=53)

Table 4

Frequency of transitions from the initial phenotypes (1, 2, 3) at 12 months (X, Y, Z) (n=53)

Точка 0	Точка 12		
	Кластер X (n=21)	Кластер Y (n=18)	Кластер Z (n=14)
Кластер 1 (n=18)	13 (72,2%)	3 (16,7%)	2 (11,1%)
Кластер 2 (n=24)	7 (29,2%)	10 (41,7%)	7 (29,1%)
Кластер 3 (n=11)	1 (9,0%)	5 (45,5%)	5 (45,5%)

Среди факторов, которые позволяют потенциально предполагать наличие возможности модификации исходного фенотипа с переходом в более благоприятную группу, естественным было рассмотреть эффекты фармакотерапии сердечной недостаточности,

которые, как известно, в значительной степени определяются приверженностью пациентов лечению. Именно этому аспекту и был посвящён **пятый этап** нашего анализа, результаты которого приведены в таблице 5.

**Показатели комплексной приверженности пациентов ( $PDC_{compl}$ ) назначенному лечению сердечной недостаточности в течение 12 месяцев после перенесённого острого инфаркта миокарда в различных фенотипах (X, Y, Z) ремоделирования ( $n=53$ )**

Таблица 5

Table 5

**Indicators of complex patient adherence ( $PDC_{compl}$ ) to prescribed treatment for heart failure within 12 months after acute myocardial infarction in different phenotypes (X, Y, Z) of remodeling ( $n=53$ )**

Фенотип ремоделирования	Доля комплексно приверженных пациентов ( $PDC_{compl} \geq 80\%$ ), % (n)	$PDC_{compl}, M \pm SD$	$PDC_{compl}, Me (IQR)$
X	85,7 (18/21)	$87,9 \pm 8,10$	89,0 (83,0–94,0)
Y	55,6 (10/18)	$74,6 \pm 13,2$	75,0 (68,0–82,0)
Z	14,3 (2/14)	$59,2 \pm 15,7$	60,0 (48,0–70,0)

Примечания: статистическая значимость различий между группами:  $\chi^2$ -тест,  $p < 0,001$ .

Notes: statistical significance of differences between groups:  $\chi^2$ -test,  $p < 0,001$ .

Необходимо отметить, что приверженным лечению мы относили пациентов, у которых PDC равнялся  $\geq 80\%$  для всех назначенных каждому больному фармакологических групп.

Для качественной оценки степени приверженности мы использовали следующие подходы: PDC  $\geq 80\%$  — высокая, оптимальная; PDC 60–79% — средняя; PDC  $< 60\%$  — низкая.

Выявлено, что в течение года доля таких пациентов статистически значимо была выше в благоприятных кластерах (X, Y) и минимальна — в неблагоприятном (Z). Показатели приверженности (средние значения PDC: 87,9%, 74,6%, 59,2%, а также медианы PDC) имели существенные отличия и снижались, соответственно, в кластерах X, Y, Z. Оптимально приверженные назначенному лечению пациенты ( $Me (IQR) = 89,0 (83,0–94,0)$ ) сохраняли позитивную траекторию ремоделирования, находясь в благоприятном фенотипе X. Это подтвердило тесную связь между высокой приверженностью и благоприятной траекторией ремоделирования ЛЖ.

В заключение, поскольку метод PDC предоставляет такую возможность, был проведён анализ средних значений и медиан этого показателя суммарно для всех групп и отдельно для каждой из них. Полученные результаты приведены в таблице 6.

Приведённые данные продемонстрировали, что пациенты, относившиеся к фенотипу X («устойчивое улучшение») сохраняли максимальную комплексную приверженность ( $Me=89,0$ ), особенно в отношении

БАБ, иРААС и иНГЛТ-2 (соответственно  $Me: 94,0, 87,0, 80,0$ ), приверженность АМКР была умеренной ( $Me=72,0$ ). В фенотипе Y («стабилизация») пациенты также демонстрировали высокую приверженность БАБ ( $Me=81,0$ ), но уже умеренную — иРААС и иНГЛТ-2 ( $Me=73,0$  и 65,0, соответственно) и низкую — АМКР ( $Me=59,0$ ). Комплексная приверженность пациентов в фенотипе Z («прогрессирование») оказалась самой низкой ( $Me=60,0$ ), только приверженность БАБ находилась на уровне средней ( $Me=65,0$ ). Различия между кластерами статистически значимы ( $p < 0,001$ ). Таким образом, выявлено, что значения PDC по всем фармакологическим группам были выше в благоприятных фенотипах ремоделирования (X, Y) и ниже — в неблагоприятных (Z). Наиболее значимые различия между фенотипами выявлены с помощью Dunn test для бета-адреноблокаторов и иРААС ( $p < 0,001$ ). Post-hoc анализ подтвердил, что различия между благоприятными и неблагоприятными кластерами были устойчивы для всех групп препаратов.

Таким образом, на основании проведённого анализа можно сделать вывод, что высокая приверженность назначенному терапии являлась значимым модифицирующим изначальное детерминирование фактором, и была ассоциирована с благоприятной траекторией ремоделирования ЛЖ, а низкая — с прогрессированием морфологических и функциональных отрицательных изменений миокарда ЛЖ.

Таблица 6

Комплексная приверженность (PDC<sub>compl</sub>), а также приверженность отдельным группам терапии сердечной недостаточности (по величине PDC) в течение 12 месяцев после острого инфаркта миокарда среди пациентов с различными фенотипами ремоделирования (кластеры X, Y, Z)

Table 6

Comprehensive adherence (PDC<sub>compl</sub>) and adherence to individual heart failure therapy groups (PDC value) within 12 months after acute myocardial infarction among patients with different remodeling phenotypes (clusters X, Y, Z)

Параметр	Кластер X (n=21)	Кластер Y (n=18)	Кластер Z (n=14)
Величина ДОД			
ДОД <sub>компл.</sub> ≥80%, % (n)	85,7% (18/21)	55,6% (10/18)	14,3% (2/14)
ДОД <sub>компл.</sub> , M± SD	87,9 ± 8,1	74,6 ± 13,2	59,2 ± 15,7
ДОД <sub>БАБ</sub> , M± SD	92,7 ± 6,5	80,2 ± 10,9	66,1 ± 15,8
ДОД <sub>иРААС</sub> , M± SD	86,1 ± 9,2	72,5 ± 13,7	57,3 ± 14,6
ДОД <sub>АМКР</sub> , M± SD	71,8 ± 18,5	58,7 ± 20,2	43,5 ± 22,7
ДОД <sub>иНГЛТ-2</sub> , M± SD	79,4 ± 16,2	65,2 ± 19,1	51,7 ± 21,3

Примечания: статистическая значимость различий между группами:  $\chi^2$ -тест,  $p < 0,001$ .

Notes: statistical significance of differences between groups:  $\chi^2$ -test,  $p < 0,001$ .

## Обсуждение / Discussion

Полученные данные подтверждают, что традиционные методы оценки ремоделирования левого желудочка, основанные на анализе отдельных эхокардиографических показателей, таких как фракция выброса, не полностью отражают всю сложность процессов, происходящих после острого инфаркта миокарда. Современные экспертные сообщества выделяют перспективность использования кластерного анализа для фенотипирования пациентов, что позволяет применять мультипараметрические подходы [1]. Такие методы способствуют более точной стратификации риска и предсказанию клинических исходов [7, 15–18]. В подобных исследованиях, посвящённых фенотипированию пациентов с ХСН различного происхождения, включая лиц после ОИМ, зачастую использовались около двадцати лабораторных и инструментальных показателей, что безусловно, повышало информативность и клиническую значимость анализа [7, 15–18], хотя и представляло достаточные сложности в практическом использовании [15].

Попытка фенотипирования ремоделирования ЛЖ с помощью кластерного анализа нами уже была предпринята на основе всего пяти ЭхоКГ показателей в отношении пациентов с сердечной недостаточностью после 6-месячного периода наблюдения после ОИМ с реваскуляризацией, что в рутинной практике может иметь приемлемые объёмы для со-

ответствующего анализа в амбулаторных условиях [19]. В настоящем исследовании подобный подход позволил полностью подтвердить выделенные паттерны ремоделирования на более длительном периоде — 12 месяцев, а также количественно оценить вклад приверженности лечению в формирование долгосрочного прогноза в отношении возможных траекторий структурно-функциональных изменений ЛЖ.

В нашем случае кластерный анализ позволил выделить три чётких фенотипа, различающихся по степени дилатации, гипертрофии и снижению систолической функции ЛЖ, а также вариабельности объёмов ЛП. Анализ переходов между фенотипами за 12 месяцев показал, что исходная структура ремоделирования ЛЖ (точка 0) лишь частично предопределяла дальнейшую динамику. Большинство пациентов с благоприятным фенотипом (кластер 1) сохраняли положительный статус, но 11% больных его утратили через 12 месяцев. Особое значение имеет выявление промежуточного фенотипа (кластер 2), который, согласно нашим данным, обладал мощным потенциалом (более 70%) для обратного ремоделирования или стабилизации исходного состояния при условии высокой приверженности терапии. Почти половина больных с неблагоприятным (кластер 3) фенотипом также продемонстрировала улучшение при условии выполнения врачебных рекомендаций в течение года после ОИМ. Это согласуется с данными крупных когортных

исследований, где пациенты с ХСН были наиболее чувствительны к оптимизации медикаментозного лечения [9].

### Роль приверженности фармакотерапии / The role of adherence to pharmacotherapy.

Одним из ключевых результатов работы стало количественное подтверждение значимости комплексной приверженности фармакотерапии, как модифицируемого фактора, способного изменить прогноз даже у пациентов с неблагоприятным исходным фенотипом. Высокая комплексная приверженность (PDC  $\geq 80\%$ ) ассоциировалась с достоверно большей частотой обратного ремоделирования и меньшей вероятностью прогрессирования изменений, что согласуется с результатами международных исследований по сердечной недостаточности и постинфарктной реабилитации [1]. В то же время низкая приверженность терапии ассоциирована с прогрессированием морфологических и функциональных изменений миокарда, вне зависимости от исходного фенотипа в точке 0.

В отдельных фармакологических группах особенно выраженный эффект был отмечен у бета-адреноблокаторов и иПААС, что отражает их фундаментальную роль в патогенезе ремоделирования ЛЖ и подтверждается данными метаанализов.

### Выводы / Conclusions

Кластерный анализ позволил выделить 3 клинически значимые траектории фенотипов ремоделирования ЛЖ у пациентов через 12 месяцев после ОИМ с реваскуляризацией, отличающиеся по потенциалу обратного ремоделирования: благоприятные (кластеры 1/X), промежуточные (кластеры 2/Y) и неблагоприятные (кластеры 3/Z).

Исходный фенотип ремоделирования ЛЖ лишь частично определял дальнейшую динамику геометрического перестроения ЛЖ (более 70% пациентов благоприятных исходных фенотипов 1 и 2 перешли

в благоприятные фенотипы X, Y, а из неблагоприятного фенотипа 3 таких пациентов было 54,5%).

Высоко приверженные комплексному лечению СН в течение 12 месяцев (PDC<sub>compl.</sub>  $\geq 80\%$ ) после ОИМ с реваскуляризацией пациенты значительно чаще находились в благоприятных кластерах X, Y (соответственно, 85,7 и 55,6% больных), чем в неблагоприятном кластере Z (14,3%) ( $p < 0,001$ ).

Наиболее значимый вклад в распределении между фенотипами выявлен для приверженных бета-адреноблокаторам и иПААС (Dunn test,  $p < 0,001$ ).

### Ограничения исследования / Limitations of the study

К ограничениям исследования следует отнести проведение исследования на базе одного центра, относительно небольшой размер выборки и отсутствие анализа твёрдых конечных точек (смертность, госпитализации). Тем не менее, результаты обладают высокой внутренней валидностью и могут быть воспроизведены в более крупных популяциях.

### Практическая значимость и перспективы / Practical significance and prospects

Результаты исследования обосновывают необходимость внедрения фенотип- и приверженность-ориентированных стратегий ведения пациентов после ОИМ. Кластеризация позволяет не только выявлять группы высокого риска, но и персонализировать частоту мониторинга и интенсивность поддержки приверженности. Это полностью соответствует современным международным рекомендациям по управлению сердечной недостаточностью и вторичной профилактике после ОИМ.

### Заключение / Conclusion

Персонализированный подход, основанный на фенотипировании и мониторинге приверженности, может существенно повысить эффективность вторичной профилактики и улучшить долгосрочный прогноз пациентов после ОИМ.

## ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

### Конфликт интересов

Все авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов в отношении данной публикации.

### Участие авторов

**Фитилёв С. Б.** — разработка концепции и плана работы, написание текста рукописи, статистический анализ, анализ литературных данных, финальное утверждение рукописи; **Шкrebнёва И. И.** — разработка концепции и плана работы, сбор клинического материала, статистический анализ, анализ литературных данных, написание текста рукописи, визуализация данных; **Клюев Д. А.** — анализ и интерпретация данных, редактирование текста рукописи; **Смирнов М. И.** — сбор клинического материала, редактирование текста рукописи.

## СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

**Фитилёв Сергей Борисович** — д. м. н., профессор, ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы», Медицинский институт, кафедра общей и клинической фармакологии, Москва, Российская Федерация

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

РИНЦ SPIN-код: 8287-8456

**Шкrebнёва Ирина Ивановна** — к. м. н., доцент, ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы», Медицинский институт, кафедра общей и клинической фармакологии, Москва, Российская Федерация

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

РИНЦ SPIN-код: 1105-5760

**Клюев Дмитрий Алексеевич** — к. фарм. н., ассистент, ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы», Медицинский институт, кафедра общей и клинической фармакологии, Москва, Российская Федерация

*Автор, ответственный за переписку*

e-mail: [kliuev\\_da@pfur.ru](mailto:kliuev_da@pfur.ru)

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

РИНЦ SPIN-код: 8960-7798

**Смирнов Михаил Игоревич** — аспирант, ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы», Медицинский институт, кафедра общей и клинической фармакологии, Москва, Российская Федерация

ORCID: <https://orcid.org/0009-0006-6428-1368>

РИНЦ SPIN-код: 2560-2053

## ADDITIONAL INFORMATION

### Conflict of interests

All authors declare that they have no conflict of interest regarding this publication.

### Authors' participation

*Fitilev SB* — development of the concept and work plan, writing the manuscript text, statistical analysis, analysis of literature data, and final approval of the manuscript; *Shkrebneva II* — development of the concept and work plan, collection of clinical data, statistical analysis, analysis of literature data, writing the manuscript text, and data visualization; *Klyuev DA* — analysis and interpretation of data, editing of the manuscript text; *Smirnov MI* — collection of clinical data, editing of the manuscript text.

## ABOUT THE AUTHORS

**Sergey B. Fitilev** — Dr. Sci. (Med.), professor, Department of General and Clinical Pharmacology, Peoples' Friendship University of Russia named after Patrice Lumumba, Medical Institute, Moscow, Russian Federation

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

RSCI SPIN-code: 8287-8456

**Irina I. Shkrebniyova** — PhD, Cand. Sci. (Med.), associate professor, Department of General and Clinical Pharmacology, Peoples' Friendship University of Russia named after Patrice Lumumba, Medical Institute, Moscow, Russian Federation

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

RSCI SPIN-code: 1105-5760

**Dmitry A. Kliuev** — PhD, Cand. Sci. (Pharm.), assistant professor, Department of General and Clinical Pharmacology, Peoples' Friendship University of Russia named after Patrice Lumumba, Medical Institute, Moscow, Russian Federation

*Corresponding author*

e-mail: [kliuev\\_da@pfur.ru](mailto:kliuev_da@pfur.ru)

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

RSCI SPIN-code: 8960-7798

**Mikhail I. Smirnov** — postgraduate student, Department of General and Clinical Pharmacology, Peoples' Friendship University of Russia named after Patrice Lumumba, Medical Institute, Moscow, Russian Federation

ORCID: <https://orcid.org/0009-0006-6428-1368>

RSCI SPIN-code: 2560-2053

## Список литературы / References

- McDonagh TA, Metra M, Adamo M, et al; ESC Scientific Document Group. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J*. 2021 Sep 21;42(36):3599-3726. doi: 10.1093/eurheartj/ehab368.
- Heidenreich PA, Bozkurt B, Aguilar D, et al; ACC/AHA Joint Committee Members. 2022 AHA/ACC/HFSA Guideline for the Management of Heart Failure: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *Circulation*. 2022 May 3;145(18):e895-e1032. doi: 10.1161/CIR.0000000000001063.
- Byrne RA, Rossello X, Coughlan JJ, et al; ESC Scientific Document Group. 2023 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes. *Eur Heart J*. 2023 Oct 12;44(38):3720-3826. doi: 10.1093/eurheartj/ehad191.
- Mitic V, Stojanovic D, Deljanin-Ilic M, et al. Biomarker Phenotypes in Heart Failure with Preserved Ejection Fraction Using Hierarchical Clustering-A Pilot Study. *Med Princ Pract*. 2023 Sep 21;32(4-5):297-307. doi: 10.1159/000534155.
- van de Veerdonk MC, Savarese G, Handoko ML, et al. Multimorbidty in Heart Failure: Leveraging Cluster Analysis to Guide Tailored Treatment Strategies. *Curr Heart Fail Rep*. 2023 Oct;20(5):461-470. doi: 10.1007/s11897-023-00626-w.
- Meijs C, Handoko ML, Savarese G, et al. Discovering Distinct Phenotypical Clusters in Heart Failure Across the Ejection Fraction Spectrum: a Systematic Review. *Curr Heart Fail Rep*. 2023 Oct;20(5):333-349. doi: 10.1007/s11897-023-00615-z.
- Shah SJ, Katz DH, Selvaraj S, et al. Phenomapping for novel classification of heart failure with preserved ejection fraction. *Circulation*. 2015 Jan 20;131(3):269-79. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.114.010637.
- Pieske B, Tschöpe C, de Boer RA, et al. How to diagnose heart failure with preserved ejection fraction: the HFA-PEFF diagnostic algorithm: a consensus recommendation from the Heart Failure Association (HFA) of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2019 Oct 21;40(40):3297-3317. doi: 10.1093/eurheartj/ehz641.
- El-Zein RS, Mohammed M, Nguyen DD, et al. Association of Medication Adherence and Health Status in Heart Failure With Reduced Ejection Fraction: Insights From the CHAMP-HF Registry. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2024 Sep;17(9):e010211. doi: 10.1161/CIRCOUTCOMES.123.010211.
- Greene SJ, Butler J, Albert NM, et al. Medical Therapy for Heart Failure With Reduced Ejection Fraction: The CHAMP-HF Registry. *J Am Coll Cardiol*. 2018 Jul 24;72(4):351-366. doi: 10.1016/j.jacc.2018.04.070.
- Фитилев С. Б., Клюев Д. А., Шкrebнёва И. И., и др. Методология расчёта «доли обеспеченных дней», для определения приверженности пациентов фармакотерапии с использованием данных учёта реализованных электронных рецептов ЕМИАС. *Качественная клиническая практика*. 2024;(4):70-81. doi: 10.37489/2588-0519-2024-4-70-81. EDN: ZPUZZCZ. [Fitilev SB, Klyuev DA, Shkrebniowa 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 EMIAС. *Kachestvennaya klinicheskaya praktika = Good Clinical Practice*. 2024;(4):70-81. (In Russ.)]. doi: 10.37489/2588-0519-2024-4-70-81.
- Teichholz LE, Kreulen T, Herman MV, Gorlin R. Problems in echocardiographic volume determinations: echocardiographic-angiographic correlations in the presence of absence of asynergy. *Am J Cardiol*. 1976 Jan;37(1):7-11. doi: 10.1016/0002-9149(76)90491-4.
- Du Bois D, Du Bois EF. A formula to estimate the approximate surface area if height and weight be known. 1916. *Nutrition*. 1989 Sep-Oct;5(5):303-11; discussion 312-3.
- Brian S, Everitt, Sabine Landau, Morven Leese, Daniel Stahl. Cluster Analysis. 5th Edition. Wiley; 2011. ISBN: 978-0-470-97844-3. doi: 10.1002/9780470977811.
- Brunton-O'Sullivan MM, Holley AS, Shi B, Harding SA, Larsen PD. Cluster analysis of extracellular matrix biomarkers predicts the development of impaired systolic function within 1 year of acute myocardial infarction. *Heart Vessels*. 2022 Dec;37(12):2029-2038. doi: 10.1007/s00380-022-02118-8.
- Ernande L, Audureau E, Jellis CL, et al. Clinical Implications of Echocardiographic Phenotypes of Patients With Diabetes Mellitus. *J Am Coll Cardiol*. 2017 Oct 3;70(14):1704-1716. doi: 10.1016/j.jacc.2017.07.792.
- Kyodo A, Kanaoka K, Keshi A, et al. Heart failure with preserved ejection fraction phenogroup classification using machine learning. *ESC Heart Fail*. 2023 Jun;10(3):2019-2030. doi: 10.1002/ehf2.14368.
- Rabkin SW. Evaluating the adverse outcome of subtypes of heart failure with preserved ejection fraction defined by machine learning: A systematic review focused on defining high risk phenogroups. *EXCLI J*. 2022 Feb 22;21:487-518. doi: 10.17179/excli2021-4572.
- Фитилев С.Б., Шкrebнёва И.И., Клюев Д.А., Смирнов М.И. Фенотипы ремоделирования левого желудочка и приверженность терапии у пациентов с сердечной недостаточностью после острого инфаркта миокарда: кластерный анализ реальных клинических данных. *Терапия*. 2025;11(6):17-25. [Fitilev SB, Shkrebneva II, Klyuev DA, Smirnov MI. Left ventricle remodeling phenotypes and treatment adherence in patients with heart failure after acute myocardial infarction: cluster analysis of real-life clinical data. *Therapy*. 2025;11(6):17-25. (In Russ.)]. doi: 10.18565/therapy.2025.6.17-25.



# Биомаркеры липополисахарид-ассоциированных фенотипов у больных подагрой

Бублей К. В., Белоглазов А. В., Яцков И. А., Агеева Е. С., Гаффарова А. С.,  
Усаченко Ю. В., Горлов А. А.

ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет им. В. И. Вернадского», Симферополь, Российская Федерация

## Аннотация

Подагра является хроническим метаболическим заболеванием, занимающим значительное место среди глобальных хронических заболеваний. В 2020 году 55,8 миллиона человек во всём мире страдали подагрой, что соответствует 0,7% от всего человечества, и с каждым годом распространённость продолжает увеличиваться. Учитывая рост заболеваемости подагрой, возникает необходимость в разработке более персонализированных подходов к терапии пациентов с подагрой. Настоящее исследование посвящено выявлению различных подгрупп (фенотипов) пациентов с подагрой и описанию их особенностей на основе комплексного анализа иммунологических и метаболических биомаркеров в плазме.

С помощью кластерного анализа было идентифицировано три фенотипа:

- Фенотип «проницаемый кишечник», характеризуется самыми высокими уровнями липополисахарид-связывающего белка (LBP) — 26,1 [22,6; 30,7] нг/мл и зонулина — 74,7 [58,9; 120,1] нг/мл, а также высоким ИМТ — 31,38 [30,64; 35,06] кг/м<sup>2</sup> и повышенным уровнем TGF-β — 6,32 [3,33; 30,5] нг/мл.
- Фенотип «метаболический», для которого характерны самый высокий ИМТ — 39,79 [35,99; 40,89] кг/м<sup>2</sup>, а также наиболее высокие уровни синтазы оксида азота 3 (NOS-3) — 6,6 [3,1; 8,5] нг/мл и ВРІ — 298 [249; 367,2] пг/мл.
- Фенотип с «гипореспондерами по ЭТ», демонстрирующий низкие уровни большинства воспалительных и метаболических маркеров: LBP — 11,65 [10,27; 14,72] нг/мл, зонулина — 34,1 [23,8; 43,4] нг/мл, NOS-3-0 [0; 2,35] нг/мл, ВРІ — 64,6 [43,4; 87,7] пг/мл и низкий ИМТ — 29,15 [27,9; 29,4] кг/м<sup>2</sup>.

Полученные данные позволяют предположить новые мишени для терапевтического воздействия, например путём влияния на проявления эндотоксинемии при подагре, на липополисахарид-связывающие системы и непосредственно на сам липополисахарид (ЛПС).

**Ключевые слова:** липополисахарид; подагра; фенотипы; эндотоксинемия; ЛСБ; ВРІ

**Для цитирования:** Бублей К. В., Белоглазов А. В., Яцков И. А., Агеева Е. С., Гаффарова А. С., Усаченко Ю. В., Горлов А. А. Биомаркеры липополисахарид-ассоциированных фенотипов у больных подагрой. Качественная клиническая практика. 2025;(4):90–98. <https://doi.org/10.37489/2588-0519-GCP-0009>. EDN: VNHDAB.

**Поступила:** 07.11.2025. **В доработанном виде:** 07.12.2025. **Принята к печати:** 17.12.2025. **Опубликована:** 25.12.2025

## Biomarkers of lipopolysaccharide-associated phenotypes in gout patients

Konstantin V. Bubley, Vladimir A. Beloglazov, Igor A. Yatskov, Elizabeth S. Ageeva,

Anife S. Gaffarova, Yulia V. Usachenko, Alexander A. Gorlov

V. I. Vernadsky Crimean Federal University, Simferopol, Russian Federation

## Abstract

Gout is a chronic metabolic disease that occupies a significant place among chronic diseases worldwide. In 2020, 55.8 million people worldwide suffered from gout, corresponding to 0.7% of all mankind, and the prevalence continues to increase annually. Given the increasing incidence of gout, more personalized approaches to the treatment of patients with gout need to be developed. This study aimed to identify various subgroups (phenotypes) of gout patients and describe their characteristics based on a comprehensive analysis of plasma immunological and metabolic biomarkers.

Three phenotypes were identified using cluster analysis:

- The "permeable intestine" phenotype is characterized by the highest levels of lipopolysaccharide-binding protein (LBP) — 26.1 [22.6; 30.7] ng/ml and zonulin — 74.7 [58.9; 120.1] ng/ml, as well as a high BMI — 31.38 [30.64; 35.06] kg/m<sup>2</sup> and elevated levels of TGF-B — 6.32 [3.33; 30.5] ng/ml.

- The phenotype is "metabolic", which is characterized by the highest BMI — 39.79 [35.99; 40.89] kg/m<sup>2</sup>, as well as the highest levels of nitric oxide synthase 3 (NOS-3) — 6,6 [3,1; 8,5] ng/ml and BPI — 298 [249; 367.2] pg/ml.
- The phenotype with "hyporesponders on LPS", demonstrating the low levels of most inflammatory and metabolic markers: LBP — 11.65 [10.27; 14.72] ng/ml, zonulin — 34.1 [23.8; 43.4] ng/ml, NOS-3-0 [0; 2.35] ng/ml, BPI — 64.6 [43.4; 87.7] pg/ml and the low BMI was 29.15 [27.9; 29.4] kg/m<sup>2</sup>.

The data obtained suggest new targets for therapeutic effects, for example, by influencing the manifestations of endotoxinemia in gout, LPS-binding systems, and LPS itself.

**Keywords:** lipopolysaccharide; gout; phenotypes; endotoxinemia; LSB; BPI

**For citation:** Buble KV, Beloglazov AV, Yatskov IA, Ageeva ES, Gaffarova AS, Usachenko YuV, Gorlov AA. Biomarkers of lipopolysaccharide-associated phenotypes in patients with gout. *Kachestvennaya klinicheskaya praktika = Good Clinical Practice.* 2025;(4):90–98. (In Russ.). <https://doi.org/10.37489/2588-0519-GCP-0009>. EDN: VNHDAB.

**Received:** 07.11.2025. **Revision received:** 07.12.2025. **Accepted:** 17.12.2025. **Published:** 25.12.2025.

## Введение / Introduction

Подагра — хроническое метаболическое и воспалительное заболевание, вызванное увеличенной концентрацией мочевой кислоты в плазме крови с дальнейшим образованием и отложением кристаллов моноурата натрия (МУН) в тканях организма. Клинически подагра проявляется рецидивирующими острыми приступами воспаления, чаще всего поражающими первый плюснефаланговый сустав стопы, хотя возможны и другие локализации. При отсутствии адекватного лечения и контроля заболевание может прогрессировать до хронической артрапатии, приводя к повреждению костно-суставного аппарата, ограничению подвижности и деформации мелких и крупных суставов. Кроме того, подагра может способствовать развитию хронической почечной недостаточности и повреждению сосудов по всему организму, вызывая эндотелиальную дисфункцию [1, 2].

В 2020 году 55,8 миллиона человек по всему миру страдали подагрой, при этом стандартизированная по возрасту распространённость составила 659,3 на 100 000, что на 22,5% больше, чем в 1990 году [3].

Учитывая значительную гетерогенность подагры в клинических проявлениях, тяжести и вариабельность ответа на терапию в зависимости от индивидуальных особенностей пациентов, необходимо учитывать фундаментальные биологические различия, способные влиять на течение заболевания и риск развития сопутствующих патологий. В этом контексте использование методов кластеризации пациентов приобретает особую ценность для выявления различных фенотипов, что открывает путь к персонализированной медицине [4, 5].

Липополисахарид (ЛПС) или эндотоксин (ЭТ) — это компонент клеточной стенки грамнегативной флоры, основным источником которого является кишечник [6, 7]. ЛПС играет значительную роль

в индукции системного воспаления [6]. Основной механизм, посредством которого ЛПС влияет на воспаление, связан с его способностью активировать врождённую иммунную систему, в частности, через Toll-подобный receptor 4 (TLR4) [8–11]. У пациентов с подагрой часто наблюдается дисбиоз — нарушение баланса кишечной микрофлоры с увеличением доли грамотрицательных бактерий [12]. Это, в сочетании с повышенной проницаемостью кишечного барьера вызывает метаболическую эндотоксинемию [12]. Метаболическая эндотоксинемия — это такое состояние, при котором в кровотоке обнаруживается повышенное содержание ЛПС [12]. Попадая в кровь, ЛПС связывается с липополисахарид-связывающим белком (LBP), который оказывает провоспалительный эффект на иммунные клетки через внутриклеточный сигнальный каскад, что приводит к активации транскрипционного фактора NF-кБ и последующей выработке фактора некроза опухоли-альфа (TNF- $\alpha$ ), интерлейкина-1 бета (IL-1 $\beta$ ), интерлейкина-6 (IL-6) [6–12].

Метаболическая эндотоксемия инициирует ожирение и инсулинерезистентность, которые являются известными факторами риска для сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) [13]. Повышение уровней LBP в плазме при эндотоксинемии связан с метаболическим синдромом и ожирением, а также положительно коррелирует с маркерами воспаления, что дополнительно увеличивает сердечно-сосудистый риск [14]. Увеличенный уровень циркуляции ЛПС при гиперурикемии способствует метаболической дисфункции и повреждению сосудов, вызывая инсулинерезистентность и развитие атеросклероза [15, 16].

Вместе с тем, интегральный ответ на ЛПС зависит от функционального состояния ЭТ-реализующих и ЭТ-лимитирующих систем [14, 18–20]. Комплексного изучения ЭТ-связывающих систем у больных

с подагрой, согласно данным из индексируемых отечественных и международных источников, ранее не проводилось.

Учитывая метаболическую природу патогенеза подагры и роль метаболической эндотоксикемии, для исследования были выбраны следующие биомаркеры:

- липополисахарид-связывающий белок (LBP): белок острой фазы, отражающий воздействие бактериального ЛПС и системное воспаление [14];
- зонулин крови: один из ключевых регуляторов проницаемости межклеточных плотных контактов кишечника, служащий маркером повышенной кишечной проницаемости [21];
- синтаза оксида азота 3 (NOS-3): эндотелиальная синтаза оксида азота, имеющая значение для сосудистого гомеостаза. Её дисфункция связана с метаболическими и сердечно-сосудистыми заболеваниями [22];
- бактерицидный/повышающий проницаемость белок (BPI): белок врождённого иммунитета, обладающий мощными антимикробными и эндотоксин-нейтрализующими свойствами [18];
- трансформирующий фактор роста бета-1 (TGF- $\beta$ ): TGF- $\beta$ , плейотропный цитокин, участвующий в регуляции иммунитета, воспаления и фиброза [23];
- индекс массы тела (ИМТ): Показатель ожирения, тесно связанный с метаболическим синдромом и системным воспалением [14].

Выбор данных маркеров обусловлен их тесной связью с системным воспалением, метаболической дисфункцией и влиянием на сердечно-сосудистую систему, что в совокупности актуально для патогенеза подагры.

**Цель исследования / The purpose of the study:** выявить лабораторные фенотипы подагры на основе взаимосвязи ЭТ-реализующих и ЭТ-лимитирующих систем с воспалительными и метаболическими параметрами.

#### Материалы и методы / Materials and methods

Наблюдательное поперечное исследование типа «случай-контроль». В исследовании приняли участие 80 пациентов с подтверждённым диагнозом подагры согласно критериям классификации EULAR/ACR 2015 г. Пациенты с подагрой были набраны в период с 2024 по 2025 гг. в ГБУЗ РК «РКБ им. Н. А. Семашко». Критериями исключения были: возраст до 18 лет, наличие острых инфекций, аутоиммунных и онкологических заболеваний, хроническая болезнь

почек 4–5 стадии, острые и хронические заболевания ЖКТ, приём антибиотиков и пробиотиков менее чем за 1 месяц до начала исследования, беременность, отказ на участие в исследовании, первичная подагра.

Все участники подписали информированное согласие. Исследование проведено согласно хельсинкской декларации всемирной медицинской организации 1964 года, устанавливающую этические принципы проведения медицинских исследований с участием человека, включая сбор и использование данных и материалов.

Сбор образцов крови проводился утром натощак. После сбора кровь центрифугировали при 3000 об/мин в течение 10 минут.

Измерение концентрации липополисахарид-связывающего белка (ЛСБ), зонулина плазмы, NOS-3, BPI, TGF- $\beta$  в плазме проводилось методом твёрдофазного иммуноферментного анализа (ИФА), с использованием наборов Cloud Clone согр. (Китай, Хубей).

Статистический анализ данных проводился с использованием программного обеспечения IBM SPSS Statistics 26. Нормальность распределения определялась с помощью критерия Шапиро — Уилка при  $n < 50$  и Колмогорова — Смирнова при  $n > 50$ . Выделение кластеров проводилось с помощью двухшаговой кластеризации, группирующими переменными выступали BPI и LBP. Для сравнения количественных переменных в трёх независимых группах использовались непараметрические критерии Краскела — Уоллиса с последующим попарным сравнением с коррекцией Бонферрони. Качественные данные сравнивались с использованием критерия хи-квадрат Пирсона.

Данные пациентов представлены в таблице 1.

В исследование было включено 80 пациентов с подагрой (основная группа) и 52 человека контрольной группы, сопоставимых по возрасту и полу.

Медианный возраст пациентов основной группы составил 60 лет [52,5; 65,2], контрольной — 52 года [45; 59] ( $p=0,41$ ). Мужчины преобладали как в основной (78%), так и в контрольной группе (73%), различий не выявлено ( $p=0,62$ ).

Уровень LBP был статистически значимо выше у пациентов с подагрой по сравнению с контролем ( $p < 0,001$ ). Также в основной группе отмечались более высокие уровни зонулина и BPI ( $p < 0,001$ ). Показатели воспаления, такие как СРБ также выше в исследуемой группе ( $p < 0,001$ ).

Таким образом, группы были сопоставимы по основным демографическим признакам, но различались по биохимическим и иммунологическим показателям, что отражает особенности патогенеза подагры.

## Характеристика пациентов и группы контроля

Таблица 1

Characteristics of patients and control groups

Table 1

Параметр		Пациенты с подагрой (n=80)	Группа контроля (n=52)	p
Пол	Муж., абс. (%)	<b>64 (78%)</b>	<b>38 (73%)</b>	<b>0,620</b>
	Жен., абс. (%)	<b>18 (22%)</b>	<b>14 (27%)</b>	
Возраст, полных лет		60,5 [52,5; 65,2]	52 [45; 59]	0,410
Длительность заболевания, лет		1 [1; 4,25]	-	-
LBP, нг/мл		14,25 [10,9; 18,5]	1,14 [0,43; 2,82]	<0,001*
зонулин, нг/мл		41,2 [31,3; 58,3]	11,5 [8,63; 15,8]	<0,001*
NOS-3, нг/мл		0,28 [0; 3,125]	0,46 [0,01; 0,1]	0,924
BPI, пг/мл		68,2 [45,2; 116,2]	395,0 [145,0; 895,0]	<0,001*
TGF-β, нг/мл		1,94 [0,97; 5,63]	2,79 [0,17; 11,1]	0,803
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>		29,9 [28,4; 33,7]	21,1 [19,1; 24,3]	0,006
СРБ вч, мг/мл		3,7 [3,05; 4,46]	0,17 [0,09–0,33]	<0,001*
ЛПС, нг/мл		33,8 [14,4; 60,4]	9,5 [8,4; 12,3]	0,03*

Примечание: \* — достоверно при p &lt;0,05.

Note: \* — significant at p &lt;0.05.

## Результаты / Results

С помощью двухэтапного кластерного анализа выявлено три подгруппы пациентов, каждая из которых демонстрирует уникальные профили по изме-

ренным клиническим параметрам и биомаркерам. Эти различия были статистически значимыми для большинства маркеров, что подчёркивает истинную гетерогенность в популяции пациентов с подагрой (табл.2).

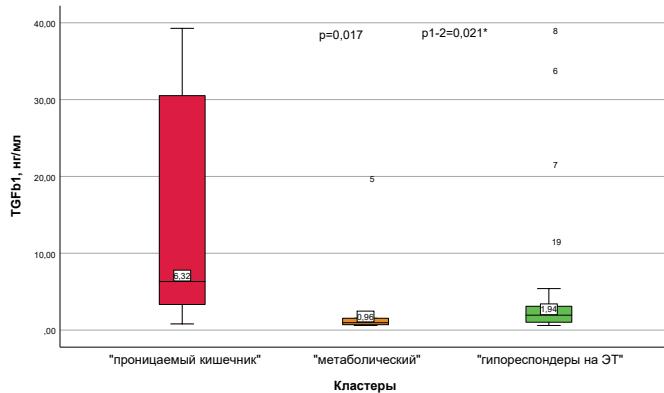
## Характеристики кластеров пациентов с подагрой Ме [Q1; Q3]

Таблица 2

Characteristics of clusters of patients with gout Me [Q1; Q3]

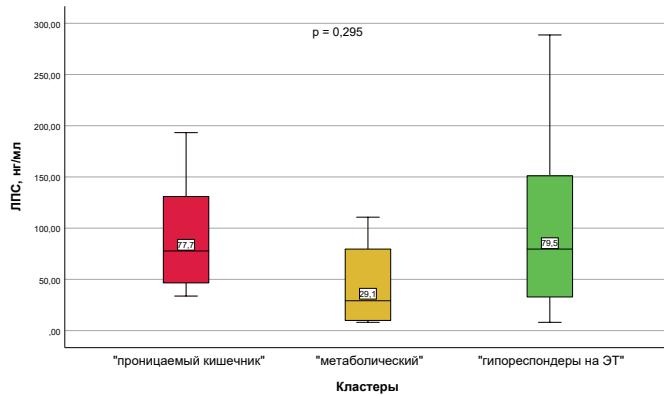
Table 2

Параметр	Кластер 1 (n=50)	Кластер 2 (n=18)	Кластер 3 (n=12)	p
Возраст, лет	63,5 [60,5; 70,5]	56 [49; 57]	61 [57; 65]	0,10
Длительность заболевания, лет	1 [1; 6]	1 [1; 1]	2 [1; 6]	0,32
LBP, нг/мл	26,1 [22,6; 30,7]	13,1 [10,7; 14,1]	11,65 [10,27; 14,72]	<0,001* p1-2=0,007* p1-3 <0,001*
зонулин, нг/мл	74,7 [58,9; 120,1]	42,9 [27,9; 56,3]	34,1 [23,8; 43,4]	<0,001* p1-3 <0,001*
NOS-3, нг/мл	0,9 [0; 1,9]	6,6 [3,1; 8,5]	0 [0; 2,35]	0,011* p2-3=0,009*
BPI, пг/мл	75,6 [42,4; 90,4]	298 [249; 367,2]	64,6 [43,4; 87,7]	<0,001* p1-2=0,007* p2-3 <0,001*
TGFb1, нг/мл	6,32 [3,33; 30,5]	0,96 [0,7; 1,54]	1,94 [1,02; 3,1]	0,017* p1-2=0,021*
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	31,38 [30,64; 35,06]	39,79 [35,99; 40,89]	29,15 [27,8; 29,4]	0,029* p2-3=0,029*
СРБ вч, мг/мл	4,28 [3,78; 4,45]	3,1 [2,99; 3,88]	3,67 [3,24; 4,49]	0,420
ЛПС, нг/мл	77,7 [46,5; 130,9]	29,1 [9,9; 79,5]	79,6 [32,8; 151,0]	0,295



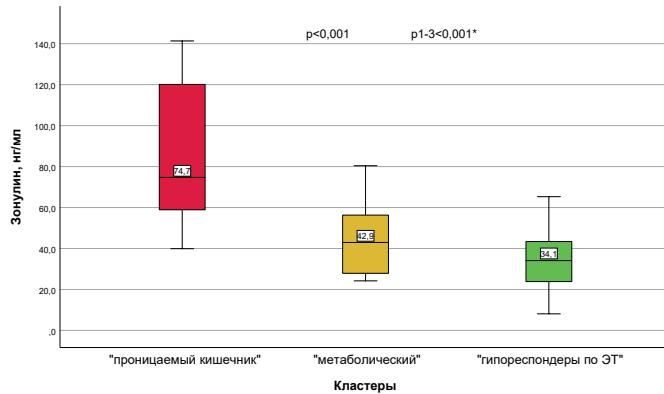
**Рис. 1.** Уровень TGFb1 у пациентов с подагрой в 3-х кластерах

**Fig. 1.** TGFb1 levels in patients with gout in 3 clusters



**Рис. 2.** Уровень липополисахаридов у пациентов с подагрой в 3-х кластерах

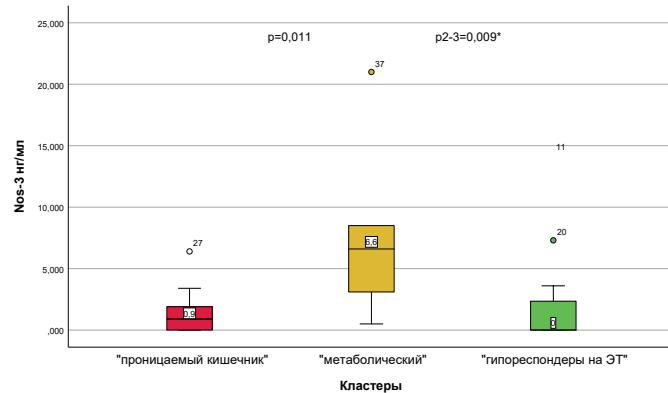
**Fig. 2.** Lipopolysaccharide levels in patients with gout in 3 clusters



**Рис. 3.** Уровень зонулина у пациентов с подагрой в 3-х кластерах

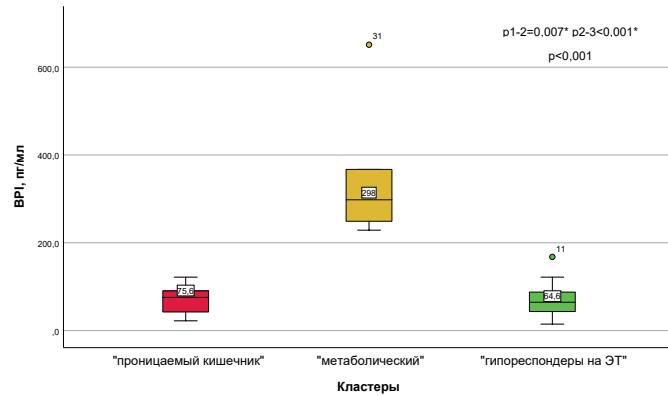
**Fig. 3.** Zonulin levels in patients with gout in 3 clusters

Кластер 1: характеризовался самыми высокими уровнями LBP — 26,1 [22,6; 30,7] нг/мл ( $p \leq 0,001$ ) и высоким уровнем зонулина — 74,7 [58,9; 120,1] нг/мл по сравнению с 3 кластером ( $p \leq 0,001^*$   $p1-3<0,001^*$ ), что указывает на возможную увеличенную кишечную проницаемость и эндотоксинемию.



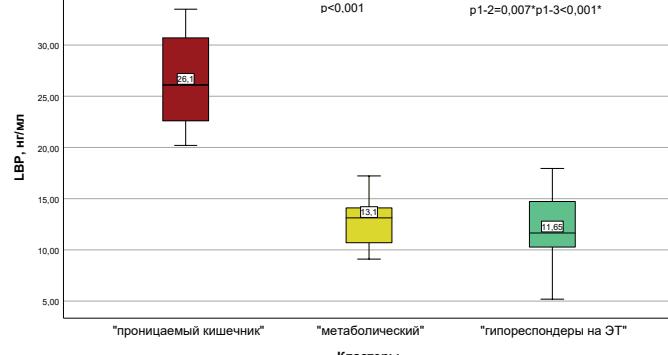
**Рис. 4.** Уровень NOS-3 у пациентов с подагрой в 3-х кластерах

**Fig. 4.** NOS-3 levels in patients with gout in 3 clusters



**Рис. 5.** Уровень бактерицидного/повышающего проницаемость белка у пациентов с подагрой в 3-х кластерах

**Fig. 5.** BPI level in patients with gout in 3 clusters



**Рис. 6.** Уровень бактерицидного/повышающего проницаемость белка у пациентов с подагрой в 3-х кластерах

**Fig. 6.** LBP level in patients with gout in 3 clusters

В данном кластере также отмечен высокий уровень TGF- $\beta$  — 6,32 [3,33; 0,52] нг/мл.

Кластер 2: отличался высоким ИМТ — 39,79 [35,99; 40,89] кг/м<sup>2</sup> по сравнению с 3 кластером ( $p=0,029^*$   $p2-3=0,029^*$ ), что свидетельствует о наличии ожирения. В данном кластере также были зафиксированы

наиболее высокие уровни NOS-3-6,6 [3,1; 8,5] нг/мл ( $p=0,011^*$   $p2-3=0,009^*$ ) и BPI — 298 [249; 367,2] пг/мл.

Кластер 3: Фенотип «гипореспондеры по ЛПС» демонстрировал самые низкие уровни большинства воспалительных и метаболических маркеров: LBP — 11,65 [10,27; 14,72] нг/мл ( $p <0,001^*$   $p1-2=0,007^*$   $p1-3<0,001^*$ ), зонулина — 34,1 [23,8; 43,4] нг/мл ( $p <0,001^*$   $p1-3 <0,001^*$ ), NOS-3-0 [0; 2,35] нг/мл ( $p=0,011^*$   $p2-3=0,009^*$ ), BPI — 64,6 [43,4; 87,7] пг/мл ( $p <0,001^*$   $p1-2=0,007^*$   $p2-3 <0,001^*$ ), а также самый низкий ИМТ — 29,15 [27,8; 29,4] кг/м<sup>2</sup> ( $p=0,029^*$   $p2-3=0,029^*$ ).

### Обсуждение / Discussion

Настоящее исследование направлено на углублённое понимание патогенеза подагры через призму иммунологических и метаболических взаимодействий, в частности с участием липополисахарида. В данном исследовании выявлено несколько уникальных фенотипов, позволяющих делать вывод о наличии значительной гетерогенности патогенеза подагры и её осложнений.

Особое внимание в этом исследовании было уделено роли ЛПС и липополисахарид-связывающим системам в патогенезе подагры. Выявлены особые уровни LBP, зонулина и BPI у пациентов с подагрой в каждом из фенотипов, которые могут свидетельствовать об участии не только метаболического аспекта в патогенезе подагры, но и иммунологического. Например, как указано в литературных источниках, при изменении микрофлоры кишечника, которая участвует в метаболизме мочевой кислоты, уменьшается её выведение, что провоцирует гиперурикемию [12, 14, 15]. Изменённый состав микробиоты вызывает метаболическую эндотоксиксию, обусловленную хроническим поступлением ЛПС в кровоток, и может являться постоянным источником низкоинтенсивного системного воспаления, что представляет собой значимый фактор в иницииации и прогрессировании подагры [12, 14, 15].

Идентифицированные кластеры отражают различные патофизиологические пути, лежащие в основе подагры.

**Кластер 1: «проницаемый кишечник».** Особенностью данного фенотипа является одновременное повышенное содержание в плазме крови зонулина и липополисахарид-связывающего белка (LBP). Зонулин — это белок, участвующий в формировании межклеточных контактов энтероцитов, и его повышенное содержание может свидетельствовать об увеличенной проницаемости кишечника [21], что способствует усилиению парицеллюлярного транспорта

в слизистой оболочке кишечника [21]. LBP, в свою очередь, является белком острой фазы, который опосредует иммунные реакции, вызванные продуктами клеточной стенки грамнегативной флоры [14]. Повышенный уровень LBP служит маркером бактериальной транслокации и системной эндотоксиксии.

Совместно высокие уровни зонулина и LBP в этом кластере указывают на нарушение кишечного барьера, что, в свою очередь, способствует системному воспалению у пациентов с подагрой. Постоянный приток микробных антигенов и провоспалительных медиаторов, вызванный активацией иммунной системы при участии LBP, может способствовать хроническому низкоинтенсивному системному воспалению. Такое воспаление способно обострять приступы подагры и в значительной степени способствовать развитию и прогрессированию метаболического синдрома и ССЗ. В данном фенотипе также заметно повышен уровень трансформирующего фактора роста бета (TGF-β) (Ме 6,32 нг/мл). TGF-β представляет собой плейотропный цитокин со сложными функциями. Хотя он считается супрессором интенсивного воспаления [23], он также играет важную роль в индукции фиброза, часто связанного с хроническими фазами воспалительных заболеваний [24]. Существуют данные о том, что избыточная экспрессия TGFBR1 и TGFBR2 в синовиальной оболочке крыс действует как мощный индуктор коллаген-индуцированного артрита [24]. В данном случае повышение TGF-β можно интерпретировать как компенсаторную попытку организма подавить чрезмерную воспалительную реакцию, что согласуется с его иммуносупрессорной ролью. Однако, учитывая хронический характер заболевания, обусловленный осью «кишечник-воспаление», повышенный TGF-β также может указывать на продолжающиеся профибротические процессы. В контексте воспалительного артрита, такого как подагра, это может свидетельствовать о повреждении суставов и ремоделировании тканей. Это подчеркивает сложный, контекстно-зависимый характер сигнализации TGF-β, где первоначальная защитная реакция в хронических условиях может способствовать развитию патологии.

**Кластер 2: фенотип «Метаболический».** Данный фенотип назван метаболическим, учитывая его высокий ИМТ 39,79 [35,99; 40,89] кг/м<sup>2</sup>, по сравнению с 3-м кластером. В данном кластере также были зафиксированы высокие уровни NOS-3-6,6 [3,1; 8,5] нг/мл и BPI — 298 [249; 367,2] пг/мл. Уровень NOS-3, как маркер эндотелиальной функции, может указывать на значительные нарушения сосудистого гомеостаза в этом фенотипе, что согласуется с высокой распро-

странённостью сердечно-сосудистых заболеваний при подагре, особенно у пациентов с ожирением [6, 22, 25, 26]. Хотя eNOS продуцирует защитный NO, её функция может быть нарушена в условиях окислительного стресса, что приводит к снижению биодоступности NO, несмотря на потенциально нормальные или даже повышенные уровни фермента [22]. Важно отметить, что гиперурикемия при подагре способствует усилению фосфорилирования eNOS по Thr495 через сигнальный путь протеинкиназы C, что уменьшает взаимодействие между eNOS и кальмодулином, тем самым снижая выработку NO и активность eNOS, что может приводить к эндотелиальной дисфункции [26]. Снижение биодоступности оксида азота, вырабатываемого эндотелием, является ключевым звеном между этими метаболическими нарушениями и сердечно-сосудистым риском [25]. Высокие уровни NOS-3 в этом кластере с выраженным ожирением могут указывать на компенсаторную регуляцию фермента в ответ на хронический метаболический стресс, воспаление и окислительный стресс. Сочетание ожирения, высокого NOS-3 и очень высокого BPI представляет собой сложную картину. Повышенный уровень BPI в этом контексте может отражать стремление организма к нейтрализации высокого уровня циркулирующего ЛПС, который может быть результатом метаболической перегрузки и хронического воспаления [18, 19]. Однако в данном кластере маркер зонулинов статистически значимого отличия не имел в сравнении с 1-м и 3-м кластерами. Учитывая, что ожирение само по себе может являться провоспалительным состоянием и тесно связано с системным воспалением [25], можно предположить, что такое большое количество BPI связано с компенсаторным ответом организма на системное низкоинтенсивное воспаление. BPI обладает антагонистическим эффектом к LBP и осуществляет противовоспалительную активность, уменьшая взаимодействия LBP-CD14, тем самым блокируя их интернализацию TLR4 [20].

**Кластер 3: фенотип «гипореспондеры на ЭТ».** Этот фенотип демонстрировал низкие уровни большинства воспалительных и метаболических маркеров: LBP — 11,65 [10,27; 14,72] нг/мл, зонулина — 34,1 [23,8; 43,4], BPI — 64,6 [43,4; 87,7] пг/мл. При этом уровень NOS-3-0 [0; 2,35] нг/мл ниже, чем во втором кластере ( $0,011^* p_{2-3}=0,009^*$ ), что может говорить о возможной эндотелиальной дисфункции. Парадоксально, уровни ЛПС не отличались статистически между кластерами, что предполагает, что фенотип обусловлен сниженной чувствительностью к ЛПС (гипореактивностью на молекулярном уровне) или различиями в составе микробиоты, а не простыми

изменениями концентрации ЛПС. Это может быть связано с более ранней стадией заболевания, меньшей длительностью или более эффективным ответом на терапию, что требует дальнейшего изучения.

Выявление данных имеет существенное клиническое значение. Персонализированный подход к терапии подагры, основанный на фенотипировании, способен обеспечить более эффективное воздействие на ключевые патогенетические звенья у каждого пациента. Например, для пациентов с фенотипом «проницаемый кишечник» могут быть эффективны меры, направленные на восстановление целостности кишечного барьера, модификации микрофлоры кишечника с использованием про- и пребиотиков, восстановление защитного слизистого слоя, повышающее содержание простагландинов E2, а также использование тактик для снижения эндотоксинемии. Также можно рекомендовать модификацию образа жизни, увеличение или персонализированный подбор физических упражнений, специфическую модификацию и адаптацию противоподагрической диеты в дополнении к основному лечению подагры. Для «метаболического» фенотипа приоритетными будут меры по снижению веса в сочетании со стратегиями по улучшению функции эндотелия и снижению сердечно-сосудистого риска.

**Ограничения настоящего исследования / Study Limitations** включают относительно небольшую выборку пациентов и поперечный дизайн, который не позволяет установить причинно-следственные связи. Дальнейшие исследования, включая длительные и с более крупными когортами, необходимы для подтверждения полученных фенотипов, изучения их стабильности во времени и оценки их прогностической значимости для ответа на терапию и развития осложнений.

### Заключение / Conclusion

Настоящее исследование показало гетерогенность подагры на иммунологическом и метаболическом уровнях, выявив три различных фенотипа заболевания. Эти фенотипы характеризуются специфическими профилями биомаркеров, связанными с проницаемостью кишечника, метаболической дисфункцией и воспалительной нагрузкой. Полученные данные подчёркивают важность учёта индивидуальных патофизиологических особенностей при подагре и открывают новые возможности для разработки персонализированных стратегий диагностики и терапии, направленных на снижение эндотоксинемии и системного воспаления.

## ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

## Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

## Участие авторов

Все авторы внесли существенный вклад в подготовку работы, прочли и одобрили финальную версию статьи перед публикацией.

## СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

**Бублей Константин Викторович** — ассистент кафедры внутренней медицины № 2 2-го медицинского факультета ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет имени В. И. Вернадского», Ордена Трудового Красного Знамени Медицинский институт им. С. И. Георгиевского, Симферополь, Российская Федерация

*Автор ответственный за переписку*

**e-mail:** bublej. 99@mail.ru

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-8960-602X>

РИНЦ SPIN-код: 6563-5349

**Белоглазов Владимир Алексеевич** — д. м. н., профессор, зав. кафедрой внутренней медицины № 2 2-го медицинского факультета ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет имени В. И. Вернадского», Ордена Трудового Красного Знамени Медицинский институт им. С. И. Георгиевского, Симферополь, Российская Федерация

**e-mail:** biloglavov@mail.ru

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-9640-754X>

РИНЦ SPIN-код: 7455-2188

**Яцков Игорь Анатольевич** — к. м. н., доцент кафедры внутренней медицины № 2 2-го медицинского факультета ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет имени В. И. Вернадского», Ордена Трудового Красного Знамени Медицинский институт им. С. И. Георгиевского, Симферополь, Российская Федерация

**e-mail:** egermd@yandex.ru

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-5486-7262>

РИНЦ SPIN-код: 2395-5710

**Агеева Елизавета Сергеевна** — д. м. н., доцент кафедры медицинской биологии, зав. кафедрой медицинской биологии, ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет имени В. И. Вернадского», Ордена Трудового Красного Знамени Медицинский институт им. С. И. Георгиевского, Симферополь, Российская Федерация

**e-mail:** ageevaeliz@rambler.ru

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-4590-3580>

РИНЦ SPIN-код: 9958-7298

**Гаффарова Анифе Севриевна** — ассистент кафедры внутренней медицины № 2 2-го медицинского факультета ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет имени В. И. Вернадского», Ордена Трудового Красного Знамени Медицинский институт им. С. И. Георгиевского, Симферополь, Российская Федерация

**e-mail:** anife.gaffarova96@yandex.ru

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-8757-9585>

## ADDITIONAL INFORMATION

## Conflict of interests

The authors declare no conflict of interest.

## Authors' participation

All authors made a significant contribution to the preparation of the work, read and approved the final version of the article before publication.

## ABOUT THE AUTHORS

**Konstantin V. Bublej** — Assistant Professor of the Department of Internal Medicine No. 2 of the Order of the Red Banner of Labor of the S. I. Georgievsky Medical Institute, V. I. Vernadsky Crimean Federal University, Simferopol, Russian Federation

*Corresponding author*

**e-mail:** bublej. 99@mail.ru

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-8960-602X>

RSCI SPIN-code: 6563-5349

**Vladimir A. Beloglazov** — Dr. Sci. (Med.), professor, Head of the Department of Internal Medicine No. 2 of the Order of the Red Banner of Labor of the S. I. Georgievsky Medical Institute, V. I. Vernadsky Crimean Federal University, Simferopol, Russian Federation

**e-mail:** biloglavov@mail.ru

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-9640-754X>

RSCI SPIN-code: 7455-2188

**Igor A. Yatskov** — Cand. Sci. (Med.), associate professor, Department of Internal Medicine No. 2 of the Order of the Red Banner of Labor of the S. I. Georgievsky Medical Institute, V. I. Vernadsky Crimean Federal University, Simferopol, Russian Federation

**e-mail:** egermd@yandex.ru

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-5486-7262>

RSCI SPIN-code: 2395-5710

**Elizabeth S. Ageeva** — Dr. Sci. (Med.), Head of the Department of Biology, Associate Professor of the Department of Biology of the Order of the Red Banner of Labor of the S. I. Georgievsky Medical Institute, V. I. Vernadsky Crimean Federal University, Simferopol, Russian Federation

**e-mail:** ageevaeliz@rambler.ru

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-4590-3580>

RSCI SPIN-code: 9958-7298

**Anife S. Gaffarova** — Assistant Professor of the Department of Internal Medicine No. 2 of the Order of the Red Banner of Labor of the S. I. Georgievsky Medical Institute, V. I. Vernadsky Crimean Federal University, Simferopol, Russian Federation

**e-mail:** anife.gaffarova96@yandex.ru

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-8757-9585>

**Усаченко Юлия Владимировна** — к. м. н., доцент кафедры внутренней медицины № 2 2-го медицинского факультета ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет имени В. И. Вернадского», Ордена Трудового Красного Знамени Медицинский институт им. С. И. Георгиевского, Симферополь, Российская Федерация  
**e-mail:** muravskaya\_yuliya@mail.ru  
**ORCID ID:** <https://orcid.org/0000-0001-5904-986X>  
РИНЦ SPIN-код: 4685-9649

**Горлов Александр Александрович** — ассистент кафедры внутренней медицины № 2 2-го медицинского факультета ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет имени В. И. Вернадского», Ордена Трудового Красного Знамени Медицинский институт им. С. И. Георгиевского, Симферополь, Российская Федерация  
**e-mail:** alexander\_gorloff@mail.ru  
**ORCID ID:** <https://orcid.org/0000-0003-3429-0686>  
РИНЦ SPIN-код: 4168-7897

**Yulia V. Usachenko** — Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of the Department of Internal Medicine No. 2 of the 2nd Medical Faculty of the V. I. Vernadsky Crimean Federal University, Order of the Red Banner of Labor, S. I. Georgievsky Medical Institute, Simferopol, Russian Federation  
**e-mail:** muravskaya\_yuliya@mail.ru  
**ORCID ID:** <https://orcid.org/0000-0001-5904-986X>  
RSCI SPIN-code: 4685-9649

**Alexander A. Gorlov** — Assistant Professor of the Department of Internal Medicine No. 2 of the Order of the Red Banner of Labor of the S. I. Georgievsky Medical Institute, V. I. Vernadsky Crimean Federal University, Simferopol, Russian Federation  
**e-mail:** alexander\_gorloff@mail.ru  
**ORCID ID:** <https://orcid.org/0000-0003-3429-0686>  
RSCI SPIN-code: 4168-7897

#### Список литературы / References

1. Choi HK, Ford ES. Prevalence of the metabolic syndrome in individuals with hyperuricemia. *Am J Med.* 2007 May;120(5):442-7. doi: 10.1016/j.amjmed.2006.06.040. PMID: 17466656.
2. Russo E, Verzola D, Cappadona F, et al. The role of uric acid in renal damage - A history of inflammatory pathways and vascular remodeling. *Vessel Plus.* 2021;5:15. doi: 10.20517/2574-1209.2021.11.
3. GBD 2021 Gout Collaborators. Global, regional, and national burden of gout, 1990-2020, and projections to 2050: a systematic analysis of the Global Burden of Disease Study 2021. *Lancet Rheumatol.* 2024 Aug;6(8):e507-e517. doi: 10.1016/S2665-9913(24)00117-6.
4. Qi H, Sun M, Terkeltaub R, Merriman TR, et al. Hyperuricemia Subtypes Classified According to Renal Uric Acid Handling Manifesting Distinct Phenotypic and Genetic Profiles in People With Gout. *Arthritis Rheumatol.* 2024 Jul;76(7):1130-1140. doi: 10.1002/art.42838.
5. Dalbeth N, Choi HK, Terkeltaub R. Review: Gout: A Roadmap to Approaches for Improving Global Outcomes. *Arthritis Rheumatol.* 2017 Jan;69(1):22-34. doi: 10.1002/art.39799.
6. Violi F, Cammisotto V, Bartimoccia S, et al. Gut-derived low-grade endotoxaemia, atherosclerosis and cardiovascular disease. *Nat Rev Cardiol.* 2023 Jan;20(1):24-37. doi: 10.1038/s41569-022-00737-2.
7. Berg RD. The indigenous gastrointestinal microflora. *Trends Microbiol.* 1996 Nov;4(11):430-5. doi: 10.1016/0966-842x(96)10057-3.
8. Michelsen KS, Doherty TM, Shah PK, Arditi M. TLR signaling: an emerging bridge from innate immunity to atherosclerosis. *J Immunol.* 2004 Nov 15;173(10):5901-7. doi: 10.4049/jimmunol.173.10.5901.
9. Miele L, Valenza V, La Torre G, et al. Increased intestinal permeability and tight junction alterations in nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology.* 2009 Jun;49(6):1877-87. doi: 10.1002/hep.22848.
10. Pang J, Xu W, Zhang X, et al. Significant positive association of endotoxemia with histological severity in 237 patients with non-alcoholic fatty liver disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 2017 Jul;46(2):175-182. doi: 10.1111/apt.14119.
11. Carpino G, Del Ben M, Pastori D, et al. Increased Liver Localization of Lipopolysaccharides in Human and Experimental NAFLD. *Hepatology.* 2020 Aug;72(2):470-485. doi: 10.1002/hep.31056.
12. Qi P, Li L, Zhang J, Ren L, Xie X. The dual regulatory effects of intestinal microorganisms and their metabolites in gouty arthritis pathogenesis: a balance between promotion and inhibition. *Front Immunol.* 2025 Jun 18;16:1591369. doi: 10.3389/fimmu.2025.1591369.
13. Cani PD, Amar J, Iglesias MA, et al. Metabolic endotoxemia initiates obesity and insulin resistance. *Diabetes.* 2007 Jul;56(7):1761-72. doi: 10.2337/db06-1491.
14. Lim PS, Chang YK, Wu TK. Serum Lipopolysaccharide-Binding Protein is Associated with Chronic Inflammation and Metabolic Syndrome in Hemodialysis Patients. *Blood Purif.* 2019;47(1-3):28-36. doi: 10.1159/000492778.
15. Lv Q, Zhou J, Wang C, et al. A dynamics association study of gut barrier and microbiota in hyperuricemia. *Front Microbiol.* 2023 Nov 27;14:1287468. doi: 10.3389/fmicb.2023.1287468.
16. Системная эндотоксикемия. Гомеостаз и общая патология / М.Ю. Яковлев. – М.: Наука, 2021. – 184 с. [Systemic endotoxemia. Homeostasis and general pathology. Yakovlev MYu. Moscow: Nauka; 2021. (In Russ.)]. ISBN 978-5-02-040858-6.
17. Schultz H, Weiss JP. The bactericidal/permeability-increasing protein (BPI) in infection and inflammatory disease. *Clin Chim Acta.* 2007 Sep;384(1-2):12-23. doi: 10.1016/j.cca.2007.07.005.
18. Aquino-Domínguez AS, de Los Ángeles Romero-Thalolini M, Torres-Aguilar H, et al. Bactericidal/Permeability-Increasing Protein (BPI), a Novel Antimicrobial Molecule in Human Breast Milk with Immune Potential. *Microorganisms.* 2025 Jan 8;13(1):115. doi: 10.3390/microorganisms13010115.
19. Guzmán-Beltrán S, Juárez E, Cruz-Muñoz BL, et al. Bactericidal Permeability-Increasing Protein (BPI) Inhibits *Mycobacterium tuberculosis* Growth. *Biomolecules.* 2024 Apr 13;14(4):475. doi: 10.3390/biom14040475.
20. Pepe G, Corica D, Currò M, et al. Fasting and meal-related zonulin serum levels in a large cohort of obese children and adolescents. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2024 Feb 8;15:1329363. doi: 10.3389/fendo.2024.1329363.
21. Tran N, Garcia T, Aniqa M, et al. Endothelial Nitric Oxide Synthase (eNOS) and the Cardiovascular System: in Physiology and in Disease States. *Am J Biomed Sci Res.* 2022;15(2):153-177.
22. Sanjabi S, Oh SA, Li MO. Regulation of the Immune Response by TGF- $\beta$ : From Conception to Autoimmunity and Infection. *Cold Spring Harb Perspect Biol.* 2017 Jun 1;9(6):a022236. doi: 10.1101/cspperspect.a022236.
23. Sisto M, Ribatti D, Lisi S. Organ Fibrosis and Autoimmunity: The Role of Inflammation in TGF $\beta$ -Dependent EMT. *Biomolecules.* 2021 Feb 18;11(2):310. doi: 10.3390/biom11020310.
24. Huang PL. eNOS, metabolic syndrome and cardiovascular disease. *Trends Endocrinol Metab.* 2009 Aug;20(6):295-302. doi: 10.1016/j.tem.2009.03.005.
25. Li P, Zhang L, Zhang M, et al. Uric acid enhances PKC-dependent eNOS phosphorylation and mediates cellular ER stress: A mechanism for uric acid-induced endothelial dysfunction. *Int J Mol Med.* 2016 Apr;37(4):989-97. doi: 10.3892/ijmm.2016.2491.



Журнал непрерывного профессионального образования «Пациентоориентированная медицина и фармация» создан для развития и внедрения в клиническую практику технологий персонализированной медицины, включая «омиксные» биомаркеры, выбора методов лечения, а также клеточную и генную терапию; улучшения результатов лечения отдельных пациентов в реальной клинической практике с учётом целей, предпочтений, ценностей пациента, а также имеющихся экономических ресурсов, как на уровне пациента, так и на уровне системы здравоохранения.

Сайт журнала: [www.patient-oriented.ru](http://www.patient-oriented.ru)



Журнал «Качественная клиническая практика» публикует материалы по планированию и проведению клинических исследований лекарственных средств, фармакоэкономике, фармакоэпидемиологии, биомедицинской этике, фармаконадзору, которые используются в преподавательской работе во многих медицинских ВУЗах.

Сайт журнала: [www.clinvest.ru](http://www.clinvest.ru)



Журнал «Фармакокинетика и Фармакодинамика» освещает фундаментальные и прикладные аспекты доклинических и клинических исследований фармакокинетики, в частности терапевтического лекарственного мониторинга, фармакодинамического и биофармацевтического изучения препаратов, их взаимодействия, оценки их биодоступности и биоэквивалентности.

Сайт журнала: [www.pharmacokinética.ru](http://www.pharmacokinética.ru)



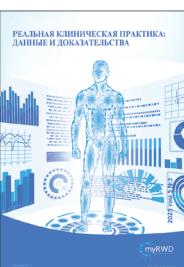
Журнал «Фармакогенетика и фармакогеномика» публикует оригинальные статьи о проведённых клинических, клинико-экспериментальных и фундаментальных научных работах, обзоры, лекции, описания клинических случаев, а также вспомогательные материалы по всем актуальным проблемам персонализированной медицины.

Сайт журнала: [www.pharmacogenetics-pharmacogenomics.ru](http://www.pharmacogenetics-pharmacogenomics.ru)



Журнал «Антибиотики и химиотерапия» освещает проблемы поиска и получения новых антибиотиков, ферментов, биологически активных веществ, а также вопросы экспериментальной химиотерапии бактериальных и вирусных инфекций.

Сайт журнала: [www.antibiotics-chemotherapy.ru](http://www.antibiotics-chemotherapy.ru)



Журнал «Реальная клиническая практика: данные и доказательства» ставит своей целью предоставить средство для распространения и форум для обсуждения информации о том, как лекарственные препараты действуют в рутинной медицинской практике. Рубрики журнала включают как оригинальные исследования, так и обзоры использования реальных данных для оценки исходов лечения, принятия обоснованных медицинских решений в отношении лекарственных препаратов, медицинских изделий и других вмешательств.

Сайт журнала: [www.myrwd.ru](http://www.myrwd.ru)

# Т2-ВОСПАЛЕНИЕ: ЧТО НАМ ИЗВЕСТНО?

Последние научные достижения свидетельствуют, что Т2-воспаление и чрезмерный ответ иммунной системы лежат в основе различных аллергических и воспалительных заболеваний<sup>1-3,14-15</sup>



Каким образом чрезмерное Т2-воспаление влияет на пациентов?

У некоторых пациентов может одновременно наблюдаться  
наличие двух и более заболеваний, связанных с Т2-воспалением

До 35 % пациентов с тяжелой бронхиальной астмой также имеют АтД, а до 50 % пациентов с АтД имеют бронхиальную астму<sup>5-7</sup>



Приблизительно у 50 % пациентов с ХПРС также наблюдается бронхиальная астма, а у 43 % с тяжелой бронхиальной астмой — ХПРС<sup>4,6,7,10-13</sup>



У 3-10 % пациентов с неконтролируемым среднетяжелым или тяжелым АтД отмечается ХПРС, а у 8 % пациентов с ХПРС — атопический дерматит<sup>8,9</sup>

1. Gandhi N. A., Bennett B. L., Graham N. M. Targeting key proximal drivers of type 2 inflammation in disease. *Nature Reviews Drug Discovery*. 2016 October 16; 15(1): 35–50.
2. Carr S., Chan E., Watson W. Eosinophilic esophagitis. *Allergy, Asthma & Clinical Immunology*. 2018; 14(1): 58.
3. Steinke J. W., Wilson J. M. Aspirin-exacerbated respiratory disease: pathophysiological insights and clinical advances. *Journal of Asthma and Allergy*. 2016; 9: 37–43.
4. Staikuniene J. et al. Association of chronic rhinosinusitis with nasal polyps and asthma: clinical and radiological features, allergy and inflammation markers. *Medicina (Kaunas)*. 2008; 44(4): 257–265.
5. Silverberg J. I., Gelfand J. M., Margolis D. J. Association of atopic dermatitis with allergic, autoimmune, and cardiovascular comorbidities in US adults. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2018; 121(5): 604–612.
6. Shaw D. E., Sousa A. R., Fowler S. J. Clinical and inflammatory characteristics of the European U-BIOPRED adult severe asthma cohort. *European Respiratory Journal*. 2015; 46(5): 1308–1321.
7. Heffler E., Blasi F., Latorre M. The Severe Asthma Network in Italy: Findings and Perspectives. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2018; 7(5): 1462–1468.
8. Boguniewicz M., Beck L. A., Sher L. et al. Dupilumab Improves Asthma and Sinonasal Outcomes in Adults with Moderate to Severe Atopic Dermatitis. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2021; 9(3): 1212–1223.e6. doi: 10.1016/j.jaip.2020.12.059.
9. Canonica G. W., Malvezzi L., Blasi F. et al. Chronic rhinosinusitis with nasal polyps impact in severe asthma patients: Evidences from the Severe Asthma Network Italy (SANI) registry. *Respir Med*. 2020; 166: 105947. doi: 10.1016/j.rmed.2020.105947.
10. Khan A., Vandeplas G., Huynh T. The Global Allergy and Asthma European Network (GALEN) rhinosinusitis cohort: a large European cross-sectional study of chronic rhinosinusitis patients with and without nasal polyps. *Rhinology*. 2019; 57(1): 32–42.
11. Stanisirski J. C., Price C. P. E., Weibman A. R. Asthma onset pattern and patient outcomes in a chronic rhinosinusitis population. *Int Forum Allergy Rhinol*. 2018; 8(4): 495–503.
12. Maio S., Baldacci S., Bresciani M. RItA: The Italian severe/ uncontrolled asthma registry. *Allergy*. 2018; 73(3): 683–695.
13. Philpott C., Erskine S., Hopkins C. Prevalence of asthma, aspirin sensitivity and allergy in chronic rhinosinusitis: data from the UK National Chronic Rhinosinusitis Epidemiology Study. *Respiratory Research*. 2018; 19: 129.
14. Haddad E. B. et al. *Dermatol Ther* (Heidelberg). 2022; 12: 1501–1533.
15. Garovich S. et al. *Int Forum Allergy Rhinol*. 2020; 10: 112–123.

Информация предназначена исключительно для работников здравоохранения.

АО «Санofi Россия»

125375, Москва, ул. Тверская, д. 22. Тел.: +7 (495) 721-14-00, [www.sanofi.ru](http://www.sanofi.ru). MAT-RU-2404471-1.0-11/2024



В классе иНГЛТ-2

**- единственный препарат, показавший снижение риска гСН и СС смерти и входящий в стандарты медицинской помощи пациентам с ХСН<sup>1-3</sup>**

**29%**

CAP 6,0%  
 $p < 0,001$

**Всего<sup>а</sup> гСН<sup>2</sup>**

ОР: 0,71  
95 % ДИ: 0,65–0,78

**14% СОР**

CAP 1,5%  
 $p = 0,01$

**Смерть от ССЗ<sup>2</sup>**

ОР: 0,86  
95 % ДИ: 0,76–0,97

**10% СОР**

CAP 1,5%  
 $p = 0,03$

**Смерть по любой причине<sup>2</sup>**

ОР: 0,90  
95 % ДИ: 0,82–0,99



Доступна в льготе<sup>6</sup>



**Входит в рекомендации и стандарты по ХСН<sup>4,5</sup>**



**1 таблетка 10 мг<sup>1</sup>**



**1 раз в сутки<sup>1</sup>**



**без титрации<sup>1</sup>**



**включен в ЖНВЛП<sup>5</sup>**

иНГЛТ-2 – ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2 типа; СН – сердечная недостаточность; гСН – госпитализация по поводу СН; ХСН – хроническая СН; СС – сердечно-сосудистый; СОР – снижение относительного риска; CAP – снижение абсолютного риска; ЖНВЛП – перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов.

<sup>a</sup> Первичные и повторные.

1. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Форсига (таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 5 мг, 10 мг). Регистрационное удостоверение ЛП-002596 от 21.08.2014 (переформировано 16.03.2022) [https://grfs.rosminzdrav.ru/Grls\\_View\\_y2.aspx?routingGuid=b8c830f1-cee7-46c5-9f7d-09f652745a3a](https://grfs.rosminzdrav.ru/Grls_View_y2.aspx?routingGuid=b8c830f1-cee7-46c5-9f7d-09f652745a3a).

2. Jhund PS et al. Nat Med. 2022;28(9):1956-1964.

3. Официальный интернет-портал правовой информации. Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 20.04.2022 № 272н "Об утверждении стандарта медицинской помощи взрослым при хронической сердечной недостаточности (диагностика, лечение и диспансерное наблюдение)" (Зарегистрирован 02.06.2022 № 68714) <http://publication.pravo.gov.ru/Document/View/0001202206020034> (дата обращения 29.08.2023).

4. Клинические рекомендации Хроническая сердечная недостаточность 2024 [https://cr.minsdrav.gov.ru/recomend/156\\_2](https://cr.minsdrav.gov.ru/recomend/156_2) (дата обращения 22.07.2025).

5. Перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов (ЖНВЛП) <http://government.ru/docs/44206/> (дата обращения 22.07.2025).

6. Официальный интернет-портал правовой информации. Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 29.09.2022 № 639н "Об утверждении перечня лекарственных препаратов для медицинского применения в целях обеспечения в амбулаторных условиях лиц, находящихся под диспансерным наблюдением, которые перенесли острое нарушение мозгового кровообращения, инфаркт миокарда, а также которым выполнены аортокоронарное шунтирование, ангиопластика коронарных артерий со стентированием и катетерная аблация по поводу сердечно-сосудистых заболеваний, в течение 2 лет – даты постановки диагноза и (или) выполнения хирургического вмешательства" (Зарегистрирован 27.10.2022 № 70725) <http://publication.pravo.gov.ru/Document/View/0001202210270019> (дата обращения 22.07.2025).

Материал предназначен для специалистов здравоохранения. Имеются противопоказания. Перед назначением ознакомьтесь, пожалуйста, с полной инструкцией по медицинскому применению препарата Форсига (dapagliflozin).

ООО «АстраЗенека Фармасьютикалз», 123112, г. Москва, 1-й Красногвардейский проезд, д. 21, стр. 1,  
Башня «ОКО», 30 этаж. Тел.: +7 (495) 799-56-99, факс: +7 (495) 799-56-98. [www.astazeneca.ru](http://www.astazeneca.ru), [www.az-most.ru](http://www.az-most.ru)  
FOR-RU-25508. Дата согласования: 23.07.2025. Дата истечения: 22.07.2027.

**Инструкция по применению препарата**



**AstraZeneca**

РЕКЛАМА



# АУТОИММУННЫЙ СД1 ВСТРЕЧАЕТСЯ ВСЕ ЧАЩЕ\* МИЛЛИОНЫ ЛЮДЕЙ О НЕМ НЕ ЗНАЮТ\*\*<sup>2-4</sup>

## НА ШАГ ВПЕРЕДИ СД1



СД1 начинается за несколько месяцев или лет до появления симптомов и прогрессирует в 3 стадии<sup>5-7</sup>.

**В 15 раз выше риск развития СД1**, если у человека есть родственник с СД1, по сравнению с общей популяцией<sup>8-10</sup>.

**На 90% можно снизить частоту ДКА** благодаря скринингу на СД1 и последующему мониторингу<sup>11</sup>.

Отсканируйте QR-код, чтобы узнать больше об аутоиммунном СД1, или посетите сайт <https://docsfera.ru/directions/asd1>.

ДКА — диабетический кетоацидоз. СД1 — сахарный диабет 1-го типа.

\* Во всем мире число случаев аутоиммунного сахарного диабета 1-го типа (СД1) растет примерно на 2–3% в год. \*\* Увеличение числа случаев аутоиммунного СД1 с 8,4 миллионов в 2021 году до 13,5–17,4 миллионов в 2040 году было спрогнозировано с использованием модели Маркова «болезнь — смерть» на когортном уровне с дискретным временем<sup>2</sup>. Частота ДКА достигает 80% в дебюте СД1 в России<sup>12,13</sup>.

**Источники:** 1. DiMeglio L.A., Evans-Molina C., Oram R.A. // Lancet. 2018. Vol. 391 (10138). P. 2449–2462. 2. Gregory G.A., Robinson T.I.G., Linklater S.E. et al. // Lancet Diabetes Endocrinol. 2022. Vol. 10 (10). P. 741–760. 3. Wolfsdorf J.I., Glaser N., Agus M. et al. // Pediatr Diabetes. 2018. Vol. 19 (Suppl 27). P. 155–177. 4. Phillip M., Achenbach P., Addala A. et al. // Diabetes Care. 2024. Vol. 47 (8). 5. Adapted from Insel R.A. et al. // Diabetes Care. 2015. Vol. 38 (10). P. 1964–1974. 6. Ziegler A.G. et al. // JAMA. 2013. Vol. 309 (23). P. 2473–2479. 7. American Diabetes Association. Professional Practice Committee // Diabetes Care. 2022. Vol. 45 (Suppl. 1). P. S17–S38. 8. Maahs D.M. et al. // Endocrinol Metab Clin North Am. 2010. Vol. 39 (3). P. 481–497. 9. Bonifacio E. // Diabetes Care. 2015. Vol. 38 (6). P. 989–996. 10. Ziegler A.G., Nepom G.T. Prediction and Pathogenesis in Type 1 Diabetes // Immunity. 2010, Apr 23. Vol. 32 (4). P. 468–478. doi: 10.1016/j.jimmuni.2010.03.018. 11. Besser R.E.J., Ng S.M., Gregory J.W. et al. // Arch Dis Child. 2022. Vol. 107 (9). P. 790–795. 12. Туз В.В., Макина О.В. Марьина О.И. Тяжесть течения диабетического кетоацидоза при впервые выявленном сахарном диабете 1-го типа. Материалы ежегодной конференции детских эндокринологов ЦФО «Неотложные состояния в детской эндокринологии». 2022. С. 141–142. 13. Султанова Л.М., Гайсина Л.Р., Шайдуллина М.Р. Диагностика и лечение кетоацидоза при сахарном диабете у детей // ПМ. 2008. № 27. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/diagnostika-i-lechenie-ketoatsidoza-pri-saharnom-diabete-u-detey> (дата обращения: 03.10.2024).

Материал предназначен для специалистов здравоохранения. АО «Санофи Россия». 125375, Москва, ул. Тверская, д. 22. Тел.: +7 (495) 721-14-00.  
Факс: +7 (495) 721-14-11. [www.sanofi.ru](http://www.sanofi.ru). MAT-RU-2404649-1.0-12/2024.