

ISSN 2588-0519
eISSN 2618-8473

КАЧЕСТВЕННАЯ КЛИНИЧЕСКАЯ ПРАКТИКА

№ 2 2025

№ 2
2025



Издательство
ОКИ

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР
Зырянов С. К.

Зам. главного редактора
Колбин А. С.

Научный редактор:
Белоусов Д. Ю.

Редколлегия:

Ахмадьяр Н. С.	Крысанов И. С.
Ашихмин Я. И.	Морозова Т. Е.
Батурин В. А.	Незнанов Н. Г.
Верлан Н. В.	Омельяновский В. В.
Вольская Е. А.	Решетько О. В.
Гуревич К. Г.	Спаский А. А.
Елисеева Е. В.	Сычев Д. А.
Звартау 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»
Подписка
+7 (916) 986-04-65
e-mail: eva88@list.ru
сайт: www.izdat-oki.ru

Дизайн и вёрстка: **Магомедова Милана Руслановна**

NEICON (лаборатория Elpub) — создание и поддержка
сайта www.clinvest.ru на платформе Elpub.
Подписано в печать: 30.06.2025
Типография ООО «Буки Веди», 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

PharmacoKinetica.ru
ClinVest.ru
Antibiotics-Chemotherapy.ru
PharmacoGenetics.ru
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

КЛИНИЧЕСКАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ

Амисульприд с позиции эффективности и безопасности

Хохлов А. Л., Рыбачкова Ю. В. 4

ОЦЕНКА ТЕХНОЛОГИЙ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ

Потенциальный социальный эффект при применении электронных
средств нагревания табака: результаты моделирования

Розанов А. В., Попович Л. Д., Светличная С. В. 16

Цифровое решение для оптимизации периоперационной
антибиотикопрофилактики

Кошечкин К. А., Леонтьева О. А., Леонтьев С. С., Уридин А. М. 27

Анализ влияния на бюджет использования препарата
мосунетузамаб при рецидивирующей или рефрактерной
фолликулярной лимфоме

*Крысанов И. С., Макарова Е. В., Крысанова В. С., Ермакова Ю. В.,
Куркин Д. В., Колосов Ю. А.* 34

БЕЗОПАСНОСТЬ ЛЕКАРСТВ

Исследования безопасности лекарственных препаратов при
беременности на основе данных из нормативных источников
информации: систематический обзор

Решетько О. В., Луцевич К. А., Луцевич Т. С. 46

Влияния полипрагмазии на безопасность лечения
антикоагулянтами у ожоговых пациентов — ретроспективный
анализ клинических случаев

Кадысева Э. Р., Давлиев Д. М., Хазиахметова В. Н. 66

Оценка повреждения ДНК методом ДНК-комет у коморбидных
пациентов кардиологического и эндокринологического профиля

*Котова Ю. А., Дугушева В. А., Анохина Ю. М., Шевцова В. И.,
Федорова С. А., Мельникова В. А.* 74

ФАРМАКОНАДЗОР

Профиль безопасности фторхинолонов в реальной клинической
практике: ретроспективный анализ российской базы данных
спонтанных сообщений

*Зырянов С. К., Асецкая И. Л., Самсонова К. И., Бутранова О. И.,
Терёхина Е. Н.* 82

ВНУТРЕННИЕ БОЛЕЗНИ

Портрет пациента с хронической сердечной недостаточностью
с сохранённой фракцией выброса и оценка выживаемости
с учётом коморбидной патологии

Шевцова В. И., Колпачева М. Г., Обоимова А. А., Сграбилова В. Е. 97

**№ 2
2025**



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 creation
and support on the Elpub Platform.

Signed in print: 30.06.2025
Printed by the printing office LLC Buki Vedi
115093, Moscow, Partiyinyj 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 2588-0519

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

Web-portals
HealthEconomics.ru
Izdat-OKi.ru
Center for Pharmacoeconomics Research Publisher OKI

CONTENTS

FROM EDITOR-IN-CHIEF

Zyryanov SK 3

CLINICAL PHARMACOLOGY

Amisulpride from the standpoint of efficacy and safety
Khokhlov AL, Rybachkova JV 4

HEALTH TECHNOLOGY ASSESSMENT

Potential social impact of electronic tobacco heating devices:
modeling results
Rozanov AV, Popovich LD, Svetlichnaya SV 16

A digital solution for optimizing antimicrobial prophylaxis in surgery
Koshechkin KA, Leontyeva OA, Leontyev SS, Uridin AM 27

Mosunetuzumab budget impact analysis in patients with recurrent
or refractory follicular lymphoma
*Krysanov IS, Makarova EV, Krysanov IS, Ermakova YuV, Kurkin DV,
KolosoV YuA*..... 34

DRUG SAFETY

Drug safety studies in pregnancy based on data from regulatory
information sources: a systematic review
Reshetko OV, Lutsevich KA, Lutsevich TS 46

Effects of polypharmacy on the safety of anticoagulant treatment
in burn patients — a retrospective analysis of clinical cases
Kadyseva ER, Davliev DM, Khaziakhmetova VN 66

Assessment of DNA damage by the DNA comet assay in comorbid
patients with cardiological and endocrinological profiles
*Kotova YuA, Dugusheva VA, Anokhina YuM, Shevtsova VI,
Fedorova SA, Melnikova VA* 74

PHARMACOVIGILANCE

Real-world safety profile of fluoroquinolones: a retrospective
analysis of the Russian database of spontaneous reports
*Zyryanov SK, Asetskaia IL, Samsonova KI, Butranova OI,
Terekhina EN* 82

INTERNAL MEDICINE

Portrait of a patient with chronic heart failure with preserved
ejection fraction and assessment of survival considering
comorbid pathology
Shevtsova VI, Kolpacheva MG, Oboimova AA, Sgrabilova VE 97



Дорогие читатели!

Перед вами второй номер журнала «Качественная клиническая практика» за 2025 год, который продолжает традицию освещения самых актуальных вопросов современной медицины. В этом выпуске мы собрали исследования, объединённые общей темой — безопасность фармакотерапии в контексте персонализированного подхода и цифровой трансформации здравоохранения.

Открывает номер статья Хохлова А. Л. и Рыбачковой Ю. В., посвящённая применению амисульприда при шизофрении. Авторы детально проанализировали уникальные свойства этого атипичного антипсихотика, включая его благоприятный профиль безопасности. В отличие от многих препаратов этой группы, амисульприд демонстрирует минимальный риск экстрапирамидных нарушений и практически не вызывает прибавки массы тела. Эти особенности делают его ценным инструментом в руках психиатров.

Особого внимания заслуживает систематический обзор Решетько О. В. и соавт., поднимающий острую проблему безопасности лекарственной терапии при беременности. Исследование выявило серьёзные пробелы в регуляторных документах: информация о потенциальной тератогенности многих препаратов либо отсутствует, либо представлена в недостаточном объёме. Авторы подчёркивают необходимость пересмотра подходов к маркировке лекарств, чтобы врачи и пациенты могли принимать действительно информированные решения.

Цифровая трансформация здравоохранения нашла отражение в работе Кошечкина К. А. и соавт., разработавших инновационный чат-бот для оптимизации периоперационной антибиотикопрофилактики. Это наглядный пример того, как технологии искусственного интеллекта могут снижать нагрузку на врачей и предотвращать ошибки. Внедрение системы поддержки принятия решений позволило сократить расход антибиотиков в 5 раз без ущерба для эффективности профилактики послеоперационных инфекций.

Ещё одно значимое исследование — работа Розанова А. В. и соавт. — посвящено моделированию социального эффекта электронных систем нагревания табака (ЭСНТ). Используя эпидемиологические данные, авторы показали, что переход курильщиков на ЭСНТ потенциально может сохранить до 39 тысяч жизней мужчин трудоспособного возраста. Эти выводы, безусловно, требуют дальнейшего изучения, но уже сейчас задают важный вектор для дискуссии о снижении вреда в наркологии.

Раздел фармаконадзора представлен масштабным ретроспективным анализом безопасности фторхинолонов, выполненным Зыряновым С. К. и соавт. На основе российской базы спонтанных сообщений исследователи подтвердили известные риски этой группы антибиотиков, включая поражение сухожилий и нервной системы, а также выявили особенности их проявления в реальной клинической практике.

Завершает номер исследование Шевелёвой В. И. и соавт., дополнившее «портрет» пациента с хронической сердечной недостаточностью и сохранённой фракцией выброса важной оценкой выживаемости с учётом коморбидной патологии. Эта работа лишний раз подчёркивает, что в современной кардиологии невозможно добиться успеха без комплексного подхода к лечению.

Что объединяет все эти исследования? Прежде всего — стремление к балансу между эффективностью и безопасностью терапии. Сегодня, когда арсенал врача пополняется всё более сложными препаратами и технологиями, особенно важно сохранить ориентир на интересы пациента. Во-вторых — междисциплинарность. Психиатрия, кардиология, хирургия, акушерство — проблемы, поднятые в номере, требуют совместных усилий специалистов разных профилей. Наконец, практическая направленность. Каждая публикация содержит не только научные выводы, но и конкретные рекомендации, которые можно применить в клинической практике уже сегодня.

Этот номер журнала — своеобразный «мост» между фундаментальной наукой и повседневной работой врача. Мы надеемся, что представленные материалы помогут вам принимать более обоснованные клинические решения, а возможно — вдохновят на собственные исследования. Приглашаем вас к дискуссии на страницах журнала.

*С уважением,
Сергей Кенсариевич Зырянов
д. м. н., профессор*

Главный редактор журнала «Качественная клиническая практика»



Амисульприд с позиции эффективности и безопасности

Хохлов А. Л., Рыбачкова Ю. В.

ФГБОУ ВО «Ярославский государственный медицинский университет», Ярославль, Российская Федерация

Аннотация

Представлены результаты клинических исследований применения амисульприда при шизофрении. Цель работы — анализ применения амисульприда при различных формах шизофрении с позиции эффективности и безопасности применения на основании результатов проведённых клинических исследований, опубликованных в научной литературе.

Амисульприд — атипичный антипсихотик, отличающийся уникальным рецепторным профилем и рядом необычных фармакологических свойств от других известных атипичных антипсихотиков (в частности, он является парциальным 5HT₄-агонистом, парциальным агонистом GHB рецепторов, мощным антагонистом 5HT₇-рецепторов). Он обладает антидепрессивной, анксиолитической, анальгетической и противорвотной активностью, имеет малую вероятность возникновения экстрапирамидных нежелательных явлений и проявляет высокую эффективность в устранении негативной симптоматики, когнитивных и депрессивных нарушений при шизофрении и других психозах. Имеются данные об эффективности амисульприда в отношении агрессивности, враждебности, симптомов тревоги, часто наблюдающихся при острой экзacerbации шизофренического психоза, а также при аффективных расстройствах (большой депрессивный эпизод, дистимия, мания). Амисульприд также продемонстрировал эффективность при резистентности к другим антипсихотикам. При комбинированном применении с клозапином он не только усиливает антипсихотическое действие клозапина, но и уменьшает гиперсаливацию, вызываемую клозапином. Согласно результатам представленных клинических исследований, назначение амисульприда оказывает положительное действие как на позитивную симптоматику, так и на негативные проявления шизофрении.

Профиль безопасности амисульприда уникален в сравнении как с классическими, так и атипичными антипсихотиками. Малая степень биотрансформации, отсутствие активных метаболитов и преимущественная почечная экскреция делают возможным назначение препарата даже пациентам с нарушением функций печени и пожилым больным. Амисульприд не вступает во взаимодействие с какими-либо лекарственными препаратами, что также является большим преимуществом препарата. В ряде работ сообщается, что при приёме амисульприда в дозе до 800 мг практически не фиксируется экстрапирамидных нарушений. В отличие от большинства атипичных антипсихотиков у амисульприда способность вызывать прибавку массы тела минимальна.

Ключевые слова: антипсихотические средства; психолептики; шизофрения; амисульприд; эффективность; безопасность фармакотерапии; нежелательные реакции; побочные эффекты; клинические исследования

Для цитирования: Хохлов А. Л., Рыбачкова Ю. В. Амисульприд с позиции эффективности и безопасности. *Качественная клиническая практика*. 2025;(2):4–15. <https://doi.org/10.37489/2588-0519-2025-2-4-15>. EDN: AUVDRF

Поступила: 19.03.2025. **В доработанном виде:** 31.05.2025. **Принята к печати:** 15.06.2025. **Опубликована:** 30.06.2025.

Amisulpride from the standpoint of efficacy and safety

Alexander L. Khokhlov, Julia V. Rybachkova

Yaroslavl State Medical University, Yaroslavl, Russian Federation

Abstract

The article presents the results of clinical studies of amisulpride use in schizophrenia. The aim of the work is to analyze the use of amisulpride in various forms of schizophrenia from the standpoint of efficacy and safety of use based on the results of clinical studies published in the scientific literature. Amisulpride is an atypical antipsychotic with a unique receptor profile and a number of unusual pharmacological properties from other known atypical antipsychotics (in particular, it is a partial 5HT₄-agonist, a partial GHB receptor agonist, a potent 5HT₇-receptor antagonist). It has antidepressant, anxiolytic, analgesic and antiemetic activity, has a low probability of extrapyramidal adverse events and is highly effective in eliminating negative symptoms, cognitive and depressive disorders in schizophrenia and other psychoses. There is evidence of the effectiveness of amisulpride in relation to aggression, hostility, anxiety symptoms often observed in acute exacerbation of schizophrenic psychosis, as well as in affective disorders (major depressive episode, dysthymia, mania). Amisulpride has also demonstrated effectiveness in resistance to other antipsychotics. When used in combination with clozapine, it not only enhances the antipsychotic effect of clozapine, but also

reduces hypersalivation caused by clozapine. According to the results of the presented clinical studies, the administration of amisulpride has a positive effect on both the positive symptoms and the negative manifestations of schizophrenia.

The safety profile of amisulpride is unique in comparison with both classical and atypical antipsychotics. The low degree of biotransformation, the absence of active metabolites and predominant renal excretion make it possible to prescribe the drug even to patients with impaired liver function and elderly patients. Amisulpride does not interact with any medications, which is also a big advantage of the drug. A number of studies report that when taking amisulpride at a dose of up to 800 mg, extrapyramidal disorders are practically not recorded. Unlike most atypical antipsychotics, amisulpride has minimal ability to cause weight gain.

Keywords: antipsychotics; psycholeptics; schizophrenia; amisulpride; efficacy; safety of pharmacotherapy; adverse reactions; side effects; clinical trials

For citation: Khokhlov AL, Rybachkova JV. Amisulpride from the standpoint of efficacy and safety. *Kachestvennaya klinicheskaya praktika* = *Good Clinical Practice*. 2025;(2):4–15. (In Russ.). <https://doi.org/10.37489/2588-0519-2025-2-4-15>. EDN: AU-VDRF

Received: 19.03.2025. **Revision received:** 31.05.2025. **Accepted:** 15.06.2025. **Published:** 30.06.2025.

Введение / Introduction

Амисульприд является производным бензамида, характеризуется селективной аффинностью к D_2 - и D_3 -дофаминергическим рецепторам и практически не взаимодействует с адренергическими, холинергическими, гистаминергическими и серотонинергическими рецепторами [1].

Амисульприд — атипичный антипсихотик, отличающийся уникальным рецепторным профилем и рядом необычных фармакологических свойств от других известных атипичных антипсихотиков (в частности, он является парциальным $5HT_4$ -агонистом, парциальным агонистом GHB рецепторов, мощным антагонистом $5HT_7$ -рецепторов). Он обладает антидепрессивной, анксиолитической, анальгетической и противорвотной активностью, имеет малую вероятность вызывания экстрапирамидных побочных явлений и проявляет высокую эффективность в устранении негативной симптоматики, когнитивных и депрессивных нарушений при шизофрении и других психозах.

Имеются данные об эффективности амисульприда в отношении агрессивности, враждебности, симптомов тревоги, часто наблюдающихся при острой экзacerbации шизофренического психоза [2–4], а также при аффективных расстройствах (большой депрессивный эпизод, дистимия, мания) [2, 5–9].

Также эффективен при резистентности к другим антипсихотикам и может применяться в комбинации с клозапином, причём в такой комбинации он не только усиливает антипсихотическое действие клозапина, но и уменьшает гиперсаливацию, вызываемую клозапином [10].

В России амисульприд применяется с 2004 года. Заключение представленных клинических исследований относительно эффективности амисульприда

совпадают: назначение препарата оказывает положительное действие как на позитивную симптоматику, так и на негативные проявления шизофрении.

Профиль безопасности амисульприда уникален в сравнении как с классическими, так и атипичными антипсихотиками [11, 12]. Малая степень биотрансформации, отсутствие активных метаболитов и преимущественная почечная экскреция делают возможным назначение препарата даже пациентам с нарушением функций печени и пожилым больным [11, 13]. Амисульприд не вступает во взаимодействие с какими-либо лекарственными препаратами, что также является большим преимуществом препарата [12, 14, 15].

В ряде работ сообщается, что при приёме амисульприда (в дозе до 800 мг) практически не фиксируется экстрапирамидных нарушений (ЭПР) [2, 16].

В отличие от большинства атипичных антипсихотиков у амисульприда способность вызывать прибавку массы тела минимальна [17].

Цель работы / Objective — анализ применения амисульприда при различных формах шизофрении с позиции эффективности и безопасности применения на основании результатов проведённых клинических исследований, опубликованных в научной литературе.

Фармакодинамический профиль амисульприда / Pharmacodynamic profile of amisulpride

Амисульприд — один из наиболее часто используемых в европейских странах атипичных антипсихотиков III поколения, относящийся к группе замещённых бензамидов.

Фармакодинамический профиль амисульприда обусловлен селективной и преимущественной аф-

финностью к подтипам D_2 - и D_3 -дофаминовых рецепторов лимбической системы. Амисульприд не имеет аффинности к серотониновым и другим нейрорецепторам, таким как гистаминовые, холинергические и адренергические рецепторы [1].

Оставаясь специфическим антагонистом дофаминовых рецепторов, амисульприд, тем не менее считается атипичным нейролептиком за счёт того, что в дозах 50–300 мг/сут препарат взаимодействует преимущественно с пресинаптическими D_2/D_3 -рецепторами в мезокортикальной области, увеличивая передачу дофамина в префронтальном кортексе и, обеспечивая тем самым редукцию негативной симптоматики у больных шизофренией. В более высоких дозах (400–800 мг/сут) амисульприд проявляет антагонизм в отношении как пре- так и постсинаптических дофаминовых рецепторов в мезолимбических отделах, оказывая антипсихотическое действие [18].

Кроме того, амисульприд в основном связывается с рецепторами, локализующимися в лимбических и гиппокампальных структурах, участвующих в формировании аффективного поведения, а не с рецепторами стриарной системы, которые вовлечены в активность экстрапирамидной системы. Этим объясняется невысокий риск развития экстрапирамидных нежелательных эффектов при применении препарата, что характерно для атипичных антипсихотических средств [19].

Нейроэндокринные эффекты амисульприда / Neuroendocrine effects of amisulpride

Повышение уровня пролактина в плазме связано с антагонизмом рецепторов D_2 [20]. Было обнаружено, что повышение уровня пролактина было значительно больше при приёме амисульприда, чем при приёме других атипичных препаратов (рисперидон, оланзапин и кветиапин) в двухнедельном исследовании у пациентов с шизофренией [20]. Не было обнаружено никакой корреляции между уровнем пролактина и дозировкой [20], и гиперпролактинемия была зарегистрирована у пациентов, получавших амисульприд в дозе 50 мг/сутки в качестве дополнения к терапии антидепрессантами [21].

Фармакодинамический профиль амисульприда / Pharmacodynamic profile of amisulpride

В ряде психометрических и/или когнитивных тестов молодые (в возрасте 18–35 лет) [22, 23] или пожилые (в возрасте 65–80 лет) [24] здоровые добровольцы показали лучшие результаты при однократном или многократном приёме амисульприда (50–400 мг/день), чем при приёме галоперидола

(2–4 мг/день). Кроме того, однократные дозы амисульприда 50 или 200 мг не усиливали пагубное воздействие алкоголя (этанола) 0,8 г/кг или лоразепама 2 мг на психометрические или когнитивные показатели у добровольцев [25, 26]. У 12 добровольцев, лишённых сна, амисульприд 50 мг/день в течение 4 дней не оказывал пагубного воздействия на психомоторные и когнитивные функции [27].

Обзор эффективности амисульприда в клинической практике / Review of the effectiveness of amisulpride in clinical practice

Амисульприд рекомендован в качестве приоритетного средства для лечения как острых, так и хронических форм шизофрении [28–35]. В результате проведения большого числа исследований (фазы II/III) накоплены данные, которые свидетельствуют об эффективности амисульприда как в отношении позитивной, так и негативной симптоматики при лечении больных, находящихся в стадии обострения или получающих поддерживающую терапию [36, 37]. Согласно результатам ряда работ, антинегативное действие амисульприда превосходит таковое у большинства атипичных нейролептиков [32].

Кроме того, препарат оказывает положительное влияние на нейро-когнитивный дефицит. Имеются данные об эффективности амисульприда в отношении агрессивности, враждебности, симптомов тревоги, часто наблюдающихся при острой экзacerbации шизофренического психоза [2–4], а также при аффективных расстройствах (большой депрессивный эпизод, дистимия, мания) [2, 5–9].

В последнее время в литературе появились упоминания о положительном опыте клинического применения амисульприда для терапии пациентов с различными видами навязчивостей, манифестирующих в рамках атипичной депрессии и малопрогредиентной шизофрении [5].

Амисульприд также оказался высокоэффективен при терапии депрессивной и негативной симптоматики у пациентов, предположительно находящихся в продромальной фазе развития шизофрении (prodromal phase patients) или имеющих высокий клинический либо семейный риск манифестации психоза — ultrahigh risk patients [38].

В другой работе показано, что амисульприд у больных шизофренией с депрессивной и негативной симптоматикой, резистентных к монотерапии, можно безопасно сочетать с дофаминергическими агонистами (перголидом, прамипексолом), при этом усиливается антидепрессивное и антинегативное

действие, уменьшается гиперпролактинемия и не происходит усиления продуктивной симптоматики шизофрении, в частности, описан пациент, у которого ремиссии удалось достичь только при таком сочетании [39].

**Применение амисульприда для купирования
острых психозов при шизофрении /
*The use of amisulpride for the relief of acute
psychosis in schizophrenia***

Традиционная оценка клинических эффектов амисульприда при купировании острого психоза базируется на сравнении эффектов этого препарата с эталонными нейролептиками, в первую очередь с типичным — галоперидолом [18] и атипичным — рисперидоном [40].

В подавляющем большинстве работ констатируется превосходство амисульприда над классическими антипсихотиками [3, 37, 41, 42]. Так, сравнивая эффективность амисульприда (800 мг/сут, $n=95$) и галоперидола (20 мг/сут, $n=96$) при назначении этих препаратов в течение 6 недель больным шизофренией в стадии обострения, *Moller HJ с соавт.* отмечали улучшение на 48 и 38% соответственно при оценке среднего показателя суммарного балла по шкале BPRS (краткая психиатрическая оценочная шкала, The Brief Psychiatric Rating Scale). Среди больных, получавших амисульприд, в сравнении с группой, получавшей галоперидол, наблюдается большее число тех, у кого регистрируется «выраженное» или «значительное» улучшение по шкале CGI-I (шкала общего клинического впечатления, Clinical Global Impression Scale) — 62 против 44% ($p=0,014$). При оценке по шкале PANSS (шкала оценки позитивных и негативных синдромов, The Positive and Negative Syndrome Scale) обнаруживается, что амисульприд так же эффективен, как и галоперидол в отношении редукции позитивной симптоматики и более эффективен при снижении негативных проявлений (соответственно 37 и 24%, $p=0,038$).

При анализе результатов двойного слепого рандомизированного исследования амисульприда (800 мг/сут, $n=115$) и рисперидона (8 мг/сут, $n=113$) у больных в стадии обострения шизофрении те же авторы отмечали приблизительно одинаковое снижение суммарного балла по шкале BPRS (амисульприд: $17,7 \pm 14,9$; рисперидон: $15,2 \pm 13,9$) и по подшкале оценки позитивной симптоматики шкалы PANSS. Однако при оценке негативных проявлений по PANSS зафиксировано большее снижение среднего балла в группе, получавшей амисульприд (39 и 31% в группе рисперидона, $p=0,09$). Количе-

ство баллов при оценке показателей ответной реакции на лечение по шкале CGI-I в обеих группах также приблизительно одинаково (67 и 59% соответственно).

Кроме того, в ряде публикаций сообщается о преимуществе амисульприда по сравнению с оланзапином [11] и флупентиксолом [43] при купировании острых продуктивных симптомов шизофрении. При достаточной продолжительности курсов терапии (не менее 6–8 недель) амисульприд демонстрировал гармоничное воздействие на весь спектр позитивных нарушений [44].

Особого внимания заслуживает работа *Bertolin GJ с соавт.*, в которой проводилась оценка скорости развития терапевтического эффекта амисульприда при купировании острого шизофренического психоза. По заключению исследователей выявлялось достоверное различие в показателях ответной реакции больных (снижение суммарного балла по шкале BPRS на 50% и более) на 7-й (13% в группе, получавшей амисульприд, и 4% среди больных, принимавших галоперидол, $p=0,003$) и 14-й (38 и 24% соответственно, $p=0,004$) дни лечения, что свидетельствует о более быстром начале действия амисульприда [45].

Эффективность амисульприда при терапии острых состояний у пациентов, страдающих шизофренией, была продемонстрирована в нескольких рандомизированных двойных-слепых сравнительных исследованиях. Было установлено, что амисульприд в дозах 600–1000 мг/сут обладал приблизительно одинаковой эффективностью по сравнению с галоперидолом (15–20 мг/сут), флупентиксолом (15–20 мг/сут) и рисперидоном (8 мг/сутки) в отношении острой психотической симптоматики (оценка редукции кластеров позитивных симптомов шкал BPRS и PANSS). При этом терапия амисульпридом отличалась лучшей переносимостью. Экстрапирамидные и эндокринные побочные эффекты, а также увеличение веса возникали значительно реже при применении амисульприда, чем при приёме упомянутых препаратов сравнения [3].

**Применении амисульприда при хронических
психозах / *The use of amisulpride in chronic psychosis***

В открытом несравнительном многоцентровом исследовании STAR (Solian Treatment in Acute New-onset or Recurrent Schizophrenia), включавшем 10 больных (в возрасте от 18 до 65 лет), страдающих $10,1 \pm 2,47$ лет хронической шизофренией параноидного, недифференцированного или резидуального типов, амисульприд назначался в дозе 400–800 мг/сут в течение 12 недель (84 дня) [46]. Отчётливое улуч-

шение психического состояния по подшкале CGI-I регистрировалось уже к концу 4-й недели (на 28-й день) лечения, при этом терапевтический эффект нарастал по мере продолжения приёма препарата. У пациентов, завершивших 12-недельный курс терапии, «значительное» или «выраженное» улучшение психического состояния отмечено в шести наблюдениях. При этом статистически значимые изменения в выраженности суммарной глобальной оценки по шкале PANSS регистрировались уже к 28-му дню терапии (степень редукции психопатологической симптоматики составляла уже 26% от исходного уровня). К 84-ому дню наблюдения суммарный показатель шкалы уменьшался на 36% ($p < 0,05$) от начального состояния.

Согласно результатам открытого исследования *Chabannes JP и соавт.* к 90-му дню терапии амисульпридом отмечалось достоверное снижение среднего суммарного количества баллов по шкале BPRS (на 44%, $p < 0,0001$), стабильное улучшение показателей динамики как позитивной, так и негативной симптоматики по соответствующим подпунктам шкалы PANSS. Согласно шкале CGI-I на 90-й день исследования доля больных, у которых отмечалось «весьма значительное» или «значительное» улучшение, составляла 74%. При этом аналогичная тенденция улучшения состояния больных прослеживалась на 180-й день исследования при динамическом обследовании 251 пациента.

Результаты двух открытых сравнительных исследований продолжительностью 12 месяцев и выполненных на выборках больных с хронической или субхронической формой шизофрении, также свидетельствовало о достоверно более выраженном клиническом улучшении (по суммарному баллу шкалы BPRS) в группе больных, получавших амисульприд, чем в группе, принимавшей галоперидол ($p=0,026$). Аналогичные результаты получены относительно числа больных, у которых улучшились суммарные показатели по шкале BPRS более чем на 50% (53 и 37% соответственно; $p=0,004$) [15, 42].

Одним из важнейших свойств современного антипсихотического средства является его эффективность при поддерживающей терапии больных шизофренией, как в отношении редукции остаточных продуктивных и негативных расстройств, так и в плане предотвращения повторных обострений, при условии хорошей переносимости длительной психофармакотерапии. Сравнение поддерживающей терапии амисульпридом и галоперидолом в течение года показало, что длительное применение амисульприда приводило к более выраженной редукции

негативной симптоматики на фоне сохраняющегося улучшения общего состояния, меньшему числу экстрапирамидных побочных эффектов, лучшему социальному функционированию и более высокому качеству жизни.

Сопоставление амисульприда и рисперидона при 6-месячной поддерживающей терапии больных шизофренией было в пользу амисульприда при оценке числа респондеров (редукция общего балла PANSS и BPRS на 50% и более) и частоты некоторых побочных эффектов (повышение веса, эндокринные и сексуальные нарушения), несмотря на отсутствие статистически значимых различий в отношении редукции общих баллов PANSS и BPRS и количества экстрапирамидных побочных эффектов [47].

Антидефицитарное (антинегативное) действие амисульприда / Antideficient effect of amisulpride

С момента внедрения амисульприда в клиническую практику продолжается накопление опыта по применению препарата для уменьшения выраженности негативных шизофренических расстройств. Практически во всех приводившихся выше клинических исследованиях получены данные о существенном снижении тяжести дефицитарных расстройств у больных шизофренией. Результаты других клинических исследований, акцентированных на изучении влияния амисульприда на негативные симптомы, позволяют ряду авторов заключить, что амисульприд — единственный из атипичных антипсихотиков, активность которого в отношении дефицитарных проявлений симптоматики доказана не только при острых приступах, но и у хронических больных шизофренией [37, 48–51].

В 12-месячное двойное слепое рандомизированное плацебо-контролируемое исследование, проведённое *Loo H и соавт.*, включён 141 больной (средний возраст 34 ± 10 лет) с хронической (длительность заболевания до начала исследования в среднем $10,2 \pm 8,6$ года) формой шизофрении с преобладанием негативной симптоматики (высокие показатели по шкале оценки негативных проявлений — SANS, Scale for the Assessment of Negative Symptoms), при отсутствии или незначительной выраженности позитивной симптоматики (низкий балл по шкале оценки позитивных проявлений — SAPS, Scale for the Assessment of Positive Symptoms). У 69 пациентов на фоне приёма амисульприда (100 мг/сут) к концу 6-го месяца выявлено достоверно более значимое снижение общего показателя по шкале SANS, чем в группе, принимавшей плацебо (40,9 и 20,9% соответственно; $p=0,0005$). При этом выявлялись до-

стоверные различия по всем пяти подпунктам шкалы SANS («аффективная тупость», «алогичность», «безволие/апатия», «полное равнодушие к радостям жизни/асоциальность», «снижение концентрации внимания»). Доля респондеров (снижение баллов на 50% и более по шкале SANS) достоверно больше в группе, получавшей амисульприд, чем в группе, принимавшей плацебо (42 и 15,5% соответственно; $p=0,001$). Аналогичные результаты были обнаружены при оценке шкалы CGI-I («существенное» или «выраженное» улучшение) — 46 и 19% соответственно ($p < 0,004$). Достоверное улучшение показателя по шкале GAF также отмечалось в группе, получавшей амисульприд (соответственно 11,5 и 4,7 для плацебо; $p < 0,03$). В дальнейшем клиническое улучшение сохранялось на протяжении ещё 6 месяцев исследования у 45 больных, получавших амисульприд, в то время как в группе плацебо обнаруживалась тенденция к нарастанию частоты обострений.

В одногодичном исследовании *Speller J и соавт.* принимали участие стационарные (длительность госпитализации 3–4 года; средняя длительность 35 лет) больные 35–76 лет (средний возраст 63 года) с хронической формой шизофрении (длительность заболевания 9–55 лет; средняя длительность 37 лет). У всех больных верифицирована негативная симптоматика умеренной или выраженной тяжести. В группе, получавшей амисульприд, по шкале SANS отмечалась тенденция к более значительному снижению таких показателей, как «аффективная тупость» и «безволие/апатия» ($p=0,08$ и $p=0,07$ соответственно) [52].

Результаты ещё нескольких рандомизированных двойных слепых плацебо контролируемых исследований продемонстрировали преимущественную эффективность амисульприда в низких дозах (50–300 мг/сутки) у больных с хроническим течением шизофрении и преобладанием негативной симптоматики в сравнении с флупентиксолом [43, 49, 51] и zipразидоном [53].

Применение амисульприда при резистентных формах шизофрении / The use of amisulpride in resistant forms of schizophrenia

Комбинированное использование атипичных нейролептиков с различными профилями рецепторной активности представляет собой многообещающий подход для преодоления резистентности к антипсихотической терапии, и исследования подтверждают его эффективность. По данным *Croissant B и соавт.* с этой целью наиболее оправданным является назначение комбинации амисульприда и клозапина [54].

Ziegenbein M и соавт., оценивающие эффективность комбинированной терапии (клозапин + амисульприд) у 15 больных шизофренией с терапевтической резистентностью, показали, что применение данного подхода позволяет в течение 12-месячного курса добиться улучшения состояния у 73% пациентов при сохранении начальной дозировки амисульприда (на уровне 600 мг/сут) и снижения инициальной дозировки клозапина в среднем на 15% (до уровня менее 500 мг/сут). Кроме того, дополнительное назначение амисульприда приводило к двукратному снижению числа таких нежелательных явлений как увеличение массы тела, гиперсаливация и седация [55, 56]. При этом новых нежелательных эффектов в дополнение к отмечавшимся при предшествующей терапии клозапином не наблюдалось [57–60].

Существуют отдельные данные о положительном опыте преодоления терапевтической резистентности при совместном назначении амисульприда с оланзапином, рисперидоном и zipразидоном [30, 58, 61–63].

В другой работе при сравнении амисульприда с плацебо и имипрамином при лечении терапевтически резистентных депрессий было показано, что амисульприд гораздо эффективнее плацебо и по эффективности сопоставим с имипрамином, но при этом имеет лучшую переносимость, и частота отказа от терапии из-за нежелательных эффектов или непереносимости была ниже при терапии амисульпридом, чем при терапии имипрамином. Существуют данные, что амисульприд также эффективен при атипичной депрессии [64].

Согласно Кокрейновскому систематическому анализу, амисульприд эффективен в лечении большого депрессивного расстройства и дистимии [65].

Другими авторами показано, что малые дозы амисульприда (50 мг/сутки), преимущественно блокирующие пресинаптические D_2 -рецепторы и тем самым увеличивающие дофаминергическую нейротрансмиссию, способны эффективно потенцировать антидепрессивное действие такого селективного ингибитора обратного захвата серотонина (СИОЗС), как флувоксамин [66].

Применение амисульприда при аффективных расстройствах (психозы, дистимия) / The use of amisulpride in affective disorders (psychosis, dysthymia)

Одним из перспективных препаратов для терапии различных форм аффективных расстройств является амисульприд. Его эффективность была продемонстрирована во многих исследованиях, особенно

в лечении большого депрессивного эпизода, депрессивного астении, апатико-абулического психоза, постпсихотической депрессии, дистимии и даже мании [67–75]. Хотя некоторые авторы подчёркивают, что действие амисульприда больше связано с антиастеническим, стимулирующим и анксиолитическим эффектом, нежели с собственно тимолептическими свойствами [67].

Амисульприд продемонстрировал высокую эффективность в лечении смешанных тревожно-депрессивных расстройств (на 15,1%; $p < 0,01$). За четыре недели терапии было отмечено статистически значимое снижение выраженности симптомов тревоги на 20,5% и напряжённости на 19,9% ($p < 0,05$), а также уменьшение общей тяжести тревожных состояний. У больных с маниакальным аффектом к 28–30-му дню были достигнуты упорядочивание поведения, нивелирование манерности, гримасничанья, проявлений импульсивности [46]. Эти данные подчеркивают потенциал амисульприда как эффективного средства для комплексного подхода к лечению пациентов с такими нарушениями.

Анализ нескольких исследований позволил сравнить эффективность амисульприда с другими препаратами, такими как галоперидол, флупентиксол и рисперидон, в отношении уменьшения депрессивной симптоматики (по субшкале оценки тревоги — депрессии шкалы BPRS). Результаты показали, что амисульприд обладает преимуществом перед галоперидолом и флупентиксолом в снижении выраженности тревожно-депрессивных симптомов. При этом различия между амисульпридом и рисперидоном были незначительными и не достигли статистической значимости [6, 8, 70].

Изучение влияния амисульприда на депрессивные расстройства, возникающие в рамках шизофрении, выявило его значительные преимущества по сравнению с рисперидоном и галоперидолом. Амисульприд демонстрировал не только большую скорость наступления лечебного эффекта, но и его большую выраженность. Это свидетельствует о высокой эффективности амисульприда в устранении депрессивных симптомов у пациентов с шизофренией [76].

Результаты двойного слепого рандомизированного контролируемого исследования продемонстрировали эквивалентную эффективность амисульприда и оланзапина в лечении постпсихотической депрессии, демонстрируя сходную динамику снижения депрессивных симптомов и улучшения общего состояния пациентов на протяжении 8 недель терапии [77].

Публикации некоторых авторов указывают на сопоставимость тимолептических свойств амисуль-

прида с некоторыми классическими антидепрессантами [78, 79].

Имеются данные об эффективности амисульприда как в купировании мании, так и долгосрочной терапии биполярного аффективного расстройства.

В многоцентровом рандомизированном сравнительном исследовании для купирования мании комбинация амисульприда (400–800 мг/сутки) с вальпроатом не уступала по эффективности аналогичной комбинации галоперидола (5–15 мг/сутки) с вальпроатом на протяжении 3 месяцев терапии. Уровень положительных реакций достигал 72,6% против 65,5% при существенном преимуществе амисульприда с позиции безопасности и переносимости [80].

Долгосрочная эффективность амисульприда (200–800 мг/сутки) в течение 3–9 месяцев оценивалась у 11 больных биполярным аффективным расстройством I типа, резистентным к продолжительной терапии галоперидолом или рисперидоном в течение 3–24 (в среднем $11,7 \pm 8,2$) месяцев. Согласно проведенному исследованию выявлено статистически достоверное ($p < 0,02$) сокращение числа повторных маний, смешанных и депрессивных эпизодов на фоне применения амисульприда. Частота эпизодов с высокой степенью достоверности снизилась с 21 эпизода за 129 человеко-месяцев (уровень 0,16 в месяц) до 3 эпизодов за 57 человеко-месяцев [81], что свидетельствует о высоком уровне эффективности препарата в длительной профилактике рецидивов.

При сравнении амисульприда с ацетил-L-карнитином известным антидепрессивным агентом, в терапии дистимии, оба препарата показали сравнимую эффективность, при этом переносимость ацетил-L-карнитина была несколько лучше, однако переносимость амисульприда также была хорошей [75].

А по данным обзора *Montgomery S.* амисульприд сравним по эффективности с традиционными антидепрессантами и значительно отличается от плацебо в терапии большой депрессии и дистимии, при этом он эффективнее сертралина в терапии именно тех симптомов, которые, как предполагается, связаны с нарушениями дофаминергической нейротрансмиссии (апатия, ангедония, снижение энергии, мотивации, когнитивные нарушения) [70].

Если говорить о педиатрической практике, то препаратами выбора у молодых пациентов с шизофренией, как известно, являются атипичные антипсихотики, к которым относится и амисульприд. Применение амисульприда в детской и подростковой практике показало высокую результативность

этого антипсихотика в дозе от 150 мг до 800 мг/сут в зависимости от возраста при воздействии как на позитивную, так и негативную симптоматику при шизофрении, а также детском аутизме процессуального генеза.

Обзор безопасности амисульприда по результатам клинических исследований / Review of the safety of amisulpride based on the results of clinical trials

Амисульприд выделяется уникальным профилем безопасности среди классических и атипичных антипсихотиков [11, 12]. Особенности фармакокинетики препарата включают низкую степень метаболизма, отсутствие активных метаболитов и преимущественно почечный путь выведения, что расширяет возможность его назначения пациентам с заболеваниями печени и пожилым людям [11, 13]. Отсутствие межлекарственных взаимодействий является дополнительным преимуществом препарата, особенно у коморбидных пациентов, что безусловно, повышает уровень приверженности терапии [12, 14, 15].

Важным аспектом безопасности амисульприда является низкая вероятность развития экстрапирамидных синдромов (ЭПС). Даже при высоких дозировках (до 800 мг) частота ЭПС минимальна и не связана с увеличением дозы. Это выгодно отличает амисульприд от большинства традиционных антипсихотиков, известных своими неврологическими побочными эффектами [3].

Таким образом, амисульприд обеспечивает высокий уровень безопасности и комфорт для пациентов, позволяя успешно применять его в широком диапазоне дозировок и возрастных групп.

Влияние амисульприда на экстрапирамидные расстройства / The effect of amisulpride on extrapyramidal disorders

Метаанализ 11 исследований подтвердил уникальные характеристики амисульприда в плане безопасности в виде статистически значимого уменьшения частоты возникновения экстрапирамидных расстройств по сравнению с другими антипсихотиками [30, 31, 34, 35].

Согласно проведенному исследованию *Speller J и соавт.* отмечалось резкое увеличение потребности в назначении антихолинергических препаратов для устранения симптомов паркинсонизма у пациентов, принимающих галоперидол, по сравнению с терапией амисульпридом ($p < 0,001$). Более того, при приеме амисульприда в низких дозах (100 мг в сутки) частота назначения препаратов для лечения паркинсониз-

ма близка к таковой в группе плацебо (соответственно 16 и 10%) [52].

Результаты других исследований также выявили существенно более низкие показатели ЭПР у пациентов, получавших амисульприд как через 4 месяца ($p < 0,001$), так и 12 месяцев ($p = 0,0001$), по сравнению с теми, кому назначали галоперидол. Кроме того, общее количество случаев внезапной поздней дискинезии было заметно ниже в группе амисульприда (3,3 против 8,5% для галоперидола, $p = 0,034$) [42, 47].

Другие исследования отмечали одинаковую частоту развития ЭПР у пациентов на фоне применения как амисульприда, так и рисперидона, при этом амисульприд был ассоциирован с меньшей частотой увеличения массы тела ($p < 0,0001$) и редкими случаями нежелательных явлений со стороны сердечно-сосудистой системы [37].

Влияние амисульприда на массу тела / The effect of amisulpride on body weight

Вопрос набора массы тела является важной проблемой при длительном применении антипсихотических препаратов, особенно атипичных. Большинство современных антипсихотиков способны вызывать заметное увеличение веса, что ограничивает их использование в определенных группах пациентов.

Амисульприд, напротив, характеризуется минимальной способностью вызывать прибавку массы тела [17]. Согласно различным источникам, среднее увеличение веса при его приеме составляет всего около 1,4 кг, и это наблюдается лишь у небольшой доли пациентов (7–11%) [49]. Многие исследователи вообще не сообщают о случаях значительной прибавки массы тела при использовании амисульприда [42, 47, 52, 82].

Влияние амисульприда на эндокринные и сексуальные расстройства / The effect of amisulpride on endocrine and sexual disorders

Гиперпролактинемия, вызванная приемом высоких доз амисульприда, упоминается в отдельных источниках, однако большинство исследований не обнаруживают существенных проблем с эндокринной системой у пациентов, принимающих этот препарат [3, 52].

В исследованиях *Carriere P и соавт.*, *Colonna L и соавт.* обнаружено схожее процентное соотношение эндокринных нарушений у пациентов, получавших амисульприд и галоперидол (соответственно 4 и 3% в первом, 5 и 2% во втором исследованиях), что свидетельствует о низкой вероятности развития такого осложнения [42, 47].

Аналогичные результаты получены при сравнении амисульприда с рисперидоном, где частота эндокринных расстройств оказалась почти идентичной (соответственно 4 и 6%) [12, 81].

Влияние амисульприда на сердечно-сосудистую систему / The effect of amisulpride on the cardiovascular system

Вопрос изменения интервала QTc при применении амисульприда остается предметом дискуссий. Некоторые исследования утверждают, что амисульприд не вызывает значимых изменений этого параметра [83], тогда как другие отмечают случаи удлинения интервала QTc, особенно при высоких дозах препарата [84].

Сообщаются редкие случаи синусовой брадикардии и удлинения интервала QTc у молодых пациентов, принимающих амисульприд в дозе 800 мг в сутки [85]. При снижении дозы до 600 мг в сутки нормализация ЭКГ-показателей происходила достаточно быстро. Следует помнить, что чрезмерное удлинение интервала QTc свыше 500 мс возможно при передозировке амисульприда [86].

Другие нежелательные явления и лекарственные взаимодействия амисульприда / Other adverse events and drug interactions of amisulpride

Применение амисульприда сопровождается рядом потенциальных побочных эффектов, которые необходимо учитывать при назначении препарата. Среди наиболее распространенных нежелательных явлений отмечаются бессонница и головная боль, встречающиеся в 5–10% случаев. Реже возникают дневная сонливость и диспепсия, частота которых колеблется от 0,1 до 5%.

Среди прочих нежелательных явлений при применении амисульприда отмечаются бессонница и головная боль, встречающиеся в 5–10% случаев. Реже возникают дневная сонливость и диспепсия, частота которых колеблется от 0,1 до 5% [16, 60, 66].

С осторожностью рекомендуется совместное применение амисульприда с леводопой и лекарственными препаратами, способствующими развитию фибрилляции предсердий, такими как хинидин, дизопирамид, амиодарон, сультоприд, тиоридазин, эритромицин, винкамин и пентамидин. Повышенный риск желудочковых аритмий типа «пируэт» возникает при одновременном назначении амисульприда с препаратами, вызывающими брадикардию, включая бета-адреноблокаторы и блокаторы кальциевых каналов [60].

Высокая эффективность и хорошая переносимость терапии амисульпридом обеспечивает значительную приверженность лечению и высокий уровень их удержания на терапии.

Заключение / Conclusion

Таким образом, амисульприд обладает уникальными свойствами и терапевтическим профилем, селективно блокируя дофаминовые рецепторы 2-го и, в большей степени, 3-го типов (D_2/D_3), причём в префронтальной области — пресинаптические, а в лимбической — постсинаптические [87]. Препарат обладает двойным антидофаминергическим эффектом: продофаминергическое блокирующее действие на пресинаптические ауторецепторы наиболее выражено при использовании доз до 300 мг/сут и сопровождается активацией лобной коры, антидефицитарным (антинегативным), тимоаналептическим, стимулирующим и вегетостабилизирующим клиническими эффектами. В более высоких дозах (до 1200 мг) амисульприд блокирует постсинаптические субпопуляции D_3/D_2 -рецепторов, при этом усиливая дофаминергическую передачу, и оказывает антигаллюцинаторно-антибредовой и антикататонический эффекты [37, 88].

Амисульприд действует избирательно на D_2 -рецепторы дофамина, проявляя свою активность преимущественно в структурах мозга, таких как лимбическая система и гиппокамп, что объясняет его специфическое действие на когнитивные процессы и эмоциональные реакции. Такое распределение связывания с рецепторами обеспечивает мощный антипсихотический эффект и одновременно предотвращает возникновение двигательных нарушений, характерных для классической группы антипсихотиков.

Амисульприд отличается уникальной селективностью в отношении допаминовых рецепторов, не взаимодействуя с серотониновыми ($5-HT_{2A}$), адренергическими (α_1/α_2), гистаминовыми (H_1) и холинергическими (мускариновыми) рецепторами. Эта особенность делает амисульприд идеальным выбором для пациентов, чувствительных к неблагоприятному воздействию на указанные рецепторные системы.

Амисульприд обладает более высокой активностью в отношении дофаминовых рецепторов лимбических структур и гиппокампальной области по сравнению с рецепторами стриатума, что обеспечивает не только антинегативную и антипсихотическую активность препарата, но и определяет практически полное отсутствие экстрапирамидной симпто-

матики даже при назначении его в высоких дозировках [16, 18, 19, 89].

Следует отметить, что амисульприд не имеет сродства к 5-HT_{2A}-серотониновым, альфа-адренергическим, гистаминовым (H₁) и мускариновым рецепторам по сравнению с другими атипичными антипсихотиками [18, 87]. Терапия амисульпридом не

сопровождалась развитием каталептических явлений и выраженным седативным эффектом.

Согласно результатам проведённых исследований продемонстрирована безопасность и хорошая переносимость амисульприда у пациентов с различными формами шизофрении, что делает данный препарат эффективным средством для лечения этих состояний.

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. Хохлов А. Л. — анализ и интерпретация результатов работы, критический пересмотр содержания текста рукописи, участие в редактировании текста рукописи; Рыбачкова Ю. В. — сбор данных литературы, написание текста статьи, работа с источниками литературы, анализ данных.

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» Минздрава России, Ярославль, Российская Федерация

e-mail: al460935@yandex.ru

ORCID ID: 0000-0002-0032-0341

РИНЦ SPIN-код: 9389–8926

Рыбачкова Юлия Владимировна — к. м. н., ассистент кафедры фармакологии и клинической фармакологии ФГБОУ ВО «Ярославский государственный медицинский университет» Минздрава России, Ярославль, Российская Федерация

Автор, ответственный за переписку

e-mail: julia3111@mail.ru

ORCID ID: 0000-0001-8041-8770

РИНЦ SPIN-код: 4212–4932

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. *Khokhlov AL* — analysis and interpretation of the study results, revision of the contents of the paper, participation in the editing of the paper; *Rybachkova JV* — compilation of data, writing of the paper, literature review, data analysis.

Funding

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

Juliya V. Rybachkova — PhD, Cand. Sci. (Med), Assistant of the Department of Pharmacology and Clinical Pharmacology Yaroslavl State Medical University, Yaroslavl, Russian Federation

Corresponding author

e-mail: julia3111@mail.ru

ORCID ID: 0000-0001-8041-8770

RSCI SPIN code: 4212–4932

Список литературы / References

1. Аведисова А. С., Ахапкин Р. В. Купирующая и поддерживающая терапия шизофрении солианом (амисульпридом). *Социальная и клиническая психиатрия*. 2009. №4. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/kupiruyuschaya-i-podderzhivayuschaya-terapiya-shizofrenii-solionom-amisulpridom> (дата обращения: 13.03.2025).
2. Тарасевич Л.А. Опыт применения амисульприда у больных шизофренией в условиях принудительного лечения. *Обзор психиатрии и медицинской психологии*. 2005;4:31-4.
3. Puech A. et al. Amisulpride, an atypical antipsychotic, in the treatment of acute episodes of schizophrenia: a dose-ranging study vs. haloperidol.

- The Amisulpride Study Group. *Acta Psychiatr. Scand.* 1998. Vol. 98, N 1. P. 65–72.
4. Storosum J., Elferink A., Van Zwieten B., et al. Amisulpride: Is there a treatment for negative symptoms in schizophrenia patients? *Schizophr Bull.* 2002;28(2):193–201.
5. Андреев Б.В., Астахова Л.В., Богданов Н.А. с соавт. Солиан: опыт использования в России. 2006; 1.
6. Amore M, Jori M. Faster response on amisulpride 50 mg versus sertraline 50–100 mg in patients with dysthymia or double depression: A randomized, double-blind, parallel group study. *Int Clin Psychopharmacol.* 2001;16(6):317–24.
7. Bogetto F, Barzega G., Bellino S., et al. Drug treatment of dysthymia: A clinical study. *Rivista di Psichiatria.* 1997;32(1):1–5.
8. Ravizza L. Amisulpride in medium-term treatment of dysthymia: A six-month, double-blind safety study versus amitriptyline. *J Psychopharmacol.* 1999;13(3):248–54.
9. Smeraldi E., Haefele E., Crespi G., et al. Amisulpride versus fluoxetine in dysthymia: Preliminary results of a double-blind comparative study. *Eur Psychiatry.* 1996;11(suppl 3): 141–3.
10. Беккер Р.А., Быков Ю.В. Эффективность amisulприда в терапии депрессивных нарушений при шизофрении и других эндогенных психозах. *Психиатрия и психофармакотерапия.* 2016; 18 (3): 19–26.
11. Mortimer A., Martin S., Loo H., et al. A double-blind, randomized comparative trial of amisulpride versus olanzapine for 6 months in the treatment of schizophrenia. *Int Clin Psychopharm.* 2004; 19: 63–9.
12. Naber D., Lambert M., Roesch F., et al. Subjective well-being under antipsychotic treatment and its meaning for compliance and course of disease. *Europ Neuropsychopharmacol.* 2004; 14 (Suppl. 3): 256.
13. Lecrubier Y., Azorin M., Bottai T., et al. Consensus on the Practical Use of Amisulpride, an Atypical Antipsychotic, in the Treatment of Schizophrenia. *Neuropsychobiology.* 2001;44(1):41–6.
14. Tiihonen J., Whalbeck K., Lonnqvist J., et al. Effectiveness of antipsychotic treatments in a nationwide cohort of patients in community care after first hospitalisation due to schizophrenia and schizoaffective disorder: observational follow-up study. *BMJ.* 2006 Jul 29;333(7561):224.
15. Vaiva G, Thomas P, Llorca PM, et al. SPECT imaging, clinical features, and cognition before and after low doses of amisulpride in schizophrenic patients with the deficit syndrome. *Psychiatry Res Neuroimaging* 2002 Aug 20; 115 (1–2): 37–48.
16. Rozenzweig P., Canal M., Patat A., et al. A review of pharmacokinetics, tolerability and pharmacodynamics of amisulpride in healthy volunteers. *Human Psychopharmacology.* 2002;17:1–13.
17. Taylor D.M., McAskill R. Atypical antipsychotics and weight gain a systematic review. *Acta Psychiatr Scand* 2000, 101:416–432.
18. Perrault G. et al. Psychopharmacological profile of amisulpride: an antipsychotic drug with presynaptic D2/D3 dopamine receptor antagonist activity and limbic selectivity. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 1997. Vol. 280. P. 73–82.
19. Schoemaker H. et al. Neurochemical characteristics of amisulpride, an atypical dopamine D2/D3 receptor antagonist with both presynaptic and limbic selectivity. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 1997. Vol. 280. P. 83–97.
20. Fric M, Laux G. Prolactin levels and symptoms of hyperprolactinemia in patients treated with amisulpride, risperidone, olanzapine and quetiapine [in German]. *Psychiatr Praxis* 2003; 30 Suppl. 2: S97–101.
21. Kopecek M, Bares M, Svarc J, et al. Hyperprolactinemia after low dose of amisulpride [abstract no. P01.186]. 24th Congress of the Collegium Internationale Neuro-Psychopharmacologicum; 2004 Jun 20–24; Paris.
22. Ramaekers JG, Louwerens JW, Muntjewerff ND, et al. Psychomotor, cognitive, extrapyramidal, and affective functions of healthy volunteers during treatment with an atypical (amisulpride) and a classic (haloperidol) antipsychotic. *J Clin Psychopharmacol* 1999; 19 (3): 209–21.
23. Peretti CS, Danion JM, Kauffmann-Muller F, et al. Effects of haloperidol and amisulpride on motor and cognitive skill learning in healthy volunteers. *Psychopharmacology (Berl)* 1997; 131: 329–38.
24. Legangneux E, McEwen J, Wesnes KA, et al. The acute effects of amisulpride (50 mg and 200 mg) and haloperidol (2 mg) on cognitive function in healthy elderly volunteers. *J Psychopharmacol (Oxf)* 2000; 14 (2): 164–71.
25. Perault MC, Bergougnan L, Paillat A, et al. Lack of interaction between amisulpride and lorazepam on psychomotor performance and memory in healthy volunteers. *Human Psychopharmacol* 1998; 13 (7): 493–500.
26. Mattila MJ, Patat A, Seppala T, et al. Single oral doses of amisulpride do not enhance the effects of alcohol on the performance and memory of healthy subjects. *Eur J Clin Pharmacol* 1996; 51: 161–6.
27. Patat A, Rosenzweig P, Miget N, et al. Effects of 50mg amisulpride on EEG, psychomotor and cognitive functions in healthy sleep-deprived subjects. *Fundam Clin Pharmacol* 1999; 13: 582–94.
28. Davis J.M., Chen N., Glick ID. A meta-analysis of the efficacy of second-generation antipsychotics. *Arch Gen Psychiatry.* 2003; 60:553–64.
29. Geddes J., Freemantle N., Harrison P., et al. Atypical antipsychotics in the treatment of schizophrenia: systematic overview and meta-regression analysis. *Br Med J.* 2000; 321:1371–6.
30. Leucht S., Abraham D. Efficacy and extrapyramidal side-effect of the new antipsychotics olanzapine, quetiapine, risperidone, amisulpride and sertindole compared to conventional antipsychotics and placebo. A meta-analysis of randomized controlled trials. *Schizophr Res.* 2002; Vol. 35: 51–68.
31. Leucht S., Pitschel-Walz G., Abraham D., et al. Efficacy and extrapyramidal side-effects of the new atypical antipsychotics olanzapine, quetiapine, risperidone, and sertindole compared to conventional antipsychotics and placebo. A meta-analysis of randomized controlled trials. *Schizophr Res.* 1999; 35:51–68.
32. Leucht S., Pitschel-Walz G., Engel R., et al. Amisulpride, an Unusual «Atypical» Antipsychotic: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Am J Psychiatry* 2002;159:180–90.
33. Mota N.E., Lima M.S., Soares B.G. Amisulpride for schizophrenia. *Cochrane Database Syst Rev.* 2002; 2:D001357.
34. Naber D., Arlt J., Lambert M. Амисульприд как эффективное и безопасное средство, применяемое в качестве препарата выбора при длительном лечении больных шизофренией (расширенный реферат). *Психиатрия и психофармакотерапия.* 2004; 5:
35. Nuss Ph., Hummer M., Tessier C. The use of amisulpride in the treatment of acute psychosis *Therapeutics and Clinical Risk Management.* 2007;3(1) 3–11.
36. Chouinard G., Jones B., Remington G. A Canadian multicenter placebo-controlled study of fixed doses of risperidone and amisulpride in treatment of chronic schizophrenic patients. *J. Clin. Psychopharmacol.* 2003; 13: 25–40.
37. Moller H., Boyer P., Fleuret O., Rein W. Improvement of acute exacerbations of schizophrenia with amisulpride: A comparison with haloperidol. *Psychopharmacol.* 1997;132(4):396–401.
38. Ruhrmann S, Bechdolf A, Kühn KU et al. Acute effects of treatment for prodromal symptoms for people putatively in a late initial prodromal state of psychosis. *Br J Psychiatry Suppl* 2007; 51: 88–95.
39. Roesch Ely D, Göhring K, Gruschka P et al. Pergolide as adjuvant therapy to amisulpride in the treatment of negative and depressive symptoms in schizophrenia. *Pharmacopsychiatry* 2006; 39 (3): 115–6.
40. Bech P, Lunde M., Bech-Andersen G., et al. Psychiatric outcome studies (POS): does treatment help the patients? A Popperian approach to research in clinical psychiatry. *Nord J Psychiatry.* 2007;61 Suppl 46:4–34.
41. Burns T., Bale R. Clinical advantages of amisulpride in the treatment of acute schizophrenia. *J Int Med Res.* 2001;29(6):451–66.
42. Carrière P, Bonhomme D., Lemprière T. Amisulpride has a superior benefit/risk profile to haloperidol in schizophrenia: results of a multicentre, double-blind study (the Amisulpride Study Group). *Eur Psychiatry.* 2000; 15:321–9.
43. Wetzel H., Grunder G. Amisulpride versus flupentixol in schizophrenia with predominantly positive symptomatology — a double-blind controlled study comparing a selective D2-like antagonist to a mixed D1/D2-like antagonist. *Psychopharmacology.* 1998;Vol. 137:223–32.
44. Herrera-Estrella M., Apiquian R., Fresan A., et al. The effects of amisulpride on five dimensions of psychopathology patients with schizophrenia: a prospective open-label study. *BMC Psychiatry.* 2005;5:22.
45. Bertolin G.J., Fuente P., Vila Navarro C. Amisulpride in delusional disorders. An observational study. *Arch Psiquiatria.* 2005;68(4):301–08.
46. Абрамов В.А., Денисов Е.М., Ряполова Т.Л. Атипичный антипсихотик Солиан: результаты исследования STAR. *Нейро news.* 2008;2:78–82.
47. Colonna L. et al. Long-term safety and efficacy of amisulpride in subchronic or chronic schizophrenia. The Amisulpride Study Group. *Int. Clin. Psychopharmacol.* 2000. Vol. 15, N 1. P. 13–22.
48. Lecrubier Y., Quintin P, Bouhassira M., et al. The treatment of negative symptoms and deficit states of chronic schizophrenia: Olanzapine com-

- pared to amisulpride and placebo in a 6-month double-blind controlled clinical trial. *Acta Psychiatrica Scand.* 2006;114(5):319-27.
49. Loo H., Poirier-Littre M., Theron M., et al. Amisulpride versus placebo in the medium-term treatment of the negative symptoms of schizophrenia. *Br J Psychiatry.* 1997;170:18-22.
50. Moller H.J. Эффективность амисульприда при лечении шизофрении. Обзор литературы (расширенный реферат). *Психиатрия и психофармакотерапия.* 2004; 3.
51. Paillere-Martinot M. Improvement of some schizophrenic deficit symptoms with low doses of amisulpride. *American Journal Psychiatry.* 1999; Vol. 155:130-3.
52. Speller J., Barnes T., Curson D., et al. One-year, low-dose neuroleptic study of in-patients with chronic schizophrenia characterised by persistent negative symptoms. Amisulpride v. haloperidol. *Br J Psychiatry.* 1997;171:564-8.
53. Olie J-P., Spina E., Murray S., Yang R. Ziprasidone and amisulpride effectively treat negative symptoms of schizophrenia: Results of a 12-week, double-blind study. *Int Clin Psychopharmacol.* 2006;21(3):143-51.
54. Croissant B., Hermann D., Olbrich R. Saving potential of clozapine due to combination with amisulpride. *Psychopharmakotherapie.* 2001;8(3):128-30.
55. Kreinin A., Novitski D., Weizman A. Amisulpride treatment of clozapine-induced hypersalivation in schizophrenia patients: A randomized, double-blind, placebo-controlled cross-over study. *Int Clin Psychopharmacol.* 2006;21(2):99-103.
56. Sockalingam S., Shammi C., Remington G. Clozapine-induced hypersalivation: A review of treatment strategies. *Can J Psychiatry.* 2007;52(6):377-84.
57. Cook B., Hoogenboom G. Combined use of amisulpride and clozapine for patients with treatment-resistant schizophrenia. *Australas Psychiatry.* 2004;12(1):74-6.
58. Kaempf P., Agelink M., Naber D. Augmentation of clozapine with amisulpride: a promising therapeutic approach to refractory schizophrenic symptoms. *Pharmacopsychiatry.* 2005;38: 39-40.
59. Kampf P., Agelink M., Mass R., et al. Amisulpride in addition to clozapine: A retrospective study indicates improved efficacy and good tolerability. *Ger J Psychiatry.* 2003;6(3):64-8.
60. Lerner V., Bergman J., Borokhov A., et al. Augmentation with Amisulpride for schizophrenic patients nonresponsive to antipsychotic monotherapy. *Clin Neuropharmacology.* 2005;28:66-71.
61. Genc Y., Taner E., Candansayar S. Comparison of clozapine-amisulpride and clozapine-quetiapine combinations for patients with schizophrenia who are partially responsive to clozapine: A single-blind randomized study. *Adv Ther.* 2007;24(1):1-13.
62. Leucht S. Amisulpride a selective dopamine antagonist and atypical antipsychotic: results of a meta-analysis of randomized controlled trials. *Int J Neuropsychopharmacology.* 2004;7(Suppl. 1):15-20.
63. Zink M., Henn F., Thome J. Combination of amisulpride and olanzapine in treatment-resistant schizophrenic psychoses. *Eur Psychiatry.* 2004;19(1):56-8.
64. Agarwal SM, Rao NP, Venkatasubramanian G et al. Successful treatment of atypical depression with amisulpride: a case report. *Asian J Psychiatry* 2012; 5 (4): 362.
65. Komossa K, Depping AM, Gaudchau A et al. Second-generation antipsychotics for major depressive disorder and dysthymia. *Cochrane Database Syst Rev* 2010; 12: CD008121
66. Hardoy MC, Carta MG. Strategy to Accelerate or Augment the Antidepressant Response and for An Early Onset of SSRI Activity. Adjunctive Amisulpride to Fluvoxamine in Major Depressive Disorder. *Clin Pract Epidemiol Ment Health* 2010; 6: 1-3.
67. Boyer P., Lecrubier Y. Atypical antipsychotic drugs in dysthymia: Placebo controlled studies of amisulpride versus imipramine, versus amineptine. *Eur Psychiatry.* 1996;11(suppl 3):135-40.
68. Boyer P., Lecrubier Y., Stalla-Bourdillon A., Fleurot O. Amisulpride versus amineptine and placebo for the treatment of dysthymia. *Neuropsychobiol.* 1999;39(1):25-32.
69. Ceskova E. Deniban in the treatment of dysthymia. *Ceska Slove Psychiatry.* 2007;103(2):73-9.
70. Lecrubier Y., Boyer P., Turjanski S., Rein W. Amisulpride versus imipramine and placebo in dysthymia and major depression. *J Affect Disord.* 1997;43(2):95-103.
71. Montgomery S. Dopaminergic deficit and the role of amisulpride in the treatment of mood disorders. *Int Clin Psychopharmacol.* 2002; 17(suppl 4):9-19.
72. Paes De Sousa M. Amisulpride in dysthymia: Results of a naturalistic study in general practice. *Eur Psychiatry.* 1996;11(suppl 3): 145-7.
73. Rocca P., Fonzo V., Ravizza L., et al. A comparison of paroxetine and amisulpride in the treatment of dysthymic disorder. *J Affect Disord.* 2002;70(3):313-7.
74. Smeraldi E. Amisulpride versus fluoxetine in patients with dysthymia or major depression in partial remission. A double-blind, comparative study. *J Affect Disord.* 1998;48(1):47-56.
75. Zanardi R., Smeraldi E. A double-blind, randomised, controlled clinical trial of acetyl-L-carnitine vs. amisulpride in the treatment of dysthymia. *Eur Neuropsychopharmacol.* 2006;16(4):281-7.
76. Peuskens J., Moller H., Puech A. Amisulpride improves depressive symptoms in acute exacerbations of schizophrenia: comparison with haloperidol and risperidone. *Eur Neuropsychopharmacol.* 2002;12(4):305-10.
77. Vanelle J-M, Douki S. A double-blind randomised comparative trial of amisulpride versus olanzapine for 2 months in the treatment of subjects with schizophrenia and comorbid depression. *Eur Psychiatry.* 2006;21(8):523-30.
78. Smeraldi E., Haefele E., Crespi G., et al. Amisulpride versus fluoxetine in dysthymia: Preliminary results of a double-blind comparative study. *Eur Psychiatry.* 1996;11(suppl 3): 141-3.
79. Cassano G., Jori M. Efficacy and safety of amisulpride 50 mg versus paroxetine 20 mg in major depression: A randomized, double-blind, parallel group study. *Int Clin Psychopharmacol.* 2002;17(1): 27-32.
80. Thomas P., Vieta E. Amisulpride plus valproate vs haloperidol plus valproate in the treatment of acute mania of bipolar I patients: a multicenter, open-label, randomized, comparative trial. *Neuropsychiatric disease and treatment.* 2008; 4(3): 675-86.
81. Carta M.G., Zairo F., Mellino G., et al. An open label follow-up study on amisulpride in the add-on treatment of bipolar I patients. *Clinical Practice and Epidemiology in Mental Health* 2006; 2:19
82. Chabannes J.P., Bazin N., Leguay D., et al. Two-year study of relapse prevention by a new education program in schizophrenic patients treated with the same antipsychotic drug. *Eur Psychiatry.* 2008 Jan;23(1):8-13.
83. Agelink M.W., Majewski T., Wurthmann C., et al. Effects of newer atypical antipsychotics on autonomic neurocardiac function: a comparison between amisulpride, olanzapine, sertindole, and clozapine. *J Clin Psychopharmacol.* 2001 Feb;21(1):8-13.
84. Stollberger C., Huber J.O., Finsterer J. Antipsychotic drugs and QT prolongation. *Int Clin Psychopharmacol.* 2005 Sep;20(5):243-51.
85. Pedrosa Gil F., Grohmann R., Rüther E. Asymptomatic bradycardia associated with amisulpride. *Pharmacopsychiatry.* 2001 Nov;34(6):259-61.
86. Ward D.I., Two cases of amisulpride overdose: a cause for prolonged QT syndrome. *Emerg Med Australas.* 2005 Jun;17(3):274-6.
87. Mortimer A.M. Update on the management of symptoms in schizophrenia: focus on amisulpride. *Neuropsychiatric Disease and Treatment.* 2009;5 267-77.
88. McKeage, K., & Plosker, G. L. (2004). Amisulpride. *CNS Drugs*, 18(13), 933-956. doi:10.2165/00023210-200418130-00007
89. Perkins D.O. Predictors of noncompliance in patients with schizophrenia. *J Clin Psychiatry.* 2002; 63:1121-8.



Потенциальный социальный эффект при применении электронных средств нагревания табака: результаты моделирования

Розанов А. В.¹, Попович Л. Д.², Светличная С. В.²

¹ Ассоциация медицинских специалистов по модификации рисков, Москва, Российская Федерация

² Институт экономики здравоохранения НИУ ВШЭ, Москва, Российская Федерация

Аннотация

Актуальность. Антитабачная политика в России позволила сократить долю курильщиков до 30,7%, однако около трети курильщиков не готовы бросить курить. Недооценка сложности полного отказа от курения является серьёзным барьером на пути улучшения здоровья населения. За последние годы накопилось достаточно данных о том, что электронные системы нагревания табака менее вредны для здоровья и являются достаточно эффективным средством отказа от курения.

Целью данного исследования было моделирование потенциальных эффектов перехода всех курильщиков на использование электронных устройств нагревания табака. Эффектом считалось снижение числа смертельных случаев при использовании электронных систем нагревания табака (ЭСНТ) по сравнению со смертностью, связанной с курением.

Методология. При моделировании сравнивался «нулевой» сценарий с «альтернативным». «Нулевой» сценарий — это текущая ситуация с распространённостью курения, «альтернативный» сценарий предполагал, что все курильщики полностью перейдут на ЭСНТ, а снижение вреда для здоровья соответствует уровню снижения биомаркеров потенциального вредного воздействия продуктов сгорания табака на 16–49% для пяти из 8 конечных точек на основе данных имеющихся исследований.

Результаты. Переход мужчин от курения сигарет к ЭСНТ в возрасте 35–59 лет позволит спасти 39 102 жизни (19,1% смертности, связанной с табакокурением) и 1,3 млн DALY-лет или 27,7% потерь, которые сопровождают курение сигарет; у женщин в возрасте 35–59 лет потенциально предотвращается 3815 смертей (4,1%) и экономится 822 тыс. DALY-лет или сокращение потерь на 15,7%. Если учесть снижение токсичности от использования ЭСНТ на 49% и пересчитать его на всю популяцию курильщиков, то переход к ЭСНТ может иметь существенный демографический эффект в плане снижения смертности, прежде всего в трудоспособных возрастах; эпидемиологический прирост показателей ВВП на душу населения может составить в 2022 году 1,5 трлн руб.

Выводы. Продemonстрированное потенциальное снижение вреда для здоровья и существенный демографический эффект в плане снижения смертности при использовании электронных систем нагревания табака могут служить достаточно серьёзными доводами, которые необходимо учитывать при формировании регуляторной базы в отношении таких электронных устройств.

Ключевые слова: табакокурение; экономическая эффективность; эпидемиология; социологические данные; электронные системы нагревания табака

Для цитирования: Розанов А. В., Попович Л. Д., Светличная С. В. Потенциальный социальный эффект при применении электронных средств нагревания табака: результаты моделирования. *Качественная клиническая практика*. 2025;(2):16–26. <https://doi.org/10.37489/2588-0519-2025-2-16-26>. EDN: DDNZDD

Поступила: 01.05.2025. В доработанном виде: 02.06.2025. Принята к печати: 17.06.2025. Опубликовано: 30.06.2025.

Potential social impact of electronic tobacco heating devices: modeling results

Alexander V. Rozanov¹, Larisa D. Popovich², Svetlana V. Svetlichnaya²

¹ Association of Medical Specialists in Risk Modification, Moscow, Russian Federation

² Institute of Health Economics, National Research University Higher School of Economics, Moscow, Russian Federation

Abstract

Relevance. The anti-smoking policy in Russia has reduced the proportion of smokers to 30.7%; however, about a third of smokers are not ready to quit. Underestimating the complexity of completely quitting smoking is a serious barrier to improving

the health of the population. In recent years, sufficient data has accumulated that tobacco heating systems (THS) are less harmful to health and are quite an effective means of quitting smoking.

The objective of this study was to model the potential effects of all smokers switching to the use of THS. The effect was considered as a decrease in the number of fatalities when using alternative nicotine delivery systems ANDS, compared with the mortality associated with smoking.

Methodology. The modeling compared the "zero" scenario with the "alternative" one. The "zero scenario" is the current situation with smoking prevalence, the "alternative scenario" assumed that all smokers completely switch to THS, and the reduction in health harm corresponds to the level of reduction in biomarkers of potential harmful effects of tobacco combustion products by 16–49% for five of the 8 endpoints based on data from available studies.

Results. The transition of men from cigarette smoking to THS at the age of 35–59 years will save 39,102 lives (19.1% of tobacco-associated mortality) and 1.3 million DALY years or 27.7% of the losses that accompany cigarette smoking. In women aged 35–59 years, 3,815 deaths (4.1%) are potentially prevented and 822 thousand DALY years are saved or a reduction in losses by 15.7%. If we take into account the reduction in toxicity from the use of ANDS at 49% and recalculate it for the entire population of smokers, the transition to ANDS can have a significant demographic effect in terms of reducing mortality, primarily in active working ages; the epidemiological gain in per capita GDP metrics could reach 1.5 trillion rubles in 2022.

Conclusions. The demonstrated potential reduction in health harm and the significant demographic effect in terms of mortality reduction when using electronic heated tobacco systems may serve as sufficiently strong arguments that should be taken into account when developing a regulatory framework for such electronic devices.

Keywords: tobacco smoking; economic efficiency; epidemiology; sociological data; electronic tobacco heating systems

For citation: Rozanov AV, Popovich LD, Svetlichnaya SV. Potential social impact of electronic tobacco heating devices: modeling results. *Kachestvennaya klinicheskaya praktika* = *Good Clinical Practice*. 2025;(2):16–26. (In Russ.). <https://doi.org/10.37489/2588-0519-2025-2-16-26>. EDN: DDNZDD

Received: 01.05.2025. **Revision received:** 01.06.2025. **Accepted:** 17.06.2025. **Published:** 30.06.2025.

Введение / Introduction

Последнее десятилетие привело к существенно-му расширению и укреплению инициатив по борьбе против табака, использованию широкого спектра мер вмешательства и политических инструментов для борьбы с табачной эпидемией.

Политика борьбы с курением в России позволила достичь заметных успехов. Как следует из данных Росстата, общее снижение доли курильщиков в период 2018–2023 гг. составило 30,7% от всего населения. При этом поскольку обследования Росстат проводятся не каждый год, более детальные данные о тенденциях потребительского поведения населения можно получить из лонгитюдного обследования домохозяйств НИУ ВШЭ (RLMS) [1]. Это практически единственное в России репрезентативное социально-экономическое обследование домохозяйств, имеющее значительную панельную составляющую из более, чем 12 тысяч постоянных респондентов. Оно позволяет отслеживать повседневную жизнь одних и тех же людей/домохозяйств в течение длительного времени, что открывает возможности не только для статического, но и динамического анализа.

Анализ данных RLMS показывает, что за 10 лет (с 2012 по 2022 гг.) доля курильщиков уменьшилась с 52,6 до 39,2% среди мужчин (–25,5%), с 15,2 до

12,1% среди женщин (–20,4%). Общее по обоим гендерам снижение составило 24,9% (с 30,9 до 23,2%).

Это значительный успех борьбы с курением. Вместе с тем, следует отметить замедление процесса ежегодного снижения доли курильщиков во всех возрастных группах. Среди лиц в возрасте 15–19 лет снижение доли курильщиков происходило до 2023 года. В 2023 году среди этой возрастной группы отмечен рост доли курильщиков на 54% по сравнению с предыдущим годом.

Более того, частота курения среди тех, кто не смог избавиться от этой пагубной привычки, очень велика: в 2024 году ежедневно курили 85–87 процентов респондентов, что больше, чем в предыдущие периоды, причём в первую очередь среди молодых россиян. Интенсивность курения зависит от пола и возраста. По данным Росстата, полученным в обследовании 2023 года, большинство женщин выкуривает от 5 до 10 сигарет в день, большинство мужчин курит от пачки и выше в день.

Среди мужчин распространённость курения превышает 40% для лиц в трудоспособном возрасте, снижаясь с 65 лет. Среди женщин наибольший уровень курения отмечен в возрасте с 35 до 50 лет.

Средний стаж курения в 2022 году в женской когорте составил 24,1 лет, в мужской — 25,9 лет. Две трети курильщиков имеют стаж более 20 лет.

Как утверждают эксперты, избыточный риск смерти от болезней, вызванных курением, обратим [2, 3]. Отказ от курения позволяет увеличить продолжительность жизни, которая у курящих сигареты на 10–12 лет меньше, чем у некурящих [4]. Отказ от курения даже на короткий период (менее 3 лет) связан со значительным снижением избыточного риска смертности, достигающем 95% у женщин и 90% у мужчин в возрасте до 40 лет. Снижение риска возможно и в других возрастных группах курильщиков: среди женщин и мужчин в возрасте от 40 до 49 лет (81 и 61% соответственно) и от 50 до 59 лет (63 и 54% соответственно).

Вред курения табака давно очевиден, и последние обзорные исследования лишней раз подтверждают его негативное влияние не только на самих курильщиков, но и на окружающих. Причём это влияние отражается как в клинических, так и в экономических метриках. Отказ от курения важен для улучшения показателей заболеваемости и роста продолжительности жизни населения.

Население, как правило, осведомлено о вреде курения и имеет представление об альтернативных средствах доставки никотина, что доказывают неоднократно проводимые в последние годы опросы ВЦИОМ [5].

Однако, как следует из данных опросов, в России около трети курильщиков не готовы расстаться с этой пагубной привычкой. Остальные курящие респонденты говорят, что хотели бы бросить курить. Причём их доля достаточно стабильно составляет практически две трети опрошенных на протяжении последнего десятилетия. Однако многие из курильщиков отмечают невозможность самостоятельного отказа от курения и нуждаются в дополнительных ассистивных мерах.

Очевидно, что недооценка сложности полного отказа от курения без медикаментозного или психологического вмешательства является серьёзным барьером на пути к оздоровлению населения. При этом за последние годы накопилось достаточно данных о том, что электронные сигареты, включающие никотин или без него, являются достаточно эффективным средством для как минимум полугодового прекращения курения. Об этом говорится в одном из последних Кокрейновских обзоров [6], где делается вывод о существовании «высокой степени уверенности в том, что содержащие никотин электронные устройства увеличивают показатели отказа от курения по сравнению с никотинзаместительной терапией», что в абсолютном выражении означает дополнительно четырёх бросивших курить на 100 человек.

Даже не зная о таких результатах, многие курильщики интуитивно начинали использовать альтернативные средства доставки никотина для снижения уровня курения. Ещё в 2019 году, в ответ на вопрос ВЦИОМ «Почему Вы начали использовать электронные сигареты / вейпы / устройства для нагревания табака?», значительное число респондентов отметило, что основная причина — в меньшем вреде для здоровья курильщика [5]. При этом значительное число отвечающих (25%) заявило, что устройства для нагревания табака могут помочь бросить курить.

Подобные интуитивные суждения вполне могут быть подкреплены эпидемиологическим моделированием.

В настоящее время уже разработано и апробировано много различных моделей оценки последствий перехода от курения сигарет к использованию электронных систем нагревания табака (ЭСНТ). Так, например, в обзоре *Lee PN et al.* [7] было описано 13 моделей. Они различаются по форматам и типам курения табака и рассматриваемым вероятностям перехода. При моделировании сравниваются риски смертности, иногда потерянные годы жизни и расходы на поддержание здоровья между сценариями. Обычно модели используют статистику реальной популяции с известными показателями распространённости курения в «нулевом сценарии», а затем используют вероятности перехода для модификации форматов курения в «альтернативном сценарии». Степень воздействия на здоровье населения зависит от частоты курения и использования различных никотинсодержащих продуктов, а также от степени воздействия вредных компонентов на пользователей.

Методика / Methodology

Целью настоящего исследования было моделирование потенциальных эффектов перехода всех курильщиков на использование электронных систем нагревания табака (максимальное предположение). В качестве эффекта рассматривалось снижение числа смертельных исходов при использовании ЭСНТ, в сравнении со смертностью, связанной с табакокурением (редукция вреда).

В качестве базовых параметров редукции вреда при переходе на ЭСНТ были приняты показатели позитивного системного воздействия, полученные в многоцентровом амбулаторном исследовании в течение 26 недель [8]. Авторы показали снижение на 16–49% биомаркеров потенциально вредного воздействия продуктов горения табака по пяти из 8 конечных точек. Переход на устройства для нагревания

табака в сравнении с курением сигарет достоверно приводил к повышению уровня липопротеинов высокой плотности, снижению количества лейкоцитов, улучшению функции внешнего дыхания, снижению уровня карбоксигемоглобина и снижению воздействия канцерогенов. Отмечались также некоторые благоприятные изменения в активации тромбоцитов, эндотелиальной дисфункции и окислительном стрессе.

Выбор базового исследования был обусловлен крайней немногочисленностью научных работ, направленных не только на токсикологический анализ аэрозоля, но и на оценку системного воздействия на организм. При этом можно говорить о консервативном характере полученных результатов, поскольку учитывались далеко не все возможные позитивные эффекты.

Моделирование предполагало сравнение «нулевого» сценария с «альтернативным» сценарием. Под «нулевым сценарием» понималась текущая ситуация с распространённостью курения табака, при этом сравнивались две когорты: курильщики, как пользователи табачного продукта, и не курильщики — то есть те, кто никогда не курил и (или) не курит в настоящее время.

«Нулевой сценарий» основывался на информации о распространённости курения среди различных половозрастных групп по состоянию на 2022 год. Показатели риска смертности от всех причин, связанных с курением сигарет (RR) получены из американского исследования CPS — I [9]. Оценка смертности, ассоциированной с курением табака, была произведена по статистике смертности от всех причин, за исключением внешних, по итогам 2022 года, полученной из базы данных Российской экономической школы [10].

«Альтернативный сценарий» модели был представлен в гипотетическом варианте, когда предполагалось, что все потребители табака полностью переходят на ЭСНТ, отказываясь от курения сигарет, а снижение вреда для здоровья при этом соответствовало уровню снижения биомаркеров потенци-

ального вредного воздействия, продемонстрированного в работе *Lüdicke F et al.* [8]. Далее оценивалось, насколько такой переход мог бы снизить смертельные исходы, связанные с курением сигарет.

Модифицированные риски при использовании ЭСНТ оценены с учётом двух базовых параметров редукации вреда в двух вариантах, представленных в работе этих авторов [8]: когда риски смерти у пользователей ЭСНТ меньше рисков для курильщиков табака на 16% (вариант А) и на 49% (вариант Б).

В моделях были использованы 5 возрастных групп курильщиков (от 35 до 59 лет, в 5 — летней разбивке). Как следует из данных социологических исследований, они чаще всего готовы применять новые способы доставки никотина. Одновременно эти возрастные группы составляют основу населения трудоспособного возраста. Расчёты произведены отдельно для мужчин и женщин.

Предполагаемые риски для пользователей ЭСНТ по сравнению с курильщиками, использующими только сигареты, рассчитывается по формуле (1).

$$\text{Риск для ЭСНТ} = 1 + F \times (PR - 1) \quad (1), \quad \text{где}$$

F — фактор, учитывающий риск от исключительного использования ЭСНТ по сравнению с риском исключительно от курения табака;

RR — риск смертности от курения табака относительно тех, кто совсем не курит (не курильщиков).

Для Варианта А значение F фактора составит 0,84, для Варианта Б — 0,51.

Результаты / Results

Российский мониторинг экономического положения и здоровья населения НИУ — ВШЭ (RLMS — HSE) показывает следующее распределение ответов на вопрос: «Курите ли Вы в настоящее время?» Данные представлены в процентах ответов респондентов в таблице 1.

Таблица 1

Половозрастная распространённость курения в соответствии с данными опроса RLMS-HSE

Table 1

Age and gender prevalence of smoking according to the RLMS-HSE survey data

Возраст	2016 г.		2019 г.		2022 г.	
	Мужчины	Женщины	Мужчины	Женщины	Мужчины	Женщины
15–19	11,63	4,10	12,54	4,20	11,22	2,91
20–24	33,55	12,54	29,03	10,87	27,90	10,87
25–29	50,00	20,55	42,23	13,46	33,06	13,30

Возраст	2016 г.		2019 г.		2022 г.	
	Мужчины	Женщины	Мужчины	Женщины	Мужчины	Женщины
30–34	53,38	23,85	48,62	22,52	48,03	18,45
35–39	58,29	24,49	53,81	21,08	45,37	19,70
40–44	56,22	19,21	54,41	22,08	52,69	23,09
45–49	57,44	22,20	52,51	20,39	53,09	23,23
50–54	52,17	14,13	49,33	17,08	47,97	18,72
55–59	51,30	11,09	45,24	13,59	44,94	12,83
60–64	50,99	10,63	44,30	7,58	42,25	8,98
65–69	38,58	6,16	40,23	8,13	36,93	5,24
70–74	28,13	4,32	25,89	4,51	25,91	4,63
75–79	15,43	0,88	16,00	3,07	10,80	3,20
80–84	14,29	1,44	8,5	0,31	3,4	1,39
85+	4,08	0,00	8,6	0	7,7	0,00
Итого	44,32	12,84	41,4	12,40	39,2%	12,1%

Источник: расчёты авторов на основе данных [1].

Source: the authors' calculations based on the data [1].

Данные по числу смертельных случаев от всех причин, кроме внешних, в половозрастном разрезе представлены в таблице 2.

Пересчёт доли смертей, ассоциированных с курением, даёт следующие показатели числа смертей (табл. 3).

Таблица 2

Количество смертей от всех причин за вычетом умерших от внешних причин в РФ по полу и возрасту в 2022 году

Table 2

The number of deaths from all causes, minus those who died from external causes in the Russian Federation by gender and age in 2022

Возраст	Мужчины	Женщины	Оба пола
35–39	21 040	9 734	30 775
40–44	30 684	13 733	44 417
45–49	38 925	17 408	56 333
50–54	4 6667	20 747	67 413
55–59	67 743	31 803	99 546
60–64	111 167	56 957	168 124
65–69	125 394	79 880	205 274
70–74	123 731	105 550	229 281
75–79	63 985	79 048	143 033
80–84	93 180	189 456	282 636
85+	83 110	280 147	363 256
Суммарно в возрасте 35–85+	805 626	884 463	1 690 089

Источник: расчёты авторов на основе данных [10].

Source: the authors' calculations based on the data [10].

Таблица 3

Доля смертей, ассоциированных с курением, по половозрастным группам в 2022 г. Модель «нулевого» варианта

Table 3

The proportion of smoking-related deaths by sex and age groups in 2022. The "zero" option model

Возраст	Мужчины	Женщины
35–39	61%	23%
40–44	71%	29%
45–49	75%	32%
50–54	69%	26%
55–59	65%	20%
60–64	60%	13%
65–69	52%	7%
70–74	38%	6%
75–79	15%	4%
80–84	5%	2%
85+	9,10%	0%
Среднее в возрасте 35–85+	42,20%	5,60%

Источник: расчёты авторов на основе данных [9].

Source: the authors' calculations based on the data [9].

Учёт сценарных вариантов снижения вреда при использовании ЭСНТ в приложении к доле смертей, ассоциированных с курением, для разных половозрастных групп позволяет получить следующие коэффициенты общего снижения вреда при пользовании ЭСНТ (см. табл. 4).

Дальнейшие расчёты показывают, что в случае, когда позитивный эффект перехода на ЭСНТ составляет 16% (Вариант А, минимальный), доля смертности, ассоциированной с курением, уменьшается у мужчин на величину от 7,4% (в возрастной группе 35–39 лет) до 10% (в возрастной группе 45–49 лет). У женщин при Варианте А влияние перехода на

ЭСНТ на смертность меньше: возможное снижение составляет от 2,8 до 6,4% (рис. 1).

Таким образом, согласно расчётам, переход на ЭСНТ в большей степени оказывает позитивное влияние на показатели смертности в возрастной группе 45–49 лет у мужчин и 55–59 лет у женщин.

Далее проводился расчёт числа потенциальных смертей в условной когорте из 1000 человек в каждой возрастной группе, с учётом распространённости курения, риска смертности от курения и коэффициента снижения вреда при использовании ЭСНТ. Результаты расчёта в таких условных когортах представлены в таблице 5.

Таблица 4

Коэффициенты пониженного относительно курения сигарет вклада
в смертность при использовании электронных систем нагревания табака

Table 4

Coefficients of a reduced contribution to mortality relative to cigarette smoking
when using electronic tobacco heating systems

Мужчины					
Возраст	35–39	40–44	45–49	50–54	55–59
Снижение вреда на 16%	0,926	0,912	0,9	0,905	0,911
Снижение вреда на 49%	0,772	0,732	0,694	0,708	0,728
Женщины					
Возраст	35–39	40–44	45–49	50–54	55–59
Снижение вреда на 16%	0,972	0,955	0,945	0,945	0,936
Снижение вреда на 49%	0,915	0,863	0,83	0,83	0,805

Источник: расчёты авторов на основе данных [8, 9].

Source: the authors' calculations based on the data [8, 9].

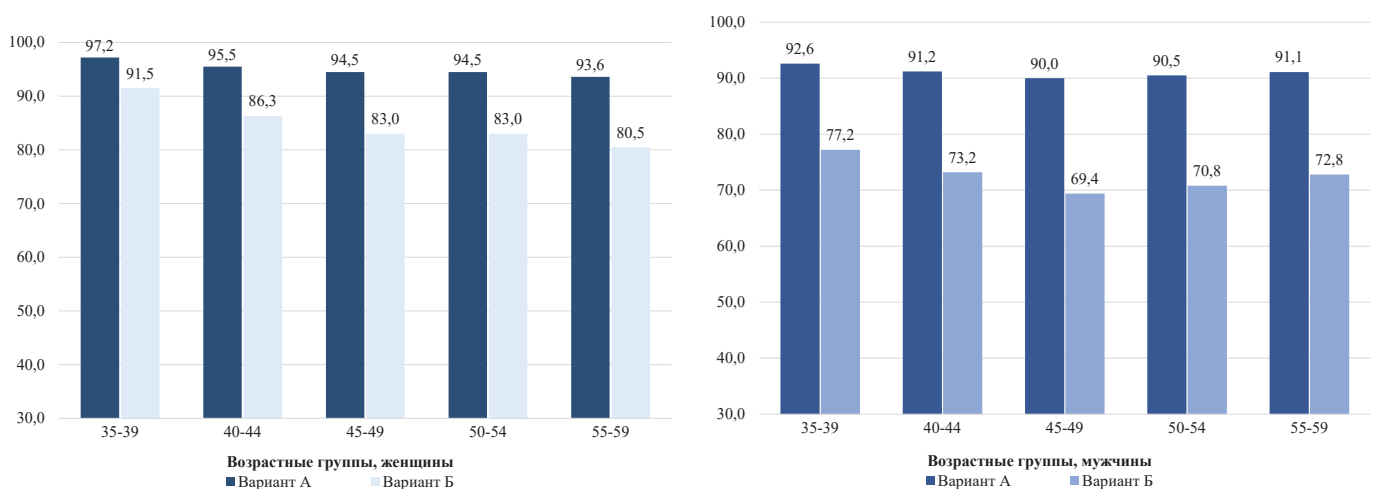


Рис. 1. Изменение риска смерти от всех причин при переходе от курения табака на электронные системы нагревания табака по двум вариантам снижения вреда. Риск смерти при табакокурении принят за 100%

Fig. 1. Changes in the risk of death from all causes during the transition from tobacco smoking to electronic tobacco heating systems according to two harm reduction options. The risk of death from smoking is assumed to be 100%

Таблица 5

Количество смертей, ассоциированных с курением и при использовании электронных систем нагревания табака, на 1000 смертей от всех причин, кроме внешних, в каждой возрастной группе

Table 5

The number of deaths associated with smoking and the use of electronic tobacco heating systems per 1,000 deaths from all causes except external causes in each age group

Мужчины					
Возраст	35–39	40–44	45–49	50–54	55–59
При курении сигарет	608	711	751	695	647
ЭСНТ, снижение вреда на 16%	563	649	676	629	590
ЭСНТ, снижение вреда на 49%	470	520	521	492	471
Женщины					
Возраст	35–39	40–44	45–49	50–54	55–59
При курении сигарет	229	294	316	261	196
ЭСНТ, снижение вреда на 16%	223	281	299	246	184
ЭСНТ, снижение вреда на 49%	209	254	263	216	158

Источник: расчёты авторов на основе данных [1, 8–10].

Source: the authors' calculations based on the data [1, 8–10].

Как можно видеть, использование ЭСНТ всеми курильщиками приводит к потенциальному сниже-

нию случаев смерти в сравнении с ситуацией сохранения курения сигарет на прежнем уровне.

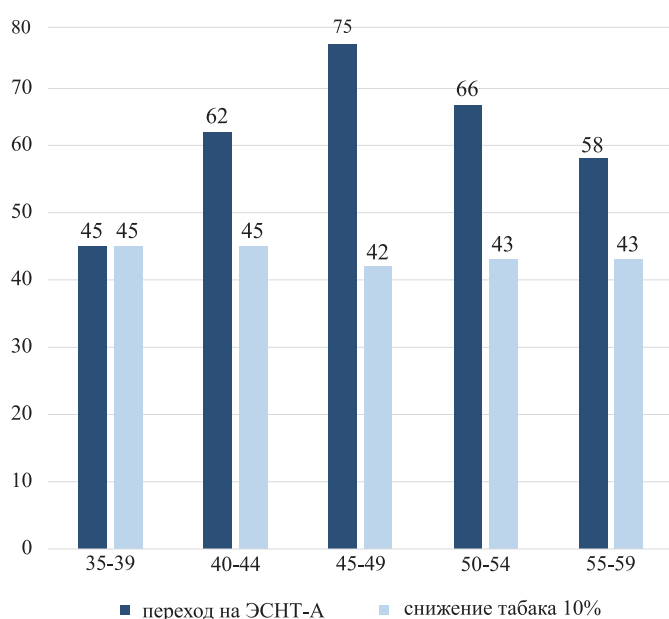


Рис. 2. Потенциально предотвращённые смерти мужчин, ассоциированные с курением сигарет при сокращении распространённости курения на 10%, а также при переходе всех курильщиков на электронные системы нагревания табака (уровень редукции вреда 16%, расчёт на 1000 смертей от всех причин в каждой возрастной группе)

Fig. 2. Potentially prevented deaths of men associated with smoking cigarettes with a 10% reduction in the prevalence of smoking, as well as with the transition of all smokers to electronic tobacco heating systems (harm reduction rate of 16%, calculated per 1,000 deaths from all causes in each age group)

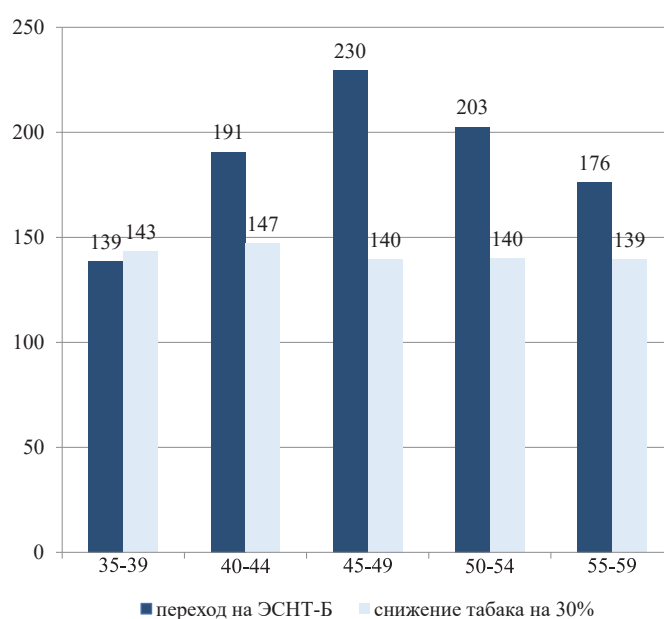


Рис. 3. Потенциально предотвращённые смерти мужчин, ассоциированные с курением сигарет при снижении распространённости курения табака на 30%, а также при переходе всех курильщиков на электронные системы нагревания табака (уровень редукции вреда 49%, расчёт на 1000 смертей от всех причин в каждой возрастной группе)

Fig. 3. Potentially prevented deaths of men associated with cigarette smoking with a 30% reduction in the prevalence of tobacco smoking, as well as with the transition of all smokers to electronic tobacco heating systems (harm reduction rate of 49%, calculated per 1,000 deaths from all causes in each age group)

Для более чёткой демонстрации позитивного эффекта от применения ЭСНТ было проведено сравнение полученных показателей редукции вреда с ситуацией, когда предполагалось снижение распространённости курения сигарет на 10%, 20% и 30% у мужчин разных возрастных групп. Снижение рассчитывалось относительно уровня распространённости курения в 2022 году по данным лонгитюдного исследования НИУ ВШЭ [1]. Полученное в этих случаях сокращение числа смертей сопоставлялось с величинами уменьшения смертности при переходе на ЭСНТ.

При минимальном варианте снижения вреда при использовании ЭСНТ (16%) эпидемиологические выгоды почти во всех возрастных группах будут больше, чем при уменьшении популяции курильщиков сигарет на 10% (см. рис. 2).

Более заметными будут различия при моделировании эффекта в Варианте Б, когда в расчёт принимается потенциальное снижение вреда на 49% при использовании ЭСНТ. В этом случае эпидемиологические выгоды от переключения на ЭСНТ могут быть больше, чем при снижении распространённости курения сигарет на 30% (см. рис. 3).

Если пересчитать позитивный эффект потенциального предотвращения случаев смерти на всю популяцию курящих, то переход на ЭСНТ в варианте редукции вреда 49% может иметь существенный демографический эффект в первую очередь в активных трудоспособных возрастах. В Таблице 6 представлены данные о числе потенциально сохранённых жизней среди мужчин и женщин этих возрастных групп.

Таблица 6

Общее число смертей в каждой возрастной группе без учёта внешних причин и потенциально сохранённые жизни при переходе на электронные системы нагревания табака (вариант снижения вреда 49%)

Table 6

The total number of deaths in each age group, excluding external causes and potentially saved lives when switching to electronic tobacco heating systems (49% harm reduction option)

Мужчины					
Возраст	35–39	40–44	45–49	50–54	55–59
Общее количество смертей от всех причин, кроме внешних, 2022 год	21 040	30 684	38 925	46 667	67 743
Потенциально сохранённые жизни при переходе на ЭСНТ	2 918	5 854	8 935	9 456	11 940
Женщины					
Возраст	35–39	40–44	45–49	50–54	55–59
Общее количество смертей, 2022 год	9 734	13 733	17 408	20 747	31 803
Потенциально сохранённые жизни при переходе на ЭСНТ	189	556	935	918	1 217

Источник: расчёты авторов на основе данных [1, 8–10].

Source: the authors' calculations based on the data [1, 8–10].

Анализ чувствительности модели проводился с целью оценки минимальной доли перешедших на использование ЭСНТ курильщиков сигарет, при которой уже можно ожидать снижения вреда. Расчёты показали, что для этого не требуется полный переход курильщиков сигарет на использование ЭСНТ. Среди мужчин разного возраста эта доля должна быть не менее 48%, среди женщин — не менее 49%.

Для Варианта Б — при уровне снижении вреда на 49% — переход мужчин в возрасте 35–59 лет на применение исключительно ЭСНТ позволит сохранить 39 102 жизни (19,1% от фактических, связанных с курением) и 1,3 млн лет DALY или 27,7% от потерь, которые сопровождают курение сигарет. Аналогичные показатели, рассчитанные для когорты курящих

женщин в возрасте 35–59 лет, показывают потенциальное предотвращение 3 815 смертей (4,1%) и сохранение 822 тыс. лет DALY или снижение потерь на 15,7%.

Обсуждение / Discussion

Современные данные об альтернативных средствах доставки никотина, включая информацию об их прямом влиянии на здоровье и косвенных эффектах (например, влиянии на курение), представлены в нескольких крупных обзорах [11–15].

Однако при этом большинство учёных используют в своих исследованиях суррогатные показатели влияния на здоровье. Это объяснимо. В отличие от сигаретного дыма, эпидемиологические данные

и, в более общем плане, долгосрочный реальный потенциал снижения риска воздействия устройств нагревания табака на здоровье отсутствуют. Однако время, необходимое для получения эпидемиологических данных для доказательной оценки относительных рисков для здоровья нового продукта слишком велико в сравнении с нынешними темпами разработки альтернативных средств доставки никотина. Такие исследования могут занять даже десятилетия, например, при рассмотрении таких конечных точек, как онкологические заболевания. Поэтому использование суррогатных показателей — это просто вынужденная мера для большинства исследователей в условиях отсутствия клинических и эпидемиологических данных. Конечно, эти оценки могут считаться недостаточными для надёжного вывода о сниженном риске, поскольку они опираются только на данные токсикологического анализа. Однако они действительно предоставляют важную информацию для понимания потенциала снижения вреда по сравнению с продолжающимся курением сигарет.

Так, выбрав в качестве конечных точек риски ингаляционных единиц (IUR), которые относятся к повышенному риску рака, группа исследователей [16] проанализировала состав аэрозоля от устройств для нагревания табака, электронных сигарет и обычных сигарет на предмет их потенциальной канцерогенности. В результате авторы заявляют, что выявлено статистически значимое изменение ($p < 0,05$) среднего риска рака в течение жизни для устройств нагревания табака по сравнению с курением сигарет. Этот риск был ниже почти на один порядок. Другими словами, это означает, что у 1 из 36 курильщиков и 1 из 943 потребителей средств нагревания табака, соответственно, разовьётся рак, если это заболевание будет связано только из-за воздействия тех 13 приоритетных химических веществ, влияние которых изучалось в работе.

Кроме того, устройства для нагревания табака показали значительное снижение предполагаемых рисков не только онкологических, но и других неонкологических заболеваний по сравнению с прогнозируемыми соответствующими рисками, вызванными сигаретами, что подчёркивается значительным снижением среднего индекса риска рака в течение жизни (примерно в 25 раз для устройств нагревания табака).

В обзоре 25 статей (независимых и спонсируемых табачной промышленностью), проведённом чешскими авторами [17], проводился анализ данных об изменении биомаркеров воздействия, а также сердечно-сосудистых и респираторных биомаркеров.

В результате в большинстве рассмотренных работ были продемонстрированы различия между курильщиками и людьми, употребляющими устройства для нагревания табака. Наблюдались улучшения клинически значимых маркеров риска, особенно холестерина, белков острой фазы воспаления (sICAM-1), 8-эпи-PGF2 α , 11-DTX-B2, липопротеинов высокой плотности и функции внешнего дыхания, по сравнению с заядлыми курильщиками. Авторы считают, что обзор позволяет предположить, что устройства для нагревания табака могут быть продуктами с меньшим риском развития хронических заболеваний, в том числе респираторных и сердечно-сосудистых заболеваний, а также рака по сравнению с традиционным курением.

Подобные результаты позволяют предположить, что гипотезы, принятые в настоящем исследовании для моделирования, вполне приемлемы и позволяют судить о потенциальном позитивном влиянии перехода на ЭСНТ для предотвращения преждевременных смертей значительного числа россиян, причём в активных трудоспособных возрастах.

При этом необходимо учесть, что многие из них уже самостоятельно перешли на альтернативные сигаретам средства доставки никотина. Так, опрос Фонда общественного мнения, проведённый в феврале 2024 года, уже показал [18], что общая доля тех, кто курит не сигареты, а использует другие виды табачной или никотинсодержащей продукции, составляет 15% от целевой курящей аудитории, или 5% от всего населения. Это уже очень существенный рост, при этом данные опроса отличаются от данных обследования Росстат в большую сторону.

Аналогичные данные приводятся в исследовании аналитической службы FinExpertiza [19], показывающем, что за год, с 2022 по 2023, произошёл рост доли потребителей электронных сигарет¹ в общей численности курильщиков, с 16,7 до 17,5%, что равнозначно росту доли потребителей этих гаджетов среди всего населения с 3,6 до 3,7%.

При этом, на вопрос о потенциальных действиях курящих в случае ограничения доступа к альтернативным устройствам доставки никотина, более по-

¹ В исследовании аналитической службы FinExpertiza [19] эксперты к электронным сигаретам относят все виды электронных средств доставки никотина (ЭСДН) — одноразовые, перезаряжаемые, модульные паровые системы (вейпы), а также электронные системы нагревания табака (ЭСНТ).

ловины респондентов ответили, что они по-прежнему будут использовать эти устройства. Однако часть из отвечавших решила, что перейдут на использование обычных сигарет. И только 13% из опрошенных ответили, что бросят курить.

Это подтверждает предположение о том, что чрезмерные запретительные меры в отношении электронных устройств не повлияют на мотивацию

прекращения курения, а напротив, могут иметь негативный эффект.

Как потребительские настроения, так и продемонстрированное потенциальное снижение вреда для здоровья могут служить достаточно серьезными доводами, которые необходимо учитывать при формировании регуляторной базы в отношении электронных устройств.

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

Розанов Александр Владимирович — директор Ассоциации медицинских специалистов по модификации рисков, Москва, Российская Федерация

Автор, ответственный за переписку

e-mail: alexrozanovmd@gmail.com

ORCID ID: 0000-0002-5313-2715

РИНЦ SPIN-код: 8135-5480

Попович Лариса Дмитриевна — к. б. н., директор Института экономики здравоохранения ФГАОУ ВО «Национальный исследовательский университет «Высшая школа экономики», Москва, Российская Федерация

e-mail: ldpopovich@hse.ru

ORCID ID: 0000-0002-4566-8704

РИНЦ SPIN-код: 6960-5528

Светличная Светлана Валентиновна — эксперт Института экономики здравоохранения ФГАОУ ВО «Национальный исследовательский университет «Высшая школа экономики», Москва, Российская Федерация

e-mail: Svetlichnayasv@gmail.com

ORCID ID: 0000-0002-3977-819X

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.

Funding

The work was carried out without sponsorship.

ABOUT THE AUTHORS

Alexander V. Rozanov — director of the Association of Medical Specialists in Risk Modification, Moscow, Russian Federation

Corresponding author

e-mail: alexrozanovmd@gmail.com

ORCID ID: 0000-0002-5313-2715

RSCI SPIN-code: 8135-5480

Larisa D. Popovich — Cand. Sci. (Biol.), Director of the Institute of Health Economics, National Research University Higher School of Economics, Moscow, Russian Federation

e-mail: ldpopovich@hse.ru

ORCID ID: 0000-0002-4566-8704

RSCI SPIN-code: 6960-5528

Svetlana V. Svetlichnaya — expert of the Institute of Health Economics of the National Research University Higher School of Economics, Moscow, Russian Federation

e-mail: Svetlichnayasv@gmail.com

ORCID ID: 0000-0002-3977-819X

Список литературы / References

1. «Российский мониторинг экономического положения и здоровья населения НИУ-ВШЭ (RLMS-HSE)», проводимый Национальным исследовательским университетом «Высшая школа экономики» и ООО «Демоскоп» при участии Центра народонаселения Университета Северной Каролины в Чапел Хилле и Института социологии

Федерального научно-исследовательского социологического центра РАН. [Электронный ресурс]. [«Rossijskij monitoring ekonomicheskogo polozheniya i zdorov'ya naseleniya NIU-VShE (RLMS-HSE)», provodimyj Nacional'nym issledovatel'skim universitetom «Vysshaya shkola ekonomiki» i ООО «Demoskop» pri uchastii Centra narodonaseleniya

- Universiteta Severnoj Karoliny v Chapel Hille i Instituta sociologii Federal'nogo nauchno-issledovatel'skogo sociologicheskogo centra RAN (In Russ.)). Сайты обследования RLMS-HSE: <https://rlms-hse.cpc.unc.edu> и <http://www.hse.ru/rlms>» (дата обращения 02.06.2025).
2. Dobson Amato KA, Hyland A, Reed R, et al. Tobacco Cessation May Improve Lung Cancer Patient Survival. *J Thorac Oncol*. 2015 Jul;10(7):1014-9. doi: 10.1097/JTO.0000000000000578.
 3. Petrucci CM, Hyland A. Understanding the Financial Consequences of Smoking During Cancer Treatment in the Era of Value-Based Medicine. *JAMA Netw Open*. 2019 Apr 5;2(4):e191713. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2019.1713.
 4. Cho ER, Brill IK, Gram IT, et al. Smoking Cessation and Short- and Longer-Term Mortality. *NEJM Evid*. 2024 Mar;3(3):EVIDoa2300272. doi: 10.1056/EVIDoa2300272.
 5. ВЦИОМ. — [Электронный ресурс]. Опросы об отношении к курению за 2019, 2022, 2023. URL: <https://wciom.ru/> (дата обращения 02.06.2025).
 6. Lindson N, Butler AR, McRobbie H, et al. Electronic cigarettes for smoking cessation. *Cochrane Database Syst Rev*. 2024 Jan 8;1(1):CD010216. doi: 10.1002/14651858.CD010216.pub8.
 7. Lee PN, Abrams D, Bachand A, et al. Estimating the Population Health Impact of Recently Introduced Modified Risk Tobacco Products: A Comparison of Different Approaches. *Nicotine Tob Res*. 2021 Feb 16;23(3):426-437. doi: 10.1093/ntr/ntaa102.
 8. Lüdicke F, Ansari SM, Lama N, et al. Effects of Switching to a Heat-Not-Burn Tobacco Product on Biologically Relevant Biomarkers to Assess a Candidate Modified Risk Tobacco Product: A Randomized Trial. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2019 Nov;28(11):1934-1943. doi: 10.1158/1055-9965.EPI-18-0915.
 9. Burns DM, Shanks TG, Won Choi, et al. The American Cancer Society Cancer Prevention Study I: 12-Year Followup of 1 Million Men and Women. *Smoking and Tobacco Control Monograph*. 1997;(8):113-149.
 10. Российская экономическая школа: [сайт]. — Москва, 2024. [Электронный ресурс]. [New Economic School. Moscow, 2024 [Internet]. (In Russ.)]. URL: <https://www.nes.ru/demogr-fermort-data?lang=ru> (дата обращения 02.06.2025).
 11. Scientific Committee on Health, Environmental and Emerging Risks (SCHEER). Opinion on electronic cigarettes. 16 Apr 2021. URL: https://health.ec.europa.eu/system/files/2022-08/scheer_o_017.pdf (дата обращения 02.06.2025).
 12. Committee on the Review of the Health Effects of Electronic Nicotine Delivery Systems (National Academies of Sciences, Engineering, and Medicine). Public health consequences of e-cigarettes. Washington (DC): National Academies Press. 2018. URL: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK507171/pdf/Bookshelf_NBK507171.pdf (дата обращения 02.06.2025).
 13. Byrne S, Brindal E, Williams G, et al. E-cigarettes, smoking and health: a literature review update. 22 June 2018. URL: <https://www.newsagencyblog.com.au/wp-content/uploads/2018/08/E-cigarettes-Consolidated-Final-Report240618-pdf.pdf>. (дата обращения 02.06.2025).
 14. McCarthy A, Lee C, O'Brien D, Long J. Harms and benefits of e-cigarettes and heat-not-burn tobacco products: a literature map. Health Research Board, Dublin. June 2020. URL: https://www.hrb.ie/wp-content/uploads/2024/06/Harms_and_benefits_of_e-cigarettes_and_heat-not-burn_tobacco_products_Literature_map.pdf. (дата обращения 02.06.2025).
 15. Banks E, Yazidjoglou A, Brown S, et al. Electronic cigarettes and health outcomes: umbrella and systematic review of the global evidence. *Med J Aust*. 2023 Apr 3;218(6):267-275. doi: 10.5694/mja.251890.
 16. Rodrigo G, Jaccard G, Tabin Djoko D, et al. Cancer potencies and margin of exposure used for comparative risk assessment of heated tobacco products and electronic cigarettes aerosols with cigarette smoke. *Arch Toxicol*. 2021 Jan;95(1):283-298. doi: 10.1007/s00204-020-02924-x.
 17. Znyk M, Jurewicz J, Kaleta D. Exposure to Heated Tobacco Products and Adverse Health Effects, a Systematic Review. *Int J Environ Res Public Health*. 2021 Jun 21;18(12):6651. doi: 10.3390/ijerph18126651.
 18. ФОМ. [Электронный ресурс]. 2024. URL: <https://fom.ru/Bezopasnost-i-pravo/14985>. (дата обращения 02.06.2025).
 19. FinExpertiza. [Электронный ресурс]. 2024. URL: <https://finexpertiza.ru/press-service/researches/2024/ros-kur-vyb-elektron>. (дата обращения 02.06.2025).



Цифровое решение для оптимизации периоперационной антибиотикопрофилактики

Кошечкин К. А.¹, Леонтьева О. А.², Леонтьев С. С.^{2,3}, Уридин А. М.¹

¹ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова»,
Москва, Российская Федерация

²ФГБОУ ВО «Тульский государственный университет», Тула, Российская Федерация

³ГУЗ «Тульская городская клиническая больница скорой медицинской помощи им. Д. Я. Ваныкина», Тула,
Российская Федерация

Аннотация

Актуальность. Периоперационная антибиотикопрофилактика (ПАП) является важной составной частью стратегических программ здравоохранения, направленных на снижение антибиотикорезистентности. Применение современной методики ПАП также позволяет уменьшить затраты на профилактику и лечение хирургической инфекции. Однако реальная клиническая практика ПАП и в настоящее время нередко отличается от научно обоснованной, имеет место неоптимальное, избыточное назначение антибактериальных средств. Внедрение ПАП с использованием системы поддержки принятия врачебных решений (СППВР) может увеличить приверженность врачей к следованию современной медицинской технологии.

Цель. Разработать и внедрить протокол ПАП многопрофильного стационара скорой медицинской помощи. Разработать и внедрить мобильное приложение, чат-бот для выбора решения о режиме периоперационной антибиотикопрофилактики.

Методы. Клинико-экономический — оценка «стоимости болезни» в стационаре скорой помощи отделений хирургического профиля. Литературный — обзор нормативных документов как основы протокола ПАП. Метод программирования на языке Python, разработка цифрового приложения. Разработка с учётом ГОСТ Р 71671–2024 «Системы поддержки принятия врачебных решений с применением искусственного интеллекта». Административный — издание приказа и распоряжений по лечебному учреждению по процедуре внедрения протокола, мониторинг следования протоколу.

Результаты. Разработан локальный протокол ПАП учреждения. Составлены на основе протокола ПАП типовые решения по выбору метода ПАП. Разработаны приложения (чат-боты Телеграм), облегчающие такой выбор для врача, принимающего решение о режиме ПАП. Установлено, что продолжает нарастать приверженность к исполнению протокола ПАП. Это может быть обусловлено отсутствием учащения случаев инфицирования операционной раны, несмотря на кратное снижение применения антимикробных средств. Выявлены также наглядность и удобство применения алгоритмов выбора режимов ПАП с применением цифровой технологии.

Выводы. Внедрение локального протокола эффективно осуществляется с применением цифровых технологий, системы поддержки принятия врачебных решений с применением искусственного интеллекта. Внедрение данного протокола ПАП позволило добиться существенного снижения затрат при сохранении эффективности антимикробной профилактики.

Ключевые слова: периоперационная антибиотикопрофилактика; чат-бот Телеграм; клинико-экономический анализ; системы поддержки принятия врачебных решений с применением искусственного интеллекта; ГОСТ Р 71671–2024

Для цитирования: Кошечкин К. А., Леонтьева О. А., Леонтьев С. С., Уридин А. М. Цифровое решение для оптимизации периоперационной антибиотикопрофилактики. *Качественная клиническая практика*. 2025;(2):27–33. <https://doi.org/10.37489/2588-0519-2025-2-27-33>. EDN: JYFMYV

Поступила: 14.04.2025. В доработанном виде: 16.05.2025. Принята к печати: 17.06.2025. Опубликовано: 30.06.2025

A digital solution for optimizing antimicrobial prophylaxis in surgery

Konstantin A. Koshechkin¹, Olga A. Leontyeva², Sergey S. Leontyev^{2,3}, Uridin AM¹

¹I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russian Federation

²Tula State University, Tula, Russian Federation

³Tula city Clinical Hospital of emergency medical care named after DYa Vanykin, Tula, Russian Federation

Abstract

Relevance. Antimicrobial prophylaxis in surgery (APS) is an important component of strategic healthcare programs aimed at reducing antibiotic resistance. The use of modern APS techniques also reduces the cost of prevention and treatment of surgical infection. However, the actual clinical practice of APS at the present time often differs from the scientifically based one, there is a suboptimal, excessive prescription of antibacterial agents. The introduction of APS using a Medical Decision Support System (DSS) can increase doctors' commitment to following modern medical technology.

Objective. To develop and implement a APS protocol for a multidisciplinary emergency hospital. To develop and implement a mobile application, a chatbot for choosing a decision on the mode of perioperative antibiotic prophylaxis.

Methods. Clinical and economic assessment of the "cost of illness" in the emergency department of surgical departments. Literary — an overview of regulatory documents as the basis of the APS protocol. Python programming method, digital application development. Development taking into account State industry standard R 71671-2024 "Medical decision support systems using artificial intelligence". Administrative — issuing orders and orders for the medical institution on the procedure for implementing the protocol, monitoring compliance with the protocol.

Results. A local APS protocol has been developed. Based on the APS protocol, standard solutions for choosing the APS method have been compiled. Applications (Telegram chatbots) have been developed to facilitate this choice for the doctor who decides on the APS regime. It has been established that the commitment to the implementation of the PAP protocol continues to grow. This may be due to the absence of an increase in cases of infection of the surgical wound, despite a multiple decrease in the use of antimicrobial agents. The visibility and convenience of using APS mode selection algorithms using digital technology are also revealed.

Conclusions. The implementation of the local protocol is effectively carried out using digital technologies, a system for supporting medical decision-making using artificial intelligence. The implementation of this APS protocol has made it possible to achieve significant cost reductions while maintaining the effectiveness of antimicrobial prophylaxis.

Keywords: antimicrobial prophylaxis in surgery; Telegram chatbot; clinical and economic analysis; medical decision support systems using artificial intelligence; State industry standard R 71671-2024

For citation: Koshechkin KA, Leontyeva OA, Leontyev SS, Uridin AM. A digital solution for optimizing antimicrobial prophylaxis in surgery. *Kachestvennaya klinicheskaya praktika = Good Clinical Practice*. 2025;(2):27–33. (In Russ.). <https://doi.org/10.37489/2588-0519-2025-2-27-33>. EDN: JYFMYV

Received: 14.04.2025. **Revision received:** 16.05.2025. **Accepted:** 17.06.2025. **Published:** 30.06.2025.

Введение / Introduction

Периоперационная антибиотикопрофилактика (ПАП) является важной составной частью стратегических программ здравоохранения, направленных на снижение антибиотикорезистентности [1, 2, 7, 8].

Ключевыми аспектами ПАП являются оптимизация дозировки и выбора антибиотиков в зависимости от типа операции, местной эпидемиологической ситуации и особенностей пациента [8, 9, 12].

Весьма существенным аспектом данной медицинской технологии является возможность значительного снижения затрат на фармакопрофилактику при сохранении безопасности, эффективном предотвращении инфекции хирургического вмешательства.

Эти вопросы научно решены и обоснованы для повсеместного применения к началу двадцатого века. Однако реальная клиническая практика ПАП и в настоящее время нередко отличается от научно обоснованной, зачастую отмечается избыточное назначение антибактериальных средств или выбор неоптимальных лекарственных препаратов [1, 5, 8]. Поэтому внедрение современной ПАП в реальную практику по-прежнему остаётся актуальной зада-

чей. Такое внедрение при использовании системы поддержки принятия врачебных решений (СППВР) может увеличить приверженность врачей к следованию современным медицинским технологиям [11].

В данной статье излагается процесс разработки и результаты внедрения современной процедуры ПАП в виде клинического протокола для отделений хирургического профиля многопрофильной больницы скорой помощи. Важным практическим аспектом трудности внедрения протокола ПАП являлась невозможность в связи со скорой помощью спецификой работы учреждения осуществлять предварительный контроль перед назначением лекарственного препарата.

Цель / Objective

Разработать и внедрить протокол периоперационной антибиотикопрофилактики.

Методы и материалы / Methods and materials

Работа проведена на базе стационарных отделений ГУЗ «Тюльская городская больница скорой ме-

дицинской помощи им. Д. Я. Ваныкина» в течение 2021–2022 гг. Данное учреждение является в многопрофильным лечебным учреждением 3-го уровня. Диагностика и лечение пациентов осуществлялись в соответствии с клиническими рекомендациями Минздрава РФ.

На первом этапе исследования была проанализирована реальная клиническая практика ПАП. Проведён ретроспективный сплошной анализ 2 224 медицинских карт пациентов отделений хирургического профиля (травматологического, хирургического, нейрохирургического, гинекологического, урологического, оториноларингологического).

Была подсчитана «стоимость болезни» — затраты на лекарственные препараты (ЛП), использованные для проведения ПАП. Учитывались только затраты на ЛП, без учёта стоимости работы персонала, стоимости добавленного пребывания в стационаре в случае продления ПАП и других расходов. В хирургических отделениях определена длительность ПАП при катаральном аппендиците, холецистэктомии, грыжесечении. В травматологических отделениях определена длительность ПАП при плановых операциях и операциях первичной хирургической обработки ран.

На втором этапе исследования разработан локальный протокол ПАП и разработано приложение чат-бот в мессенджере Telegram.

Составление локального протокола ПАП.

В качестве источников для составления локального протокола ПАП учреждения приняты «Программа СКАТ (Стратегия Контроля Антимикробной Терапии) при оказании стационарной медицинской помощи» и методические рекомендации Департамента здравоохранения г. Москвы о внедрении этой программы в государственных учреждениях здравоохранения. Предложенные процедуры локального протокола согласовывались с заведующими профильных отделений.

Разработка приложений, облегчающих выбор врачу, принимающему решение о режиме ПАП.

В качестве основного решения выбрано создание чат-бота в мессенджере Telegram. Python, как высокоуровневый язык программирования, предоставляет широкие возможности для создания функциональных и эффективных чат-ботов [10]. Разработка велась с учётом положений ГОСТ Р 71671–2024 [13].

Также на основе протокола ПАП написаны и изготовлены типографским способом, размещены в рабочем пространстве отделений плакаты с типовыми решениями выбора режимов ПАП.

На третьем этапе исследования проводилось внедрение и мониторинг следования протоколу. Осу-

ществлялось также персонализированное информационно-административное сопровождение.

Результаты / Results

На первом этапе исследования было выявлено систематическое превышение длительности введения антимикробных лекарственных препаратов (ЛП) с целью ПАП. Длительность ПАП превысила рекомендуемый клиническими рекомендациями курс назначения ЛП в среднем на 4,4 [3,9; 5,1] суток.

Ввиду полученных данных о кратном превышении длительности назначения ЛП для ПАП, её явной избыточности по сравнению с научно обоснованной, точный подсчёт затрат на фармакотерапию не проводился.

Также отмечено рутинное применение средств «меньшей предпочтительности» для ПАП — т.е. использование цефалоспоринов 3-го поколения цефтриаксона вместо предпочтительного для ПАП цефалоспоринов 1-го поколения — цефазолина.

В травматологических отделениях ПАП проводилась преимущественно при операциях остеосинтеза и первичной хирургической обработке ран. Реальная клиническая практика ПАП имела значительно большую продолжительность по сравнению с научно обоснованной, а именно практически не использовались внутривенный путь введения ЛП и однократное введение антибиотика. Во всех случаях ПАП в травматологических отделениях применялось многодневное (от 5 до 8 суток) введение ЛП.

Внедрение протокола ПАП / Implementation of the APS Protocol

Введение в действие и последующий контроль исполнения локального протокола ПАП сопровождалось приказом главного врача учреждения. Процесс контроля был не выборочным, велся мониторинг всех случаев ПАП. Регулярно информировались исполнители — врачи и заведующие отделениями на ежемесячных рабочих совещаниях.

Результаты внедрения протокола ПАП представлены ниже (рис. 1, рис. 2, рис. 3).

Была проведена ежемесячная оценка динамики приверженности следования врачей протоколу ПАП (рис. 1).

Рисунок демонстрирует, что первоначальное фактическое игнорирование протокола ПАП за полугодие сменилось последовательным нарастанием его выполнения и, к концу изученного периода, к практически полному следованию протоколу ПАП.

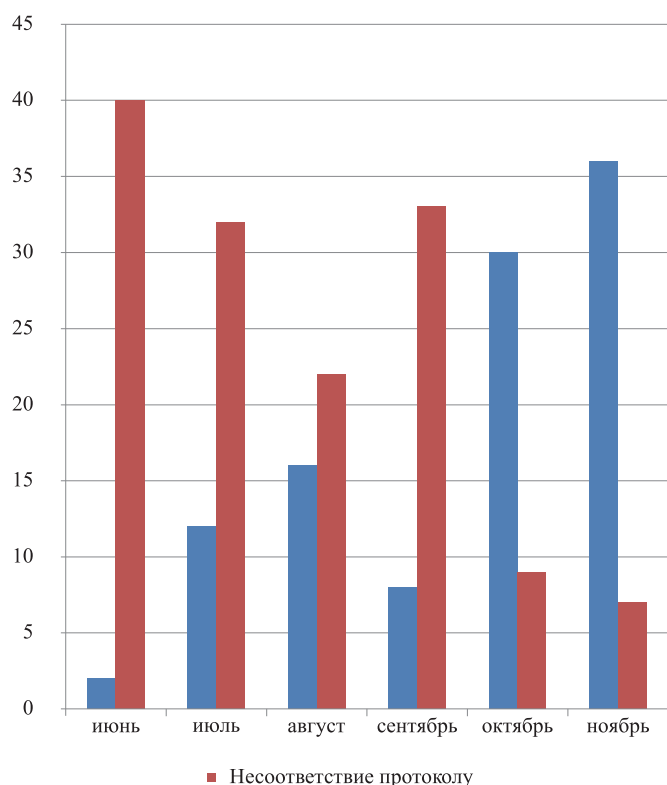


Рис. 1. Количество случаев проведения ПАП в травматологических отделениях
Fig. 1. The number of APS cases in trauma departments

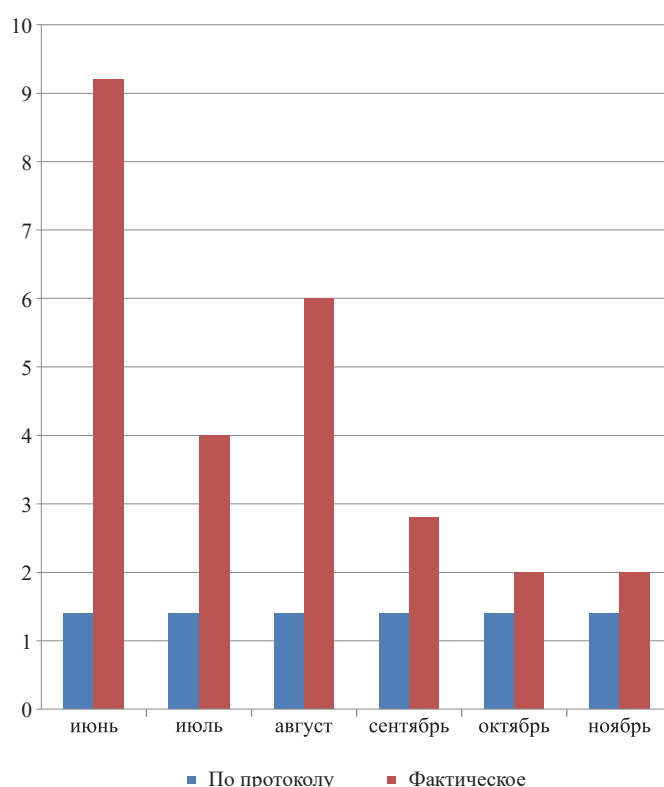


Рис. 2. Расход антибактериального препарата для одного случая ПАП
Fig. 2. Consumption of an antibacterial drug for one case of APS

Проводилась ежемесячная оценка динамики расхода антибактериального препарата для одного случая ПАП (рис. 2).

Анализ месячного расхода антибактериального препарата для одного случая ПАП показал, что произошло кратное уменьшение количества применённого антибактериального средства. Расход уменьшился с 8–10 граммов ЛП (цефтриаксона или цефазолина) до 1 или 2 граммов ЛП (цефазолина) на один случай (рис. 2).

Был проведён анализ доли врачей, выполняющих протокол ПАП (рис. 3).

На рисунке можно видеть, что за полугодие большая часть врачей отделений хирургического профиля стала соблюдать требования протокола ПАП. Случаи невыполнения протокольной процедуры обсуждаются на рабочих совещаниях в отделениях больницы (рис. 3).

Обсуждение / Discussion

Полученные положительные результаты проведённого исследования могут быть обусловлены рядом факторов, из которых, на наш взгляд, можно выделить важнейшие:

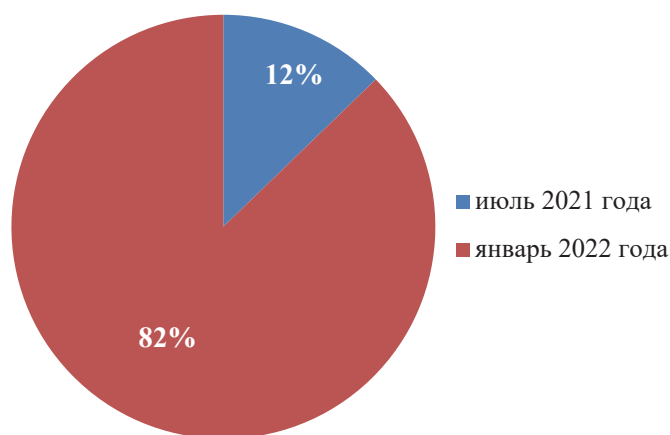


Рис. 3. Нарастание доли общего состава врачей хирургического профиля, соблюдающих внедрённую процедуру ПАП

Fig. 3. The increase in the share of the total number of surgical doctors who follow the implemented APS procedure

- Отсутствие случаев инфицирования операционной раны, несмотря на кратное снижение применения антимикробных средств. Данное положение имеет важное психологическое значение, позволяющее не скомпрометировать новую, ограничительную для применения ЛП составляющую

протокола. Известно, что рутинное назначение избыточной фармакопрофилактики, во многом, если не в основном, обусловлено именно желанием врача «гарантированно» избежать послеоперационного гнойного осложнения. При этом возможные нежелательные эффекты избыточного назначения антимикробных ЛП игнорируются. Эти нежелательные эффекты нередко оказываются вне поля зрения врача, оказывающего медицинскую помощь в стационаре. Здесь можно выделить конкретные причины этого:

- Одна из них — врач стационара не является организатором здравоохранения и его непосредственно не затрагивает повышение затрат на ЛП.
- Вторая причина обусловлена тем, что врачом делается постоянный выбор между вероятностью инфицирования послеоперационной раны сейчас у конкретного больного и отдалённой вероятностью повышения антибиотикорезистентности в популяции. Выбор зачастую делается в пользу индивидуального избыточного назначения антимикробного ЛП.
- Весьма существенным обстоятельством является то, что возможные нежелательные эффекты избыточного назначения ЛП у конкретного, индивидуального больного обычно носят отсроченный характер. Поэтому, например, лечение дисбактериоза или псевдомембранозного колита может переноситься на амбулаторный этап медицинской помощи, прямо не связанный с непосредственным оперативным лечением в стационаре.

Трудно отрицать также, что для успешного освоения вновь вводимой медицинской технологии значительного документального объёма важное значение имеет её наглядность, доступность. Фактор наглядности и удобства выбора алгоритмов ПАП достигнут за счёт структурирования и формализации протокола с созданием типовых алгоритмов. Цифровые технологии в виде чат-бота позволяют значительно ускорить и упростить процесс выбора алгоритма для конкретного больного.

Внедрение процедуры ПАП с использованием интеллектуальной программы, чат-бота, по наше-

му мнению, добавило ряд преимуществ, связанных с доступностью и наглядностью.

Во-первых, мобильное приложение или чат-бот доступны для пользователей в любое время суток, что позволяет получать необходимую информацию без ограничений по времени.

Во-вторых, с их помощью предоставляется информация и инструкции наглядно, что делает процесс выбора решения более простым и понятным для пользователей.

В-третьих, возраст врачей в отделениях хирургического профиля в данном учреждении преимущественно менее 50 лет. Имеются данные, что врачи данной возрастной группы охотнее пользуются цифровыми технологиями, чем врачи более старшего возраста, что также может обусловить большую применимость цифрового решения по сравнению с традиционным на бумажном носителе [11].

Внедрение в данном учреждении протокола ПАП также проводилось с административным сопровождением, подразумевавшим последовательный контроль исполнения и ответственность. Использовались административное поощрение и материальное стимулирование либо, напротив, уменьшение стимулирующих выплат в случае игнорирования вводимой технологии.

Выводы / Conclusions

Выявлено, что процедура ПАП в данном учреждении не соответствовала современным научно обоснованным данным.

Разработан локальный протокол ПАП, внедрение которого проведено с применением цифровых технологий, что позволило обеспечить наглядность и доступность новой медицинской технологии.

Установлено, что следование протокольной процедуре в данном лечебном учреждении обеспечило значительное снижение затрат на ЛП, применяемые для ПАП.

Определено, что применение новой технологии позволило сохранить должную эффективность антимикробной профилактики в отделениях хирургического профиля больницы скорой медицинской помощи.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ADDITIONAL INFORMATION

Conflict of interests

The authors declare that there is no conflict of interest.

Участие авторов

Кошечкин К. А. — научное руководство исследованием; Леонтьева О. А. — анализ реальной практики антибиотикопрофилактики (АП), подсчёт затрат на АП в данном лечебном учреждении, составление прогностических моделей затрат на периоперационную антибиотикопрофилактику (ПАП), литературный обзор современных методов ПАП, участие в составлении протокола ПАП, написание текста статьи; Леонтьев С. С. — анализ реальной практики АП в исследуемом учреждении, участие в составлении протокола ПАП, проведение процедуры внедрения протокола ПАП в данном учреждении: подготовка приказа по учреждению, мониторинг следования протоколу ПАП, взаимодействие с администрацией учреждения, консультирование врачей по протоколу ПАП, проведение совещаний с врачебными коллективами по процедуре ПАП; Уридин А. М. — написание программы на языке Python (создание чат-бота Telegram) для выбора решения ПАП, процесс государственной регистрации программы.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Кошечкин Константин Александрович — д. фарм. н., профессор кафедры информационных и интернет-технологий, Институт цифровой медицины ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Российская Федерация
e-mail: koshechkin_k_a@staff.sechenov.ru
ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-7309-2215>
РИНЦ SPIN-код: 1709-1219

Леонтьева Ольга Александровна — ассистент кафедры внутренних болезней, Тульский государственный университет, Тула, Российская Федерация
e-mail: olgaleontyeva@ya.ru
ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0003-2113-2467>

Леонтьев Сергей Семенович — доцент кафедры внутренних болезней, Тульский государственный университет, Тула, Российская Федерация; клинический фармаколог ГУЗ «ТГКБСМП им. Д. Я. Ваныкина», Тула, Российская Федерация
Автор, ответственный за переписку
e-mail: leontes@ya.ru
ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0007-1361-8415>
РИНЦ SPIN-код: 7957-7079

Уридин Александр Муратбекович — студент кафедры информационных и интернет-технологий, ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Российская Федерация
e-mail: amuridin@yandex.ru
ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0002-4691-5874>

Authors' participation

Koshechkin KA — scientific supervision of the study; *Leontyeva OA* — analysis of the real practice of antibiotic prophylaxis (AP), calculation of the costs of AP in this medical institution, compilation of predictive models of perioperative antibiotic prophylaxis (PAP) costs, literature review of modern methods of PAP, participation in drafting the PAP protocol, writing the text of the article; *Leontyev SS* — analysis of the real practice of AP in the studied institution, participation in drafting the PAP protocol, carrying out the procedure for implementing the PAP protocol in this institution: preparing an order for the institution, monitoring compliance with the PAP protocol, interacting with the administration of the institution, consulting physicians on the PAP protocol, holding meetings with medical teams on the PAP procedure; *Uridin AM* — writing a program in Python (creation of a Telegram chatbot) to select a PAP solution, the process of state registration of the program.

ABOUT THE AUTHORS

Konstantin A. Koshechkin — Dr. Sci (Pharm.), Professor of the Department of Information and Internet Technologies, Institute of Digital Medicine I. M. Sechenov First Moscow State Medical University of MOH of Russia (Sechenovskiy University), Moscow, Russian Federation
e-mail: koshechkin_k_a@staff.sechenov.ru
ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-7309-2215>
RSCI SPIN-code: 1709-1219

Olga A. Leontyeva — Assistant of the Department of Internal Diseases, Tula State University, Tula, Russian Federation; Tula, Russian Federation
e-mail: olgaleontyeva@ya.ru
ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0003-2113-2467>

Sergey S. Leontyev — Associate Professor of the Department of Internal Medicine, Tula State University, Tula, Russian Federation; clinical pharmacologist, Tula city Clinical Hospital of emergency medical care named after DYa Vanykin, Tula, Russian Federation
Corresponding author
e-mail: leontes@ya.ru
ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0007-1361-8415>
RSCI SPIN-code: 7957-7079

Alexander M. Uridin — student of the Department of Information and Internet Technologies, Institute of Digital Medicine I. M. Sechenov First Moscow State Medical University of MOH of Russia (Sechenovskiy University), Moscow, Russian Federation
e-mail: amuridin@yandex.ru
ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0002-4691-5874>

Список литературы / References

1. Программа СКАТ (Стратегия Контроля Антимикробной Терапии) при оказании стационарной медицинской помощи: Российские клинические рекомендации / Под ред. С.В. Яковлева, Н.И. Брико, С.В. Сидоренко, Д.Н. Проценко. — М.: Издательство «Перо», 2018 — 156 с. [The AMS strategy program (Antimicrobial Stewardship Strategy) in the provision of inpatient medical care: Russian clinical guidelines / Ed. by SV Yakovlev, NI Briko, SV Sidorenko, DN Protsenko. Moscow: Pero Publishing House, 2018. (In Russ.)].
2. Стратегия предупреждения распространения антимикробной резистентности в Российской Федерации на период до 2030 года Распоряжение Правительства РФ от 25.09.2017 № 2045-п. [Strategy for preventing the spread of antimicrobial resistance in the Russian Federation for the period up to 2030 Decree of the Government of the Russian Federation dated 25.09.2017 No. 2045-p. (In Russ.)].
3. Гомон Ю.М. Комплексная клинико-экономическая оценка применения антимикробных препаратов на стационарном этапе оказания медицинской помощи. Дис... д. м. н. — Санкт-Петербург; 2020. [Gomon YuM. Comprehensive clinical and economic assessment of the use of antimicrobials at the inpatient stage of medical care. [dissertation] St. Petersburg; 2020. (In Russ.)]. Доступно по: https://vmeda.mil.ru/upload/site56/document_file/r43eGLVSJ1.pdf?ysclid=mbkbp5mhw3y540991490. Ссылка активна на 16.05.2025.
4. Кошечкин К.А., Свистунов А.А., Лебедев Г.С., Фартушный Э.Н. Практика применения систем на основе искусственного интеллекта в сфере обращения лекарственных средств. *Вестник Росздравнадзора*. 2022;(3):27-33. [Koshechkin KA, Svistunov AA, Lebedev GS, Fartushny EN. Practice of using systems based on artificial intelligence in the field of circulation of medicines. *Vestnik Roszdravnadzora*. 2022;(3):27-33. (In Russ.)]. EDN: VDFACA.
5. Кошечкин К.А. Регулирование искусственного интеллекта в медицине. *Пациентоориентированная медицина и фармация*. 2023;1(1):32-40. [Koshechkin KA. Regulation of artificial intelligence in medicine. *Patient-Oriented Medicine and Pharmacy*. 2023;1(1):32-40. (In Russ.)]. doi: 10.37489/2949-1924-0005.
6. Кошечкин К.А., Яворский А.Н. Новые возможности применения искусственного интеллекта в фармакологии. *Экспериментальная и клиническая фармакология*. 2023;86(11S):85. [Koshechkin KA, Yavorskiy AN. New possibilities of artificial intelligence application in pharmacology. *Experimental and Clinical Pharmacology*. 2023;86(11S):85. (In Russ.)]. doi: 10.30906/ekf-2023-86s-85. EDN: MDLEKJ.
7. Vo C, Geoffrion AV, Mohamed ZA, et al. Impact of individualized feedback letters on adherence to surgical antibiotic prophylaxis guidelines: an interrupted time series study (FEEDBACK-ASAP). *Am J Infect Control*. 2023 Apr;51(4):440-445. doi: 10.1016/j.ajic.2022.06.015.
8. Внедрение программы стратегии контроля антимикробной терапии (скат) в хирургических отделениях медицинских организаций государственной системы здравоохранения города Москвы при оказании стационарной медицинской помощи : Методические рекомендации / Под ред. А.В. Шабунина, М.В. Журавлевой. Том 38. — Москва : Государственное бюджетное учреждение города Москвы "Научно-исследовательский институт организации здравоохранения и медицинского менеджмента Департамента здравоохранения города Москвы", 2020. — 54 с. [Implementation of the antimicrobial therapy (AMS strategy) control strategy program in surgical departments of medical organizations of the state healthcare system of the city of Moscow in the provision of inpatient medical care : Methodological recommendations / Ed. by AV Shabunin, MV Zhuravleva. Volume 38. — Moscow : State Budgetary Institution of the city of Moscow "Scientific Research Institute of Healthcare Organization and Medical Management of the Department of Healthcare of the City of Moscow", 2020. (In Russ.)]. EDN: FOJVHK.
9. Berrios-Torres SI, Umscheid CA, Bratzler DW, et al; Healthcare Infection Control Practices Advisory Committee. Centers for Disease Control and Prevention Guideline for the Prevention of Surgical Site Infection, 2017. *JAMA Surg*. 2017 Aug 1;152(8):784-791. doi: 10.1001/jamasurg.2017.0904.
10. Мэтиз Эрик. Изучаем Python. Программирование игр, визуализация данных, веб-приложения. — СПб.: Питер, 2017. — 496 с.: ил. — (Серия «Библиотека программиста»). [Matthes Eric. Python Crash Course. A Hands-On, Project-Based Introduction to Programming. St. Petersburg: Peter, 2017. (In Russ.)]. ISBN 978-5-496-02305-4.
11. Калинина А.М., Куликова М.С., Гомова Т.А., и др. К вопросу о востребованности и применении телемедицинской модели «врач — пациент» для профилактики и контроля хронических заболеваний: взгляд врача первичного здравоохранения. *Профилактическая медицина*. 2021;24(6):28-36. [Kalinina AM, Kulikova MS, Gomova TA, et al. On the topic of demand and usage of the telemedicine model «doctor-patient» for the prevention and control of chronic diseases: the view of a primary health care doctor. *Russian Journal of Preventive Medicine*. 2021;24(6):28-36. (In Russ.)]. doi: 10.17116/profmed20212406128.
12. Яровой С.К., Восканян Ш.Л., Тутельян А.В., Гладкова Л.С. Антибактериальная профилактика при развитии инфекций в области хирургического вмешательства: взгляд эпидемиолога. *Эпидемиология и инфекционные болезни. Актуальные вопросы*. 2020;10(1). [Yarovoy SK, Voskanyan ShL, Tutelyan AV, Gladkova LS. Antibacterial prophylaxis of surgical site infections: an epidemiologist's view. *Epidemiology and Infectious Diseases. Current Items*. 2020;10(1). (In Russ.)]. doi: 10.18565/epidem.2020.10.1.21-9.
13. ГОСТ Р 71671-2024. Национальный стандарт Российской Федерации. Системы поддержки принятия врачебных решений с применением искусственного интеллекта. Основные положения (утв. и введен в действие Приказом Росстандарта от 07.10.2024 N 1384-ср). [ГОСТ Р 71671-2024. The national standard of the Russian Federation. Medical decision support systems using artificial intelligence. Basic provisions (approved and put into effect by Rosstandart Order No. 1384-cr dated 07.10.2024). (In Russ.)].



Анализ влияния на бюджет использования препарата мосунетузумаб при рецидивирующей или рефрактерной фолликулярной лимфоме

Крысанов И. С.^{1,2,3}, Макарова Е. В.³, Крысанова В. С.¹, Ермакова Ю. В.^{1,2,4},
Куркин Д. В.³, Колосов Ю. А.³

¹ ФГБОУ ВО «Российский биотехнологический университет (РОСБИОТЕХ)», Москва, Российская Федерация

² ООО «Институт клиничко-экономической экспертизы и фармакоэкономики», Мытищи, Российская Федерация

³ ФГБОУ ВО «Российский университет медицины», Москва, Российская Федерация

⁴ ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова»
(Сеченовский Университет), Москва, Российская Федерация

Аннотация

Цель. Провести анализ влияния на бюджет применения препарата мосунетузумаб у пациентов с рецидивирующей или рефрактерной фолликулярной лимфомой в рамках 3-й и последующих линий терапии.

Материалы и методы. Анализ влияния на бюджет (АВБ), анализ чувствительности.

Результаты. Размер целевой популяции составил 340 человек. Анализ затрат на лекарственную терапию вариантов 3-й и последующих линий продемонстрировал высокий разброс затрат: максимальные затраты связаны с применением мосунетузумаба (6 296 060,33 руб., 8 циклов и 11 906 411,12 руб., 17 циклов), минимальные затраты — с применением схемы GDP без ритуксимаба (31 390,80 руб.). Суммарные затраты за 1 год в рамках моделирования текущей практики на все виды терапии составили 891 446 565,79 руб. В рамках текущей практики основная доля затрат приходится на препарат дувелисб (47,4%), далее следует схема ибрутиниб+/-R (25,1%) и RB (6,1%). Более 70% затрат в рамках текущей практики расходуется на лекарственные препараты, не имеющие официального показания к применению. Суммарные затраты за 1 год моделирования составили 693 639 708,26 руб. За указанный период моделирования основная доля затрат приходится на следующие схемы: ибрутиниб+/-R (32,3%) и монотерапия мосунетузумабом (27,2%). АВБ продемонстрировал, что применение лекарственного препарата мосунетузумаб позволит сэкономить 22,2% или 197 806 857,54 руб. в течение 1 года и позволит дополнительно пролечить мосунетузумабом 31 нового пациента. Анализ чувствительности результатов АВБ продемонстрировал устойчивость модели к изменению всех исходных параметров, даже в рамках предлагаемого варианта перевода всех пациентов с препарата дувелисб на монотерапию мосунетузумабом приведёт к экономии — снижению затрат на 2,9%.

Выводы. Применение мосунетузумаба в качестве терапии 3-й и последующих линий у взрослых пациентов с рецидивирующей или рефрактерной фолликулярной лимфомой является экономически целесообразным подходом в рамках российского здравоохранения.

Ключевые слова: фолликулярная лимфома; анализ влияния на бюджет; мосунетузумаб; фармакоэкономика; иммунотерапия; затраты на лечение

Для цитирования: Крысанов И. С., Макарова Е. В., Крысанова В. С., Ермакова Ю. В., Куркин Д. В. Анализ влияния на бюджет использования препарата мосунетузумаб при рецидивирующей или рефрактерной фолликулярной лимфоме. *Качественная клиническая практика*. 2025;(2):34–45. <https://doi.org/10.37489/2588-0519-2025-2-34-45>. EDN: FNOVMB

Поступила: 14.05.2025. В доработанном виде: 15.06.2025. Принята к печати: 27.06.2025. Опубликовано: 30.06.2025

Mosunetuzumab budget impact analysis in patients with recurrent or refractory follicular lymphoma

Ivan S. Krysanov^{1,2,3}, Ekaterina V. Makarova³, Vera S. Krysanova¹, Viktoriya Yu. Ermakova^{1,2,4}, Denis V. Kurkin³, Yuri A. Kolosov³

¹ BIOTECH University, Moscow, Russian Federation

² Institute of Clinical and Economic Expertise and Pharmacoeconomics LLC, Mytishchi, Russian Federation

³ ROSUNIMED, Moscow, Russian Federation

⁴ First Moscow State Medical University named after I.M. Sechenov, Moscow, Russian Federation

Abstract

Aim. This study aimed to analyze the budget impact of mosunetuzumab use in patients with relapsed or refractory follicular lymphoma in the third and subsequent lines of therapy.

Materials and methods. Budget impact analysis, sensitivity analysis.

Results. The target population size was 340 people. Analysis of the costs of drug therapy for the third and subsequent lines demonstrated a wide range of costs: the maximum costs are associated with the use of mosunetuzumab (RUB 6,296,060.33, 8 cycles and RUB 11,906,411.12, 17 cycles), and the minimum costs are associated with the use of the GDP regimen without rituximab (RUB 31,390.80). The total costs for 1 year of modeling the current practice for all types of therapy amounted to RUB 891,446,565.79. In current practice, the main share of costs is attributed to the drug duvelisib (47.4%), followed by the regimen ibrutinib+/-R (25.1%) and R-B (6.1%). More than 70% of the current practice costs are spent on drugs that do not have an official indication for use. The total cost of 1 year of modeling amounted to RUB 693,639,708.26. Over the specified modeling period, the main share of costs was attributed to the following regimens: ibrutinib+/-R (32.3%) and mosunetuzumab monotherapy (27.2%). Budget impact analysis demonstrated that the use of mosunetuzumab will save 22.2% or RUB 197,806,857.54 over 1 year and will allow for additional treatment with mosunetuzumab to 31 new patients. Sensitivity analysis of the budget impact analysis results demonstrated that the model is sustainable to changes in all initial parameters, even within the proposed option of transferring all patients from duvelisib to mosunetuzumab monotherapy will lead to a savings in current costs (2.9%).

Conclusions. The use of mosunetuzumab as a 3rd and subsequent line therapy in adult patients with relapsed or refractory follicular lymphoma is an economically feasible approach within the Russian healthcare framework.

Keywords: follicular lymphoma; budget impact analysis; mosunetuzumab; pharmacoeconomics; immunotherapy; cost analysis

For citation: Krysanov IS, Makarova EV, Krysanova VS., Ermakova YuV, Kurkin DV, Kolosov YuA. Mosunetuzumab budget impact analysis in patients with recurrent or refractory follicular lymphoma. *Kachestvennaya klinicheskaya praktika = Good Clinical Practice*. 2025;(2):34–45. (In Russ.). <https://doi.org/10.37489/2588-0519-2025-2-34-45>. EDN: FNOVMB

Received: 14.05.2025. **Revision received:** 15.06.2025. **Accepted:** 27.06.2025. **Published:** 30.06.2025.

Введение / Introduction

Фолликулярная лимфома (ФЛ) — опухоль, происходящая из В-клеток центра фолликула (герминального центра), представленная центроцитами и центробластами (крупными трансформированными лимфоидными клетками), которая в подавляющем большинстве случаев имеет, по крайней мере частично, фолликулярный тип роста [1–2]. ФЛ традиционно относят к индолентным вариантам неходжкинских лимфом, при этом её клиническое течение может варьировать от вялотекущего с периодами длительной ремиссии до агрессивного, при котором 1/2 пациентов умирают в течение первых 5 лет от постановки диагноза [3–4].

Наличие ФЛ у пациента подразумевает рецидивирующее течение заболевания. При этом анализ реальной практики терапии ФЛ показывает, что число пациентов, получающих каждую последующую линию терапии, значительно сокращается [5]. Если 1-ю линию получают 92% всех первично диагностированных пациентов с ФЛ, то 3 и более линий терапии получают всего 17% пациентов [6]. Терапия пациентов с рецидивами ФЛ представляет собой большую проблему, особенно в 3-й и последующих линиях, где полного ответа удаётся достичь только у каждого 5-го пациента, а медиана выживаемости без прогрессирования (ВБП) составляет около 10 мес. Возмож-

ности стандартной иммунохимиотерапии уже ко 2-му рецидиву зачастую исчерпаны, прогноз заболевания неблагоприятен, а эффективных лечебных опций крайне мало [1–2, 7–8].

Новые терапевтические опции предоставляют дополнительную возможность лечения, что может улучшить прогноз для этой сложной популяции предлеченных пациентов [9–11]. Одна из современных опций терапии ФЛ — применение лекарственного препарата мосунетузамаб, первого биспецифического антитела, зарегистрированного на территории России, в монорежиме у пациентов с рецидивирующей или рефрактерной ФЛ в 3-й и последующих линиях терапии [12].

Мосунетузамаб — полностью гуманизированное полноразмерное биспецифическое моноклональное антитело класса IgG1, созданное с использованием технологии «выступы в отверстиях», которое связывается как с CD3, так и с CD20, тем самым перенаправляя Т-клетки на взаимодействие со злокачественными В-клетками и их элиминацию. Согласно последним отечественным рекомендациям монотерапия мосунетузамабом рекомендована пациентам с рецидивом ФЛ, которые ранее получили, как минимум, две линии системной терапии, по следующей схеме: 1 мг в/в цикл 1 день 1; 2 мг в/в цикл 1 день 8; 60 мг в/в цикл 1 день 15 и цикл 2 день 1; 30 мг в/в день 1 циклы 3–8 (либо циклы 3–17 в случае отсутствия

полного ответа после проведения 8 циклов), продолжительность цикла — 21 день [13, 14].

Результаты доклинических исследований показали, что мосунетузумаб индуцирует быструю и устойчивую активацию и пролиферацию Т-клеток и обладает потенциалом даже при низком уровне CD20-экспрессирующих В-клеток [15]. Препарат одобрен по результатам открытого одорукавного многоцентрового исследования II фазы GO29781 [16]. В него были включены 90 пациентов с ФЛ, получивших как минимум 2 линии предшествующей терапии, средний возраст 60 (29–90) лет. У большинства из них наблюдалась распространённая стадия заболевания (76,7%), имелась рефрактерность к предыдущей линии терапии (68,9%), включая рефрактерность как к антителам к CD20, так и к алкилирующим агентам (53,3%). Ряду пациентов (21,1%) выполнялась аутологичная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток (аутоТГСК) и CAR-T-терапия (3,3%), а 52,2% принадлежали к когорте POD24. Мосунетузумаб назначался 21-дневными циклами с поэтапным повышением дозы и премедикацией глюкокортикостероидами в сочетании с парацетамолом и антигистаминными препаратами, что снижало риск развития синдрома выброса цитокинов (СВЦ) и позволяло применять препарат амбулаторно. У достигших полного ответа (ПО) лечение завершалось после 8 циклов, в то время как у пациентов с частичным ответом (ЧО) или стабилизацией заболевания до 17 циклов [17].

Показатели общего ответа (ОО) и ПО составили 80 (95% доверительный интервал (ДИ) 70,3–87,8) и 60% (95% ДИ 49,1–70,1), соответственно, вне зависимости от мутационного статуса опухоли и значимых различий в подгруппах. Медиана ВВП — 24 мес.; медианы длительности ответа, времени до следующей терапии и общей выживаемости (ОВ) при сроке наблюдения 28,3 мес. не были достигнуты. Медиана времени до 1-го ответа составила 1,4 (1,2–2,9) мес., а длительность ремиссии превысила 2 года у более 50% пациентов [19].

Как показал подгрупповой анализ, высокая эффективность мосунетузумаба сохранялась и в группе пациентов с ранним прогрессированием (POD24), и при наличии двойной рефрактерности к ритуксимабу и алкилирующему агенту [16]. Данные обновлённого анализа, представленные на ежегодном собрании Американского общества гематологов (ASH) в декабре 2024 г., показали, что при медиане наблюдения 4 года частота ОО оставалась высокой (77,8%), 60% пациентов имели ПО. Высокие показатели частоты ОО привели к устойчивому ответу с медианой длительности 46,4 мес., тогда как медиана

длительности ПО составила 51,8 мес. [20]. Двухлетняя выживаемость пациентов с рецидивирующей и рефрактерной ФЛ, у которых достигнут ПО, составила 100% [21].

Таким образом, монотерапия мосунетузумабом фиксированной длительности позволила достигнуть высоких показателей эффективности в популяции предлеченных пациентов с рецидивирующей и рефрактерной ФЛ [22]. Однако на данный момент не проводилось исследований данного препарата с точки зрения фармакоэкономики в условиях системы здравоохранения Российской Федерации (РФ).

Цель настоящего исследования / The purpose of this study — провести анализ влияния на бюджет применения лекарственного препарата мосунетузумаб у пациентов с рецидивирующей или рефрактерной фолликулярной лимфомой в рамках 3-й и последующих линий терапии.

Материалы и методы / Materials and methods

Дизайн: анализ влияние на бюджет (АВБ), анализ чувствительности (АЧ) согласно методологии, предложенной ФГБУ «Центр экспертизы и контроля качества медицинской помощи» (ЦЭККМП) Минздрава России [23–25].

Гипотеза исследования: применение лекарственного препарата мосунетузумаб у пациентов с рецидивирующей или рефрактерной ФЛ является экономически целесообразным вариантом проведения терапии 3-й и последующих линий у взрослых пациентов в рамках системы здравоохранения РФ.

Целевая популяция: взрослые пациенты старше 18 лет с рецидивирующей или рефрактерной ФЛ, которые ранее получили, как минимум, две линии системной терапии.

Позиция исследования: Российская система здравоохранения.

Временной горизонт: 1 год.

Исследуемая технология: Мосунетузумаб (Лансумио®) концентрат для приготовления раствора для инфузий 1 или 30 мг (F. Hoffmann-La Roche Ltd, Швейцария) [13].

Технология сравнения: применяемое стандартное лечение для пациентов, получающих 3-ю и последующие линии терапии, в рамках текущей клинической практики [26–27]: 1) R-CHOP; 2) R-B; 3) G-бендамустин (G-B); 4) R-CVP; 5) R-DHAP; 6) Ритуксимаб (R); 7) Дувелисиб; 8) R-леналидомид (R2); 9) Ибрутиниб+/-R; 10) Бендамустин; 11) G-леналидомид; 12) GEMOX +/-R; 13) G-CHOP; 14) R-хлорамбуцил;

15) G-CVP; 16) GDP +/- R; 17) ICE +/- R; 18) R-циклофосфан 19) R-FND.

Учитываемые прямые медицинские затраты: 1. затраты на лекарственную терапию; 2. затраты на оказание медицинской помощи в условиях круглосуточного или дневного стационара.

Методология анализа затрат / Cost analysis methodology

В рамках АБВ на первом этапе была проведена оценка затрат на годовой курс препаратов интереса. Режим дозирования лекарственных средств (ЛС) определялся на основании официальной инструкции по медицинскому применению препаратов, согласно последним отечественным рекомендациям [1, 28] и данным рандомизированных контролируемых исследований (РКИ) [16–19, 29–42].

Для каждой лекарственной схемы определялось необходимое количество лекарственного препарата на 1 приём, кратность его применения в течение одного цикла и количество циклов в течение года. При расчёте количества циклов в течение года (365 дней, 52 недели), если не было указания на конкретное возможное количество циклов, производился расчёт с учётом длительности одного цикла.

Для всех препаратов, входящих в перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов (ЖНВЛП), были проанализированы цены, зарегистрированные в Государственном реестре предельных отпускных цен [43], с учётом налога на добавленную стоимость (НДС) [44], который для лекарственных препаратов в РФ составляет 10% (льготное налогообложение). При наличии нескольких торговых наименований в рамках одного международного непатентованного наименования определялось среднее значение стоимости 1 мг действующего вещества.

Для лекарственного препарата дувелисиб¹, который не входит в перечень ЖНВЛП, стоимость определялась как среднее значение стоимости 1 капсулы по результатам тендерных закупок по данным единой информационной системы в сфере закупок за 2024 г., которая составила 9 186,85 руб. Цена на препарат мосунетузумаб была предоставлена держателем регистрационного удостоверения (без НДС): мосунетузумаб (Лансумио[®]), концентрат для приготовления раствора для инфузий, 1 мг, 1 мл — 18 890,07 руб. за 1 упаковку; — мосунетузумаб (Лансумио[®]), концентрат для приготовления раствора для инфузий, 30 мг, 30 мл — 566 702,10 руб. за 1 упаковку.

Методология анализа влияния на бюджет / Budget impact analysis methodology

АБВ является частью комплексной оценки лекарственных препаратов и направлен на оценку финансовых последствий применения тех или иных лекарственных препаратов или медицинских изделий. Целью проведения АБВ является оценка экономических последствий включения препарата в перечень ЖНВЛП с учётом изменения частоты использования других препаратов в рамках реализации Программы государственных гарантий (ПГГ) [23, 27].

Для проведения АБВ рассматривалось 2 альтернативных сценария лечения пациентов с рецидивирующей или рефрактерной ФЛ:

- текущая медицинская практика (на основании данных реальной клинической практики) — базовый, описывает текущие расходы на терапию 3-й и последующих линий;
- моделируемая медицинская практика (с учётом прогнозируемого изменения структуры лекарственного обеспечения пациентов) — альтернативный, описывает прогнозируемое изменение расходов системы здравоохранения РФ при включении препарата мосунетузумаб в перечень ЖНВЛП.

Для оценки текущей практики терапии целевой популяции пациентов были проанализированы данные реальной клинической практики на основании данных онлайн-анкетирования 130 медицинских специалистов из 30 регионов РФ, проведённого с помощью системы CAWI (Computer Assisted Web Interviewing) компанией Mar Consult при активном участии общества онкогематологов [26, 45].

В качестве моделируемой практики при включении препарата мосунетузумаб в ЖНВЛП, рассматривался сценарий, при котором пациенты, ранее получавшие препарат дувелисиб, были переведены на другие схемы без ритуксимаба (т.к. к 3-й линии терапии у значимой части пациентов развивается рефрактерность к данному антителу), входящими в действующие клинические рекомендации 2024 года. Таким образом, в рамках моделирования из 63 пациентов, получавших дувелисиб, 30 пациентов были распределены на терапию мосунетузумабом, и по 6 пациентов на схемы G-бендамустин, GEMOX, G-CHOP, G-CVP, GDP, ICE.

В ходе АБВ рассматривались только прямые медицинские затраты на лекарственные препараты и на оказание медицинской помощи в условиях круглосу-

¹ Препарат дувелисиб был доступен на территории РФ и применялся в терапии ФЛ до 2024 года, поэтому он включён в данное исследование

точного/дневного стационара (для лучевой терапии) на период моделирования в рамках АБВ (1 год).

Для оценки влияния на бюджет системы здравоохранения включения лекарственного препарата мосунетузумаб в перечень ЖНВЛП была определена разница прямых медицинских затрат на оказание медицинской помощи целевой популяции пациентов с рецидивирующей или рефрактерной ФЛ.

АБВ рассчитывался по формуле [23]:

$$ABV = S(1) - S(2), \quad \text{где}$$

АБВ — результат анализа влияния на бюджет (руб.);

$S(1)$ — суммарные затраты на когорту пациентов с рецидивирующей или рефрактерной ФЛ, получающих лечение в рамках реальной клинической практики, руб.;

$S(2)$ — суммарные затраты на когорту пациентов с ФЛ, получающих лечение предлагаемым препаратом, руб.

Методология анализа чувствительности / Sensitivity analysis methodology

С целью определения того, в какой степени будут меняться результаты исследования при изменении исходных параметров, на заключительном этапе исследования был проведён детерминистический АЧ, в ходе которого каждый параметр модели по очереди принимает свои экстремальные, но возможные значения и анализ проводится с данными значениями заново. Производились изменения значений в сторону увеличения и уменьшения на 10%. Если результат исследования не меняется, то результаты считаются устойчивыми. Под результатом исследования здесь понимается подтверждение или опровержение гипотезы АБВ. В качестве изменяющихся параметров, которые влияют на результат, могут быть выбраны такие факторы, как стоимость лекарственных препаратов, численность целевой популяции и доли применения препаратов в рамках моделируемой практики [24, 27].

Результаты исследования / The results of the study

Анализ затрат / Cost analysis

Анализ затрат на лекарственную терапию 3-й и последующих линий с учётом всех рассматриваемых схем в течение 1 года продемонстрировал высокий разброс затрат, максимальные затраты связаны с применением препарата мосунетузумаб (6 296 060,33 руб., 8 циклов и 11 906 411,12 руб., 17 циклов), минималь-

ные затраты — с применением схемы GDP без ритуксимаба (31 390,80 руб.). Следует отметить, что следующей по убыванию наиболее дорогой схемой является ибрутиниб + ритуксимаб (7 000 941,94 руб.), которая в настоящее время не входит в отечественные клинические рекомендации (табл. 1) [1].

Таблица 1

Средняя стоимость курса терапии длительностью
1 год на 1 пациента с фолликулярной лимфомой

Table 1

Cost of a 1-year therapy course for 1 patient with follicular lymphoma

Схема	Стоимость курса 1 год (руб./человека)
Мосунетузумаб	8 циклов ((6 296 060,33 руб.); 17 циклов (11 906 411,12 руб.))
R-CHOP	876 219,83
R-B	913 684,75
G-бендамустин (G-B)	2 063 030,28
R-CVP	842 664,50
R-DHAP	167 763,02
Ритуксимаб (R)	609 023,77
Дувелисиб	6 706 402,33
R-леналидомид (R2)	1 962 291,92
Ибрутиниб +/-R	7 000 941,94
Бендамустин	178 582,74
G-леналидомид	3 131 316,51
GEMOX (+/- R)	549 816,61
G-CHOP	2 318 323,13
R-хлорамбуцил	692 789,25
G-CVP	2 284 767,81
GDP (+/- R)	127 412,69
ICE (+/- R)	200 377,82
R-циклофосфан	330 355,19
R-FND	719 130,38
Другое*	
Обинутузумаб	1 012 431,91
R-mNHL — BFM-90	621 376,12
R-COPG	755 624,04
MINE	62 549,73
Ниволумаб + Леналидомид	5 905 881,32

Примечание: * — редко используемые подходы

**Анализ «влияние на бюджет» /
Budget impact analysis**

По отечественным эпидемиологическим данным ежегодное количество впервые выявленных случаев ФЛ в России составляет до 2 тыс. в год [1, 26]. Среди которых 3 и более линий терапии получают всего 17% от общей популяции [8, 26]. Таким образом, размер целевой популяции для АВБ составляет 340 пациентов с рецидивирующей или рефрактерной ФЛ. Далее было определено количество пациентов, получающих схемы сравнения в рамках текущей и моделируемой практик (табл. 2).

Результаты анализа затрат в рамках текущей практики оказания медицинской помощи пациентам с рецидивирующей или рефрактерной ФЛ представлены в таблице 2. Суммарные затраты за 1 год моделирования составили 891 446 565,79 руб. За указанный период моделирования текущей практики

основная доля затрат приходится на препарат дувелисиб (47,4%), далее следует схема ибрутиниб+/-R (25,1%) и R-B (6,1%). То есть, более 70% затрат в рамках текущей практики расходуется на лекарственные препараты, не имеющие официального показания к применению у пациентов с рецидивирующей или рефрактерной ФЛ в рамках 3-й и последующих линий терапии согласно ИМП и последним отечественным клиническим рекомендациям [1] (табл. 2).

Проведённое в рамках исследования моделирование с перераспределением пациентов, которые в рамках текущей практики получали препарат дувелисиб до 2024 года (63 пациента из 340), на терапию мосунетузумабом и схемы G-бендамустин, GEMOX, G-CHOP, G-CVP, GDP, ICE, показало, что при использовании эффективных режимов затраты на лечение составят 693 639 708,26 руб., что на 22,2% меньше по сравнению с текущей практикой (табл. 2).

Таблица 2

Результаты анализа затрат в рамках текущей и моделируемой практики при когорте пациентов 340 человек

Table 2

Cost analysis results from current and simulated practice with a patient cohort of 340

Схема	Текущая практика				Моделируемая практика			
	N (чел.)	Доля %	Затраты в год, руб.	Доля в бюджете, %	N (чел.)	Доля %	Затраты в год, руб.	Доля в бюджете, %
R-CHOP	23	6,8	20 153 056,01	2,3	23	6,8	20 153 056,01	2,91
R-B	60	17,6	54 821 085,04	6,1	60	17,6	54 821 085,04	7,90
G-бендамустин	24	7,0	49 512 726,69	5,6	30	8,7	60 859 393,22	8,77
R-CVP	2	0,6	1 685 329,01	0,2	2	0,6	1 685 329,01	0,24
R-DHAP	47	13,7	7 884 862,03	0,9	47	13,8	7 884 862,03	1,14
Ритуксимаб	6	1,7	3 654 142,59	0,4	6	1,8	3 654 142,59	0,53
Дувелисиб	63	18,3	422 503 346,48	47,4	0	0,0	0,00	0,00
R-леналидомид	7	2,2	13 736 043,44	1,5	7	2,1	13 736 043,44	1,98
Ибрутиниб +/-R	32	9,5	224 030 142,11	25,1	32	9,4	224 030 142,11	32,30
Бендамустин	6	1,8	1 071 496,42	0,1	6	1,8	1 071 496,42 Р	0,15
G-леналидомид	14	4,3	43 838 431,13	4,9	14	4,1	43 838 431,13	6,32
GEMOX (без R)	2	0,7	1 099 633,21	0,1	8	2,2	909 546,94	0,13
G-CHOP	2	0,5	4 636 646,27	0,5	8	2,2	17 387 423,49	2,51
R-хлорамбуцил	16	4,8	11 084 627,98	1,2	16	4,7	11 084 627,98	1,60
G-CVP	3	0,8	6 854 303,43	0,8	9	2,5	19 420 526,38	2,80
GDP (без R)	2	0,7	254 825,37	0,0	8	2,2	235 431,03	0,03
ICE (без R)	6	1,9	1 202 266,93	0,1	12	3,4	562 759,84	0,08
R-циклофосфан	2	0,5	660 710,37	0,1	2	0,6	660 710,37	0,10
R-FND	14	4,1	10 067 825,31	1,1	14	4,1	10 067 825,31	1,45

Схема	Текущая практика				Моделируемая практика			
	N (чел.)	Доля %	Затраты в год, руб.	Доля в бюджете, %	N (чел.)	Доля %	Затраты в год, руб.	Доля в бюджете, %
Другое	9	2,6	12 695 065,97	1,4	9	2,6	12 695 065,97	1,83
Мосунетузумаб	-	-	-	-	30	8,8	188 881 809,93	2,91
Итого	340	100	891 446 565,79	100	340	100	693 639 708,26	100

Таблица 3

Результаты анализа влияния на бюджет

Table 3

Results of the budget impact analysis

Показатель	Суммарные затраты, руб.		Разница, руб.	Разница, %
	Текущая практика	Моделируемая практика		
Итоговые затраты в течение 1 года, руб.	891 446 565,79	693 639 708,26	-197 806 857,54	-22,2

Таким образом, АВБ продемонстрировал, что применение лекарственного препарата мосунетузумаб в рамках терапии 3-й и последующих линий пациентов с рецидивирующей или рефрактерной ФЛ в условиях системы здравоохранения РФ приведёт к экономии 22,2% в течение 1 года. Это позволит дополнительно назначить лекарственную терапию с использованием препарата мосунетузумаб 31 новому пациенту в течение 1 года.

Анализ чувствительности / Sensitivity analysis

На заключительном этапе исследования был проведён АЧ для оценки устойчивости модели АВБ к изменению исходных параметров. Для этого было проведено изменение значений стоимости лекарственных препаратов, численности целевой популяции и долей применения препаратов. Также был проведён дополнительный анализ, когда в рамках текущей практики расчёт производился только для схем терапии, включённых в последние отечественные клинические рекомендации [1].

АЧ к изменению численности целевой популяции продемонстрировал устойчивость разработанной модели. При увеличении и уменьшении численности целевой популяции на 10% (до 374 и 306 человек, соответственно) экономия финансовых средств составит 24,4 и 19,6%, соответственно. В отношении изменения доли применения препарата мосунетузумаб было показано, что даже при переводе всех пациентов с лекарственного препарата дувелисиб (63 чел.) на монотерапию мосунетузумабом экономия бюджета составит 2,9% или -25 851 545,62 руб. по сравнению с текущей практикой.

Анализ чувствительности выявил, что при изменении стоимости всех анализируемых препаратов как в сторону увеличения, так и в сторону уменьшения на 10% от изначального значения модель сохраняет свою устойчивость, демонстрируя экономию бюджетных средств в течение 1 года в размере от 19,8 до 24,3%. Наибольший уровень экономии (24,3%) отмечается при уменьшении стоимости лекарственного препарата мосунетузумаб на 10%.

Также отдельно был проведён АЧ для результатов АВБ, когда в рамках текущей практики рассматривались только те схемы, которые входят в последние клинические рекомендации [1]. В данном случае АЧ показал, что затраты для моделируемой практики составят 364 581 502,11 руб., что на 26,9% больше текущей практики.

Обсуждение / Discussion

Несмотря на относительно высокую стоимость мосунетузумаба, проведённый АВБ показал, что его внедрение в клиническую практику в России сопровождается снижением общих затрат системы здравоохранения на 22,2% в годовом горизонте. Это обусловлено исключением из схем терапии дорогостоящих препаратов, не имеющих официальных показаний (в частности, дувелисиб и комбинации ибрутиниб + ритуксимаб), а также более эффективной структурой лечения. В альтернативном сценарии стоимость лечения 340 пациентов составила ~694 млн руб. против ~891 млн руб. в текущей практике. Более того, высвобождение бюджета позволило бы лечить дополнительно 31 пациента в течение

одного года. Проведённый АЧ подтвердил, что даже в стрессовых сценариях с полной заменой дувелисиба мосунетузумабом экономия сохранялась.

Полученные результаты сопоставимы с международными данными фармакоэкономических моделей, продемонстрировавшими, что фиксированная длительность терапии мосунетузумабом обеспечивает клиническую пользу при ограниченном времени лечения и меньшей кумулятивной токсичности, что снижает как прямые медицинские, так и непрямые социальные затраты.

Похожее исследование было выполнено в условиях системы здравоохранения США (*Lin SW et al*, 2024), была разработана модель влияния на бюджет для когорты из 1 млн пациентов с ФЛ в течение 3-х лет. Авторы сравнивали мосунетузумаб с CAR-T терапией (аксикаптаген цилолейцел, тисагенлеклейцел, таземетостат), ритуксимабом и леналидомидом, копанлисибом и более старыми вариантами терапии (ритуксимаб или обинутузумаб ± химиотерапия). Включение фиксированной схемы мосунетузумаба в расходы бюджета привело к незначительному росту (+ 69 812 \$, или +1% за три года), при этом суммарные затраты на 1 пациента на трёхлетний курс оказались среди самых низких: 202 039 \$ в сравнении с 505–476 тыс. \$ у CAR-T-терапии [46].

Matasar M, et al. (2024) рассчитали рентабельность мосунетузумаба в сравнении с несколькими схемами и также выявлено преимущество над таземетостатом, тиса-сел и ахи-сел, что проявлялось более высокими показателями количества лет жизни с поправкой на качество (QALY) и более низкими затратами. Мосунетузумаб, также, был более экономически эффективен по сравнению с комбинациями ритуксимаб + бендамустин, обинутузумаб + бендамустин по данным общей когорты реальной клинической практики с инкрементальным показателем "затраты-эффективность" (ICER) \$78 607, \$42 731 и \$21 434, соответственно, уступая только комбинации ритуксимаб + леналидомид [47].

Исследователи из Италии (*Bellone M, et al*, 2024) построили модель лечения пациента с рецидивирующей ФЛ с учётом прямых медицинских и немедицинских затрат, а также непрямых финансовых потерь. В данной работе мосунетузумаб сравнивался с тисагенлеклейцелом. Анализ показал, что стратегия с выбором мосунетузумаба экономит ~159 000–162 000 € на пациента за 1 год, преимущественно за счёт меньшей стоимости лечения и логистики [48].

Таким образом, результаты проведённого исследования показали, что применение лекарственного препарата мосунетузумаб в качестве терапии 3-й и после-

дующих линий у взрослых пациентов с рецидивирующей или рефрактерной ФЛ является экономически целесообразным подходом к организации медицинской помощи данной группе пациентов на территории Российской Федерации и приводит к снижению экономической нагрузки на отечественную систему здравоохранения. Это особенно важно в условиях ограниченных бюджетов системы здравоохранения и необходимости обеспечения пациентов инновационными, но рентабельными методами лечения.

Ограничения исследования

В качестве ограничений нашего исследования стоит отметить:

- Однолетний горизонт моделирования. Не учитываются долгосрочные клинические и экономические последствия терапии, включая общую выживаемость и поздние рецидивы.
- Ограниченность источников реальной практики. Структура текущей терапии основана на онлайн-опросе врачей, что может не полностью отражать общероссийскую клиническую картину.
- Фиксированная цена на препараты. Цены на мосунетузумаб и другие препараты могут колебаться в зависимости от условий закупок, что влияет на точность расчётов.
- Сравнение с неоднородными схемами терапии. Некоторые схемы терапии, включённые в модель, не входят в официальные рекомендации, что может исказить итоговую экономическую эффективность.

Выводы / Conclusions

1. Согласно проведённой оценке, размер целевой популяции для АВБ составляет 340 пациентов с рецидивирующей или рефрактерной ФЛ, которым показана терапия 3-й и последующих линий.
2. Анализ затрат на лекарственную терапию 3-й и последующих линий в течение 1 года продемонстрировал высокий разброс: максимальные затраты связаны с применением препарата мосунетузумаб (6 296 060,33 руб. — 8 циклов и 11 906 411,12 руб. — 17 циклов), минимальные затраты — с применением схемы GDP без ритуксимаба (31 390,80 руб.). Следует отметить, что следующей по убыванию наиболее дорогой схемой является ибрутиниб + ритуксимаб (7 000 941,94 руб.), которая в настоящее время не входит в отечественные клинические рекомендации.

3. Суммарные затраты за 1 год моделирования текущей практики составили 891 446 565,79 руб. За указанный период моделирования текущей практики основная доля затрат приходится на препарат дувелисиб, применявшийся на территории РФ до 2024 г. (47,4%), далее следует схема ибрутиниб +/-R (25,1%) и R-B (6,1%). То есть, более 70% затрат в рамках текущей практики расходуется на лекарственные препараты, не имеющие официального показания к применению согласно ИМП и последних отечественных клинически рекомендаций у пациентов с рецидивирующей или рефрактерной ФЛ в рамках 3-й и последующих линий терапии.
4. Суммарные затраты за 1 год моделирования составили 693 639 708,26 руб. За указанный период моделирования основная доля затрат приходится на следующие схемы: ибрутиниб +/-R (32,3%) и монотерапия мосунетузумабом (27,2%).
5. АБВ продемонстрировал, что применение лекарственного препарата мосунетузумаб в рамках терапии 3-й и последующих линий пациентов с рецидивирующей или рефрактерной ФЛ в условиях системы здравоохранения РФ позволит сэкономить 22,2% или 197 806 857,54 руб. в течение 1 года. Это позволит дополнительно начать лекарственную терапию с использованием препарата мосунетузумаб — 31 новому пациенту в течение 1 года.
6. Анализ чувствительности результатов АБВ продемонстрировал устойчивость модели к изменению всех исходных параметров, даже в рамках предлагаемого варианта перевода всех пациентов с препарата дувелисиб на монотерапию мосунетузумабом приведёт к небольшой экономии текущих затрат (2,9%).

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Участие авторов

Крысанов И. С. — концепция исследования, расчёты; *Макарова Е. В.* — написание текста статьи; *Крысанова В. С.* — научное консультирование; *Ермакова В. Ю.*, *Колосов Ю. А.* — научный обзор; *Куркин Д. В.* — научное консультирование, построение модели.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Крысанов Иван Сергеевич — к. фарм. н., доцент, зав. курсом фармации ФГБОУ ВО «РОСБИОТЕХ», Москва, Российская Федерация; начальник отдела клинико-экономического анализа, ООО «Институт клинико-экономической экспертизы и фармакоэкономики», Мытищи, Российская Федерация; зав. научно-исследовательской лаборатории фармации, фармакологии, фармакогнозии, фармацевтической технологии и химии ФГБОУ ВО «Российский университет медицины», Москва, Российская Федерация

e-mail: krysanov-ivan@mail.ru

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-3541-1120>

ИНЦ SPIN-код: 1290–4976

ADDITIONAL INFORMATION

Conflict of interests

The authors state that there is no conflict of interest.

Authors' participation

Krysanov IS — research concept, calculations; *Makarova EV* — writing the article; *Krysanova VS* — scientific consulting; *Ermakova VYu*, *Kolosov YuA* — scientific review; *Kurkin DV* — scientific consulting, model building.

ABOUT THE AUTHORS

Ivan S. Krysanov — Cand. Sci. (Pharm.), Head of the Pharmacy course BIOTECHE University, Moscow, Russian Federation; Head of the Clinical and Economic Analysis Department Institute of Clinical and Economic Expertise and Pharmacoeconomics LLC, Mytishchi, Russian Federation; Head of the Research Laboratory of Pharmacy, Pharmacology, Pharmacognosy, Pharmaceutical Technology, and Chemistry of the ROSUNIMED, Moscow, Russian Federation

e-mail: krysanov-ivan@mail.ru

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-3541-1120>

SPIN-code: 1290–4976

Макарова Екатерина Владимировна — к. м. н., н. с. научно-исследовательской лаборатории фармации, фармакологии, фармакогнозии, фармацевтической технологии и химии ФГБОУ ВО «Российский университет медицины», Москва, Российская Федерация

Автор, ответственный за переписку

e-mail: rue-royal@inbox.ru

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-3767-8475>

Крысанова Вера Сергеевна — преподаватель кафедры терапии с курсом фармации и фармакологии МИНО ФГБОУ ВО «РОСБИОТЕХ»;

e-mail: v.krysanova@mail.ru

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-0547-2088>

ИНЦ SPIN-код: 6433-2420

Ермакова Виктория Юрьевна — к. фарм. н., доцент кафедры химии Первого МГМУ им. И. М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Российская Федерация; генеральный директор, ООО «Институт клинико-экономической экспертизы и фармакоэкономики», Мытищи, Российская Федерация

e-mail: ermakova.viktoriya.yurievna@mail.ru

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-4822-7226>

Куркин Денис Владимирович — д. фарм. н., доцент, директор Научно-образовательного института фармации им. К. М. Лакина, ФГБОУ ВО «Российский университет медицины», Москва, Российская Федерация

e-mail: strannik986@mail.ru

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-1116-3425>

Колосов Юрий Анатольевич — к. м. н., доцент, зам. директора Научно-образовательного института фармации им. К. М. Лакина, ФГБОУ ВО «Российский университет медицины», Москва, Российская Федерация

e-mail: tronk79@gmail.com

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-1506-2565>

Ekaterina V. Makarova — Cand. Sci. (Med.), Research Fellow at the Research Laboratory of Pharmacy, Pharmacology, Pharmacognosy, Pharmaceutical Technology, and Chemistry of the ROSUNIMED, Moscow, Russian Federation

Corresponding author

e-mail: rue-royal@inbox.ru

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-3767-8475>

Vera S. Krysanova — Lecturer at the Department of Therapy with a course in Pharmacology and Pharmacy in Medical Institute of Continuing Education in BIOTECH University, Moscow, Russian Federation

e-mail: v.krysanova@mail.ru

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-0547-2088>

SPIN-code: 6433-2420

Viktoriya Yu. Ermakova — Cand. Sci. (Pharm.), Associate Professor of the Department of Chemistry First Moscow State Medical University named after I. M. Sechenov, Moscow, Russian Federation; general manager Institute of Clinical and Economic Expertise and Pharmacoeconomics LLC, Mytishchi, Russian Federation

e-mail: ermakova.viktoriya.yurievna@mail.ru

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-4822-7226>

Denis V. Kurkin — Dr. Sci (Pharm.), Associate Professor, Director of the KM Lakin Research and Educational Institute of Pharmacy Chemistry ROSUNIMED, Moscow, Russian Federation

e-mail: strannik986@mail.ru

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-1116-3425>

Yury A. Kolosov — Cand. Sci. (Med), Deputy Director of the KM Lakin Research and Education Institute of Pharmacy, Chemistry of the ROSUNIMED, Moscow, Russian Federation

e-mail: tronk79@gmail.com

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-1506-2565>

Список литературы / References

1. Клинические рекомендации. Фолликулярная лимфома / Ассоциация онкологов России, Национальное общество детских гематологов, онкологов, Российское общество онкогематологов, Ассоциация содействия развитию гематологии, трансфузиологии и трансплантации костного мозга "Национальное гематологическое общество" // Министерство здравоохранения Российской Федерации, 2024. [Интернет]. [Clinical guidelines. Follicular lymphoma / Association of Oncologists of Russia, National Society of Pediatric Hematologists, Oncologists, Russian Society of Oncohematology, Association for the Promotion of Hematology, Transfusiology and Bone Marrow Transplantation "National Hematology Society". Ministry of Health of the Russian Federation, 2024. [Internet]. (In Russ.)]. [доступ от 12.06.2025]. Доступ по ссылке https://cr.minzdrav.gov.ru/preview-cr/151_2.
2. Zelenetz AD, et al. B-cell lymphomas. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Version 2.2024 — April 30, 2024.
3. Тумян Г.С. Фолликулярная лимфома. Клиника, диагностика, лечение учебное пособие, [по специальности ФГОС ВО "Онкология" 31.08.57+ДПП модуль 2] / Г. С. Тумян, Л. Г. Бабишева, И. В. Поддубная; Министерство здравоохранения Российской Федерации, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение дополнительного профессионального образования Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования. — Москва : Экон-Информ, 2020. — 54 с. [Tumyan GS. Follicular lymphoma. Clinic, diagnosis, treatment textbook, [specialty FGOS HE "Oncology" 08/31/57+DPP module 2]. GS Tumyan, LG Babicheva, IV Poddubnaya; Ministry of Health of the Russian Federation, Federal State Budgetary Educational Institution of Additional Professional Education Russian Medical Academy of Continuing Professional Education. Moscow : Ekon-Inform, 2020. (In Russ.)]. ISBN 978-5-907233-74-4.
4. Casulo C. Upfront identification of high-risk follicular lymphoma. *Hematol Oncol*. 2021 Jun;39 Suppl 1:88-93. doi: 10.1002/hon.2852.
5. Бабишева Л.Г., Поддубная И.В. Первая линия терапии индолентных неходжкинских лимфом в рутинной клинической практике. *Современная онкология*. 2020;22(2):119-125. [Babicheva LG, Poddub-

- naya IV. First-line therapy of indolent non-Hodgkin's lymphoma in routine clinical practice. *Journal of Modern Oncology*. 2020;22(2):119–125. (In Russ.). doi: 10.26442/18151434.2020.2.200125.
6. Бабичева Л.Г., Тумян Г.С., Кравченко С.К. Фолликулярная лимфома. Российские клинические рекомендации по диагностике и лечению злокачественных лимфопролиферативных заболеваний / Под ред. И.В. Поддубной, В.Г. Савченко. 2018. С. 43–52. [Babicheva LG, Tumian GS, Kravchenko SK. Follikuliarnaia limfoma. Rossiiskie klinicheskie rekomendatsii po diagnostike i lecheniiu zlokachestvennykh limfoproliferativnykh zabolevaniy. Ed by. IV Poddubnoi, VG Savchenko. 2018; p. 43–52 (In Russ.).]
7. Tan D, Horning SJ, Hoppe RT, et al. Improvements in observed and relative survival in follicular grade 1-2 lymphoma during 4 decades: the Stanford University experience. *Blood*. 2013 Aug 8;122(6):981–7. doi: 10.1182/blood-2013-03-491514.
8. Link BK, Day BM, Zhou X, et al. Second-line and subsequent therapy and outcomes for follicular lymphoma in the United States: data from the observational National LymphoCare Study. *Br J Haematol*. 2019 Feb;184(4):660–663. doi: 10.1111/bjh.15149.
9. Batlevi CL, Sha F, Alperovich A, et al. Follicular lymphoma in the modern era: survival, treatment outcomes, and identification of high-risk subgroups. *Blood Cancer J*. 2020 Jul 17;10(7):74. doi: 10.1038/s41408-020-00340-z.
10. Casulo C, Larson MC, Lunde JJ, et al. Treatment patterns and outcomes of patients with relapsed or refractory follicular lymphoma receiving three or more lines of systemic therapy (LEO CRewe): a multicentre cohort study. *Lancet Haematol*. 2022 Apr;9(4):e289–e300. doi: 10.1016/S2352-3026(22)00033-3.
11. Godfrey J, Leukam MJ, Smith SM. An update in treating transformed lymphoma. *Best Pract Res Clin Haematol*. 2018 Sep;31(3):251–261. doi: 10.1016/j.beha.2018.07.008.
12. Крылова Я. В., Кондакова Е. В., Гавриленко А. Н. и др. Мосунетузумаб при рецидивирующей или рефрактерной фолликулярной лимфоме на примере клинических случаев. *Онкогематология*. 2024;19(3):153–8. [Krylova YaV, Kondakova EV, Gavrilenko AN, et al. Mosunetuzumab for relapsed or refractory follicular lymphoma: a case study. *Onkogematologiya = Oncohematology* 2024;19(3):153–8. (In Russ.).] doi: 10.17650/1818-8346-2024-19-3-153-158.
13. HIGHLIGHTS OF PRESCRIBING INFORMATION. LUNSUMIO™ (mosunetuzumab-axgb) injection, for intravenous use Initial U.S. Approval: 2022 [Internet]. [cited 2025 Jun 12]. Available from: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2022/761263s000lbl.pdf
14. Sun LL, Ellerman D, Mathieu M, et al. Anti-CD20/CD3 T cell-dependent bispecific antibody for the treatment of B cell malignancies. *Sci Transl Med*. 2015 May 13;7(287):287ra70. doi: 10.1126/scitranslmed.aaa4802.
15. Ferl GZ, Reyes A, Sun LL, et al. A Preclinical Population Pharmacokinetic Model for Anti-CD20/CD3 T-Cell-Dependent Bispecific Antibodies. *Clin Transl Sci*. 2018 May;11(3):296–304. doi: 10.1111/cts.12535.
16. Budde LE, Sehn LH, Matasar M, et al. Safety and efficacy of mosunetuzumab, a bispecific antibody, in patients with relapsed or refractory follicular lymphoma: a single-arm, multicentre, phase 2 study. *Lancet Oncol*. 2022 Aug;23(8):1055–1065. doi: 10.1016/S1470-2045(22)00335-7.
17. Compassionate use treatment with mosunetuzumab for patients with relapsed/refractory follicular lymphoma (r/r FL) (AG42295). Guidance Document, version 3.0. 2021.
18. Cheah CY, Bartlett NL, Assouline S, et al. P1124: Mosunetuzumab treatment is effective and well-tolerated in patients with relapsed or refractory B-cell non-Hodgkin lymphoma. *Hemasphere*. 2022 Jun 23;6(Suppl):1014–1015. doi: 10.1097/01.HS9.0000847364.49527.45.
19. Bartlett NL, Sehn LH, Matasar MJ, et al. Mosunetuzumab monotherapy demonstrates durable efficacy with a manageable safety profile in patients with relapsed/refractory follicular lymphoma who received ≥2 prior therapies: updated results from a pivotal phase II study. *Blood*;140(Suppl 1):1467–1470. doi: 10.1182/blood-2022-157691.
20. Shadman M, Bartlett NL, Schuster SJ, et al. Mosunetuzumab Continues to Demonstrate Clinically Meaningful Outcomes in Patients with Relapsed and/or Refractory Follicular Lymphoma after ≥2 Prior Therapies Including Those with a History of POD24: 4-Year Follow-up of a Pivotal Phase II Study. *ASH* 2024. Abstract P4407
21. Sehn LH, Bartlett NL, Matasar M, et al. P1078: Mosunetuzumab demonstrates durable responses in patients with relapsed and/or refractory follicular lymphoma who have received ≥2 prior therapies: updated analysis of a pivotal phase II study. *Hemasphere*. 2023 Aug 8;7(Suppl):e36694eb. doi: 10.1097/01.HS9.0000971208.36694eb.
22. Kanters S, Ball G, Kahl B, et al. Clinical outcomes in patients relapsed/refractory after ≥2 prior lines of therapy for follicular lymphoma: a systematic literature review and meta-analysis. *BMC Cancer*. 2023 Jan 23;23(1):74. doi: 10.1186/s12885-023-10546-6.
23. Методические рекомендации по оценке влияния на бюджет в рамках реализации программы государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи. — Москва : 2018. [Guidelines for assessing the impact on the budget as part of the implementation of the program of state guarantees for free medical care for citizens. — Moscow: 2018. (In Russ.).]
24. Методические рекомендации по проведению сравнительной клинико-экономической оценки лекарственного препарата. Утверждено приказом ФГБУ «ЦЭКМП» Минздрава России от 29 декабря 2018 года № 242-од. — Москва : 2018. 46 с. [Guidelines for conducting a comparative clinical and economic assessment of a medicinal product. Approved by Order No. 242-od. FGBU «CEKMP» MoH Russia, dated December 29, 2018. Moscow: 2018. (In Russ.).]
25. Методические рекомендации по использованию математического моделирования в клинико-экономических исследованиях и исследованиях с использованием анализа влияния на бюджет. Утверждены Приказом ФГБУ «ЦЭКМП» Минздрава России от «30» декабря 2019 г. № 189-од. — Москва : 2019. 59 с. [Guidelines for the use of mathematical modeling in clinical and economic studies and studies using budget impact analysis. Approved by Order No. 189-od. FGBU «CEKMP» MoH Russia, dated December 30, 2019, Moscow: 2019. (In Russ.).]
26. Поддубная И.В., Бабичева Л.Г. Диффузная В-клеточная крупноклеточная лимфома и фолликулярная лимфома: российские реалии. *Современная Онкология*. 2024;26(2):140–148. [Poddubnaya IV, Babicheva LG. Diffuse large B-cell lymphoma and follicular lymphoma: problem state in Russia. *Journal of Modern Oncology*. 2024;26(2):140–148. (In Russ.).] doi: 10.26442/18151434.2024.2.202798.
27. Методические рекомендации по расчету затрат при проведении клинико-экономических исследований лекарственных препаратов. Утверждены приказом ФГБУ «ЦЭКМП» Минздрава России от «29» декабря 2017 г. № 185-од, 2017, 24 с. [Guidelines for calculating costs in clinical and economic studies of medicinal products. Approved by Order No. 185-od dated December 29, 2017, FGBU «CEKMP» MoH Russia, 2017. (In Russ.).]
28. Клинические рекомендации. Агрессивные нефолликулярные лимфомы — диффузная В-клеточная крупноклеточная лимфома, В-клеточная лимфома высокой степени злокачественности с перестройкой генов c-MYC и BCL2/BCL6, первичная медиастинальная В-клеточная лимфома, медиастинальная лимфома серой зоны, лимфома Беркитта, плазмобластная лимфома / Ассоциация онкологов России, Национальное гематологическое общество, Национальное общество детских гематологов, онкологов, Российское общество онкогематологов // Министерство здравоохранения Российской Федерации, 2024. [Интернет]. [Clinical guidelines. Aggressive non-follicular lymphomas — diffuse large B-cell lymphoma, high-grade B-cell lymphoma with c-MYC and BCL2/BCL6 gene rearrangement, primary mediastinal B-cell lymphoma 28. Clinical guidelines. Aggressive non-follicular lymphomas — diffuse large B-cell lymphoma, high-grade B-cell lymphoma with c-MYC and BCL2/BCL6 gene rearrangement, primary mediastinal B-cell lymphoma, mediastinal gray zone lymphoma, Burkitt lymphoma, plasmoblastic lymphoma / Association of Oncologists of Russia, National Hematology Society, National Society of Pediatric Hematology, lymphoma, mediastinal gray zone lymphoma, Burkitt's lymphoma, plasmoblastic lymphoma / Association of Oncologists of Russia, National Hematology Society, National Society of Pediatric Hematologists, Oncologists, Russian Society of Oncogematologists // Ministry of Health of the Russian Federation, 2024. [Internrt]. (In Russ.).] Доступно по: https://cr.minzdrav.gov.ru/preview-cr/129_3. Ссылка активна на 12.06.2025.
29. Flinn IW, Miller CB, Ardeshtna KM, et al. DYNAMO: A Phase II Study of Duvelisib (IPI-145) in Patients With Refractory Indolent Non-Hodgkin

- Lymphoma. *J Clin Oncol*. 2019 Apr 10;37(11):912-922. doi: 10.1200/JCO.18.00915.
30. Leonard JP, Trneny M, Izutsu K, et al; AUGMENT Trial Investigators. AUGMENT: A Phase III Study of Lenalidomide Plus Rituximab Versus Placebo Plus Rituximab in Relapsed or Refractory Indolent Lymphoma. *J Clin Oncol*. 2019 May 10;37(14):1188-1199. doi: 10.1200/JCO.19.00010.
31. Hiddemann W, Barbui AM, Canales MA, et al. Immunochemotherapy With Obinutuzumab or Rituximab for Previously Untreated Follicular Lymphoma in the GALLIUM Study: Influence of Chemotherapy on Efficacy and Safety. *J Clin Oncol*. 2018 Aug 10;36(23):2395-2404. doi: 10.1200/JCO.2017.76.8960.
32. Ardeshtna KM, Qian W, Smith P, et al. Rituximab versus a watch-and-wait approach in patients with advanced-stage, asymptomatic, non-bulky follicular lymphoma: an open-label randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2014 Apr;15(4):424-35. doi: 10.1016/S1470-2045(14)70027-0.
33. Fowler NH, Davis RE, Rawal S, et al. Safety and activity of lenalidomide and rituximab in untreated indolent lymphoma: an open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol*. 2014 Nov;15(12):1311-8. doi: 10.1016/S1470-2045(14)70455-3.
34. Flinn IW, van der Jagt R, Kahl BS, et al. Randomized trial of bendamustine-rituximab or R-CHOP/R-CVP in first-line treatment of indolent NHL or MCL: the BRIGHT study. *Blood*. 2014 May 8;123(19):2944-52. doi: 10.1182/blood-2013-11-531327.
35. Gopal AK, Schuster SJ, Fowler NH, et al. Ibrutinib as Treatment for Patients With Relapsed/Refractory Follicular Lymphoma: Results From the Open-Label, Multicenter, Phase II DAWN Study. *J Clin Oncol*. 2018 Aug 10;36(23):2405-2412. doi: 10.1200/JCO.2017.76.8853.
36. Bachy E, Houot R, Feugier P, et al. Obinutuzumab plus lenalidomide in advanced, previously untreated follicular lymphoma in need of systemic therapy: a LYSA study. *Blood*. 2022 Apr 14;139(15):2338-2346. doi: 10.1182/blood.2021013526.
37. Weide R, Feiten S, Friesenhahn V, et al. Retreatment with bendamustine-containing regimens in patients with relapsed/refractory chronic lymphocytic leukemia and indolent B-cell lymphomas achieves high response rates and some long lasting remissions. *Leuk Lymphoma*. 2013 Aug;54(8):1640-6. doi: 10.3109/10428194.2012.747679.
38. Moccia AA, Hitz F, Hoskins P, et al. Gemcitabine, dexamethasone, and cisplatin (GDP) is an effective and well-tolerated salvage therapy for relapsed/refractory diffuse large B-cell lymphoma and Hodgkin lymphoma. *Leuk Lymphoma*. 2017 Feb;58(2):324-332. doi: 10.1080/10428194.2016.1193852.
39. Hertzberg MS, Crombie C, Benson W, Taper J, Gottlieb D, Bradstock KF. Outpatient-based ifosfamide, carboplatin and etoposide (ICE) chemotherapy in transplant-eligible patients with non-Hodgkin's lymphoma and Hodgkin's disease. *Ann Oncol*. 2003;14 Suppl 1:i11-6. doi: 10.1093/annonc/mdg703.
40. Багова М.О., Магомедова А.У., Кравченко С.К. и др. Оценка эффективности и токсичности индукционных курсов R-DA-EpOCH и R-mNHL-BFM-90 у больных диффузной В-клеточной крупноклеточной лимфомой с признаками неблагоприятного прогноза в рамках рандомизированного многоцентрового клинического исследования «ДВККЛ-2015». *Онкогематология*. 2021;16(3):86-94. [Bagova MO, Magomedova AU, Kravchenko SK, et al. Comparative assessment of efficacy and toxicity of R-DA-EpOCH and R-mNHL-BFM-90 induction courses in the treatment of patients with diffuse large B-cell lymphoma with poor prognostic factors in a randomized multicenter clinical trial "DIBCL-2015". *Onkogematologiya = Oncohematology*. 2021;16(3):86-94. (In Russ.)]. doi: 10.17650/1818-8346-2021-16-3-86-94.
41. Bond DA, Wei L, Yildiz V, et al. Combination of the PD-1 inhibitor Nivolumab and Immunomodulatory Drug Lenalidomide in Relapsed Hodgkin and Large B-cell Lymphoma: Results from a Phase I/II Study. *Hematological Oncology*. 2023;41(S2):597-598. doi: 10.1002/hon.3164_447.
42. Bertino JR, et al. Accelerated R-COP: A Pilot Study for the Treatment of Follicular Lymphoma. *Blood*. 2005;106 (11):4747. doi: 10.1182/blood.V106.11.4747.4747.
43. Государственный реестр предельных отпускных цен. [Интернет]. [State Register of Maximum Selling Prices. [Internet]. (In Russ.)]. Доступно по: <http://grls.rosminzdrav.ru/PriceLims.aspx>. Ссылка активна на 12.06.2025.
44. Налоговый кодекс Российской Федерации (часть вторая) от 05.08.2000 №117-ФЗ (ред. от 20.04.2021) (с изм. и доп., вступ. в силу с 20.05.2021). Статья 164. Налоговые ставки. П. 2. 2021. [Интернет]. [The Tax Code of the Russian Federation (Part two) dated 08/05/2000 No. 117-FZ (as amended on 04/20/2021) (as amended and supplemented, intro. effective from 05/20/2021). Article 164. Tax rates. Item 2. 2021. [Internet]. (In Russ.)]. Доступно по: http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_28165/35cc6698564adc4507baa31c-9cfdbb4f2516d068/. Ссылка активна на 12.06.2025.
45. Исследование рынка «Текущая практика диагностики и лечения рецидивирующей/рефрактерной ФЛ». MarConsult, Апрель 2023 г. (отчет предоставлен Заказчиком). [Market research "Current practice of diagnosis and treatment of recurrent/refractory FL". MarConsult, April 2023 (report provided by the Customer). (In Russ.)].
46. Lin SW, Shapouri S, Parisé H, et al. Budget Impact of Introducing Fixed-Duration Mosunetuzumab for the Treatment of Relapsed or Refractory Follicular Lymphoma After Two or More Lines of Systemic Therapy in the USA. *Pharmacoeconomics*. 2024 May;42(5):569-582. doi: 10.1007/s40273-024-01358-y.
47. Matasar M, Sanchez Alvarez J, et al. Cost-effectiveness analysis of mosunetuzumab for treatment of relapsed or refractory follicular lymphoma after two or more lines of systemic therapy in the United States. *J Med Econ*. 2024 Jan-Dec;27(1):766-776. doi: 10.1080/13696998.2024.2352820.
48. Bellone M, Sabinot A, D'Arpino A, et al. A 1-year per-patient cost of therapy administration analysis of mosunetuzumab and tisagenlecleucel in relapsed or refractory follicular lymphoma patients receiving two or more lines of systemic therapy. *Glob Reg Health Technol Assess*. 2024 Dec 9;11:239-247. doi: 10.33393/grhta.2024.3170.



Исследования безопасности лекарственных препаратов при беременности на основе данных из нормативных источников информации: систематический обзор

Решетько О. В., Луцевич К. А., Луцевич Т. С.

ФГБОУ ВО «Саратовский государственный медицинский университет имени В. И. Разумовского», Саратов,
Российская Федерация

Аннотация

Актуальность. Пренатальное воздействие лекарственных препаратов с тератогенным риском и профилактика такого воздействия являются важной клинической проблемой и проблемой общественного здравоохранения. Первоочередной задачей безопасного использования лекарственных препаратов женщинами репродуктивного возраста, в том числе во время беременности, является знание тератогенного риска и включение его в первичный источник информации.

Цель. Провести систематический обзор литературы с целью выявления и сравнения результатов исследований безопасности лекарственных препаратов, в которых имелись указания на использование данных из официально признанных информационных документов, при беременности.

Материал и методы. Поиск литературы проводился в электронных базах данных MEDLINE/PubMed с 1 января 2000 г. по 30 июня 2024 г. с использованием специальных ключевых слов и терминов MeSH (Medical Subject Headings) в сочетании с логическими операторами «AND» и «OR». Для ручного отбора публикаций также использовалась поисковая система Google Scholar.

Результаты. В результате поиска было обнаружено 24 публикации, которые имели отношение к изучаемой теме и были включены в анализ. Исследования нормативных документов по оценке полноты, применимости и безопасности информации о применении лекарственных препаратов при беременности ($n=3$; 12,5%) выявили отсутствие достаточных данных о людях. Сравнительные исследования несоответствий между различными источниками информации ($n=10$; 41,7%) показали расхождения между странами в содержании информации о лекарственных препаратах, выпускаемых одними и теми же фармацевтическими компаниями, а также различия между разными источниками утверждённой информации. Ряд исследований ($n=5$; 20,8%) касались современных систем классификации рисков при беременности, эффективности информации для предупреждения о тератогенности лекарственных препаратов и адаптации её содержания к уровню восприятия риска. В США информация о назначении препарата разделена на специальные подразделы, содержание которых регулируется недавно опубликованным Правилom маркировки при беременности и лактации (PLLR), которое стало предметом особого интереса в нескольких исследованиях ($n=6$; 25,0%).

Заключение. Растущее использование во время беременности лекарственных препаратов во всём мире и ежегодная регистрация новых препаратов, большинство из которых содержат ограниченную информацию о безопасности при беременности или не содержат её вовсе, подтверждают актуальность данного систематического обзора.

Ключевые слова: лекарственные препараты; беременность; маркировка; информация о назначении; краткие характеристики продукта; информация о продукте; безопасность лекарственных препаратов, тератогенность

Для цитирования: Решетько О. В., Луцевич К. А., Луцевич Т. С. Исследования безопасности лекарственных препаратов при беременности на основе данных из нормативных источников информации: систематический обзор. *Качественная клиническая практика*. 2025;(2):46–65. <https://doi.org/10.37489/2588-0519-2025-2-46-65>. EDN: URCNGY

Поступила: 11.03.2025. В доработанном виде: 12.04.2025. Принята к печати: 17.05.2025. Опубликовано: 30.06.2025

Drug safety studies in pregnancy based on data from regulatory information sources: a systematic review

Olga V. Reshetko, Konstantin A. Lutsevich, Tatjana S. Lutsevich
V.I. Razumovskiy Saratov State Medical University, Saratov, Russian Federation

Abstract

Relevance. Prenatal exposure to medicines with a teratogenic risk and the prevention of such exposure is an important clinical and public health issue. The first priority for the safe use of medicines, both during pregnancy and by women of reproductive age, is to know the teratogenic risk and to include it in the primary source of information.

Objective. To conduct a systematic literature review to identify and compare the results of drug safety studies in pregnancy based on data from officially recognised information documents.

Material and methods. Literature searches were conducted in the electronic databases MEDLINE/PubMed from 1 January 2000 to 30 June 2024, using specific keywords and MeSH (Medical Subject Headings) terms in combination with the logical operators "AND" and "OR". The Google Scholar search engine has also been used for the manual selection of publications.

Results. The search identified 24 publications that were relevant to the topic under study and were included in the analysis. Studies in regulatory documents assessing the completeness, applicability and safety of information on the use of the drug in pregnancy ($n=3$; 12.5 %) revealed a lack of sufficient data on people. Comparative studies of inconsistencies between different sources of information ($n=10$; 41.7 %) showed inconsistencies between countries in the content of information on medicines produced by the same pharmaceutical companies, as well as differences between different sources of approved information. A number of studies ($n=5$; 20.8 %) focus on current systems of risk classification in pregnancy, the effectiveness of prescribing information to warn of the teratogenicity of medicines and the adaptation of its content to the level of risk perception. In the United States, prescription information is divided into specific subsections, the content of which is regulated by the recently published Pregnancy and Lactation Labeling Rule, which was the focus of several studies ($n=6$; 25.0 %).

Conclusion. The increasing use of medicines in pregnancy worldwide and the annual registration of new medicines, most of which contain limited or no safety information in pregnancy, support the relevance of this systematic review.

Keywords: medicines; pregnancy; drug labeling; prescribing information; summary of product characteristics; product information; drug safety; teratogenicity

For citation: Reshetko OV, Lutsevich KA, Lutsevich TS. Drug safety studies in pregnancy based on data from regulatory information sources: a systematic review. *Kachestvennaya klinicheskaya praktika = Good Clinical Practice*. 2025;(2):46–65. (In Russ.). <https://doi.org/10.37489/2588-0519-2025-2-46-65>. EDN: URCNGY

Received: 11.03.2025. **Revision received:** 12.04.2025. **Accepted:** 17.05.2025. **Published:** 30.06.2025.

Введение / Introduction

При разработке и регистрации нового лекарственного препарата (ЛП) решающее значение имеет сбор данных и обобщение обширных знаний, поскольку нормативная информация о препарате играет важную роль как в регуляторной, так и в клинической практике. Решение регуляторов о том, что ЛП безопасен, не означает отсутствия терапевтических рисков, а скорее свидетельствует, что клинические преимущества препарата перевешивают его известные и потенциальные риски. Все ЛП несут в себе риски, снижение базового уровня которых считается обязательным. При этом ключевым компонентом выступает информация о продукте/маркировка, которая предоставляет знание о рисках и указывает на рутинные меры по их минимизации [1]. Хотя эти стандартные меры широко известны, важно осознавать их роль в комплексной стратегии минимизации рисков и понимать их существенные региональные различия.

Подготовленная производителем и утверждённая регуляторным органом «письменная информация о лекарственном препарате» (Written Medicine Information; WMI) представляет информационно-коммуникационный документ, призванный улучшить понимание пациентами и медицинскими работниками терапевтической природы рецептурного препарата, в частности, его безопасности, эффективности и применения [2, 3]. Однако WMI не обеспечивает оптимального назначения и отпуска ЛП [4]. Основными вариантами являются WMI, предназначенные для медицинских работников. В различных регионах или странах с разной юрисдикцией они известны как «информация о назначении» (Prescribing Information; USPI) в Соединённых Штатах Америки (США), «краткое изложение характеристик продукта» (Summaries of Product Characteristics; SmPC) в Европейском союзе (ЕС) или «информация о продукте» (Product Information; PI) в Австралии [2]. Чтобы получить более полную

информацию о безопасности фармакотерапии для принятия решений пациентами и медицинскими работниками и свести к минимуму неопределённость в отношении потенциальных рисков, необходимо гармонизировать нормативную информацию о ЛП по всему миру [5].

Обоснование исследования / Justification of the study

Трагедия с талидомидом в начале 1960-х гг. стала отправной точкой для изменения регуляторного процесса утверждения новых ЛП и ключевым фактором в современной эволюции правил доказательства их безопасности [6]. Поскольку WMI утверждается уполномоченным органом, этот документ носит официальный характер. Общие требования к его содержанию и оформлению требуют детальной проработки как на законодательном, так и на научном уровне. В то же время рекомендации по фармакотерапии при беременности и в период грудного вскармливания считаются достаточно сложной проблемой, требующей специального информационного сопровождения [7]. В этой связи данные о применении ЛП во время беременности входят в информационное наполнение документа WMI, подготовленного производителем и одобренного регуляторными органами [8].

Важным аспектом фармакологической безопасности при беременности является защита развивающегося потомства от потенциальных неблагоприятных последствий внутриутробного воздействия, принимаемых матерью ЛП, среди которых тератогенность считается одним из наиболее серьёзных рисков [9, 10]. Тщательная оценка риска онтогенетической токсичности должна включать не только структурные пороки развития, но и функциональные дефекты, изменения роста плода, выкидыши, мертворождения, неонатальную смертность и послеродовые осложнения [11]. Необходимо учитывать сложность анализа соотношения риска и пользы при выборе фармакотерапии, как у беременных, так и у женщин репродуктивного возраста. В то же время документы WMI являются одной из мер по безопасному использованию ЛП женщинами репродуктивного возраста. Их модификация в отношении предупреждения беременности может быть полезна в контексте общей политики по минимизации риска специфических тератогенов [12]. В настоящее время спектр регуляторных подходов к управлению известным или потенциальным тератогенным риском ЛП распространяется от правил сбора доклинической информации до требований по разработке стратегии оценки и минимизации ри-

ска. Между тем в существующей системе здравоохранения сбор данных о пренатальном воздействии ЛП направлен в первую очередь на характеристику тератогенного риска, а не на оценку эффективности стратегий управления рисками [12].

Цель / Objective

Провести систематический обзор литературы с целью выявления и сравнения результатов исследований безопасности лекарственных препаратов, в которых имелись указания на использование данных из официально признанных информационных документов, при беременности.

Методы / Methods

При написании данной статьи руководствовались заявлением PRISMA (Предпочтительные элементы отчётности для систематических обзоров и метаанализов) [13].

Стратегия поиска / Search strategy

Поиск литературы проводился в электронных базах данных MEDLINE/PubMed с 1 января 2000 года по 30 июня 2024 года. Статьи были представлены только на английском языке, не ограничивая поиск по стране исследования. Опубликованные постеры конференций и тезисы докладов не подлежали включению. Соответствующие медицинские предметные рубрики (MeSH) и конкретные ключевые слова объединялись с использованием логических операторов в поисковых терминах и руководствовались критериями, приведёнными в таблице 1.

Для обеспечения максимальной чувствительности использовались поисковые термины, которые объединялись после удаления дублирующих статей. Кроме того, публикации отбирались вручную через поисковую систему Google Scholar.

Критерии приемлемости / Acceptance criteria

Критерии приемлемости исследований, включённых в обзор, были следующими: публикации, оценивающие разделы/подразделы применения при беременности и/или грудном вскармливании в официально признанной информации по применению любого лекарственного препарата с точки зрения надёжности, полноты содержания, применимости, специфического или потенциального тератогенного риска и не только, с сообщениями о любом результате (качественном или количественном). В связи с неоднородностью исследований было принято пред-

Таблица 1

Стратегия поиска для MEDLINE/PubMed: концепты и примеры используемых фраз

Table 1

Search strategy for MEDLINE/PubMed: concepts and examples of phrases used

Концепты / Concepts	Примеры используемых фраз / Examples of phrases used
Популяция	“pregnancy”, “pregnant women” or “pregnan**”
Письменная информация о лекарственном препарате	“drug labeling”, “drug information”, “prescribing information”, “product information”, “summary of product characteristics”
Безопасность лекарственных препаратов	“pregnancy risk category”, “drug safety”, “fetal risk”, “teratogen**”

варительное решение о том, что результаты будут обобщены в описательной форме.

Результаты / Results

Процесс сбора данных, элементы данных и риск предвзятости в отдельных исследованиях / Data collection process, data elements, and risk of bias in individual studies

Два исследователя независимо друг от друга оценивали приемлемость оригинальных англоязычных источников в три этапа: просмотр названий, аннотаций и полнотекстовых статей на основе установленных критериев. Разногласия обсуждались до достижения консенсуса и перекрёстной проверки третьим исследователем.

Статьи для обзора отбирались на основании их соответствия теме, а их библиографические ссылки использовались для дальнейшего поиска («снежный ком») потенциально релевантных публикаций, отвечающих критериям приемлемости. Из каждой отобранной статьи были извлечены и сведены в таблицу следующие типы данных: автор и год публикации, географическое местоположение, источники данных и методология исследования (дизайн), итоговый показатель, результаты и выводы. В целях категоризации включённых переменных и обобщения исследования были отнесены к одной из следующих взаимоисключающих групп по дизайну и аналитическому подходу: перекрёстное единичное исследование или другой тип исследования. Аналитические подходы были разделены на описательный анализ (с проверкой или без проверки статистической значимости) и другие методы. В описательных исследованиях для категориальных переменных данные чаще всего выражались в цифрах и процентах. Качество исследований оценивалось с помощью стандартизированного подхода критической оценки, при этом формальная оценка систематической ошибки (смещения) не проводилась для всех публикаций.

Выбор исследования / Research choice

В результате поиска было найдено 1647 потенциально релевантных статей. После удаления дубликатов было рассмотрено 1558 рефератов, которые были проверены на соответствие критериям включения. На основании критериев включения 159 статей были отобраны для дальнейшей оценки. В общей сложности 24 исследования были признаны приемлемыми для включения в обзор [14–37]. Полный процесс поиска литературы и выбора исследований представлен на рисунке 1.

Научные статьи были получены из следующих регионов и стран: Северная Америка — 11 статей (десять из США и одна из Канады), Европа — 8 (по две из Италии и Норвегии, по одной из Дании, Португалии, Швейцарии и Швеции), Азия — 3 (две из Южной Кореи и одна из Турции), Австралия — 2 (табл. 2). Результаты десяти исследований (41,7%) были опубликованы за последние пять лет (2018–2022 гг.).

Собирались информация о применении ЛП при беременности и в период кормления грудью ($n=10$; 41,7%) [16, 20–22, 24, 27, 31, 34–36], только при беременности ($n=12$; 50,0%) [14, 15, 17–19, 23, 26, 28, 29, 32, 33, 37] или только в период кормления грудью ($n=2$; 8,3%) [25, 30]. В ряде исследований рассматривались препараты из определённой терапевтической группы [21, 23, 25, 35] или из разных групп [20, 27, 30, 31, 33, 34]. Лишь в нескольких исследованиях использовалась система анатомо-терапевтической химической классификации (АТХ) Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) для определения терапевтического класса препарата [17, 23, 35] или отмечалась категоризация потенциального риска для плода при использовании препарата [20, 35].

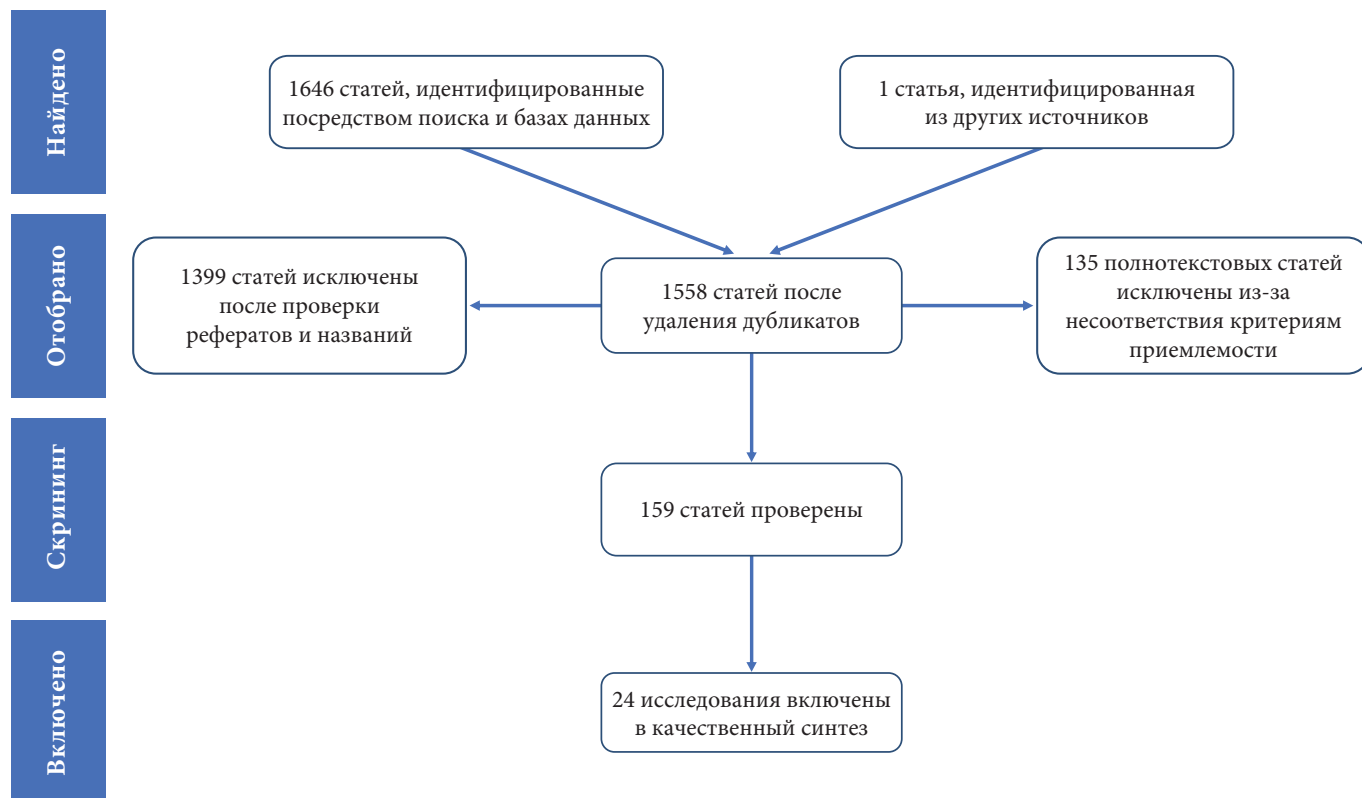


Рис. 1. Схема отбора исследований

Fig. 1. Flow diagram of selection of studies

Примечания: Причины исключения статей (исследований) из обзора: 86 — ошибочная тема, 18 — не связаны с беременными, 12 — реферат конференции или полный текст недоступен, 13 — не оригинальное исследование, 6 — комментарии и статьи, анализирующие влияние других вмешательств.

Notes: Reasons for excluding articles (studies) from the review: 86 — erroneous topic, 18 — not related to pregnant women, 12 — conference abstract or full-text unavailable, 13 — not original research, 6 — commentaries and articles analyzing the impact of other interventions.

Основные характеристики исследований, включённых в систематический обзор (n=24)

Таблица 2

The main characteristics of the studies included in the systematic review (n=24)

Table 2

Автор (дата публикации) / Author (Publication Date)	Страна / Country	Источники данных и методология исследования (дизайн) / Data sources and research methodology (design)	Показатель результата / Outcome measure	Результаты и выводы / Results and conclusions
Addis A, et al. (2000) [14]	Италия	Для ЛП, классифицированных как тератогенные, данные о тератогенности и нежелательных реакциях при беременности были получены путём поиска в MEDLINE (с 1966 по 1998 гг.).	Согласованность и критерии классификации риска ЛП при беременности в трёх широко используемых международных системах классификации риска.	Только 61 (26%) из 236 препаратов, обших для всех трёх систем классификации (FDA, ADEC и FASS), были отнесены к одной и той же категории факторов риска. Вариативность в распределении категорий обусловлена не только различными определениями категорий, но и зависит от того, как обрабатывается имеющаяся научная литература, ограничивая полезность и надёжность систем классификации.

Автор (дата публикации) / Author (Publication Date)	Страна / Country	Источники данных и методология исследования (дизайн) / Data sources and research methodology (design)	Показатель результата / Outcome measure	Результаты и выводы / Results and conclusions
Pole M, et al. (2000) [15]	Канада	Беременных и их партнёров, а также медицинских работников ($n=240$) попросили выбрать из четырёх препаратов, описывая их безопасность, «самый безопасный». Хотя текст для всех препаратов был схожим, название и описание были изменены путём использования таких терминов, как пороки развития и аномалии, чтобы сделать их более или менее «успокаивающими».	Восприятие тератогенного риска беременными и их партнёрами, а также медицинскими работниками.	Было установлено, что восприятие тератогенного риска, даже для безопасных препаратов, является высоким и его трудно изменить, в том числе имея информацию, основанную на фактических данных.
Boothby L, Doering P (2001) [16]	США	Данные о безопасности ЛП при беременности и кормлении грудью были получены с веб-сайта FDA и из различных источников информации, в частности, из <i>Настольного справочника врача</i> (PDR).	Текущая система классификации рисков для ЛП и оценка недавно предложенной FDA системы маркировки при беременности.	В настоящее время только 40% препаратов в PDR имеют категории беременности. Предлагаемая система маркировки при беременности направлена на то, чтобы быть более клинически полезной, полагаясь на данные из регистров беременности.
Frost Widnes SK, Schjott J (2008) [17]	Норвегия	Предоставленные в 2003 и 2005 гг. Центрами фармацевтической информации (RELIS) рекомендации по лекарственной безопасности при беременности сравнивались с таковыми по соответствующим препаратам в справочнике <i>Felleskatalogen</i> (FK). Сравнение основывалось на отнесении рекомендаций к одной из четырёх категорий.	Сравнение двух информационных ресурсов по безопасности ЛП при беременности.	Всего было категоризировано 443 рекомендации по применению ЛП при беременности. Семь из десяти препаратов, о которых часто поступал запрос, были действующими на нервную систему (согласно системе ATX группа N). Для 208 (47%) препаратов рекомендации между RELIS и FK отличались, будучи в FK существенно ($p < 0,01$) более строгими, чем заявленные RELIS.
You WB et al. (2011) [18]	США	Вторичный анализ трёхсторонней перекрёстной оценки данных опроса ЖРВ ($n=132$), которым были назначены ЛП с текущим предупреждением о тератогенном риске в USPI с упрощённым текстом или с упрощённым текстом и иконкой.	Эффективность стратегии USPI для улучшения понимания предупреждения о тератогенности.	Понимание USPI препарата было выше в случае наличия иконки (94%), чем для стандартной и улучшенной текстовой информации (76% и 79%), соответственно ($p < 0,05$). Поправка на возраст, расу/этничность, образование, грамотность и количество принимаемых препаратов показала, что информация с улучшенным текстом и иконкой обеспечивает лучшее понимание (соотношение рисков по сравнению со стандартом 1,26; 95% ДИ: 1,04–1,53; по сравнению только с улучшенным текстом 1,22; 95% ДИ: 1,02–1,46).

Автор (дата публикации) / Author (Publication Date)	Страна / Country	Источники данных и методология исследования (дизайн) / Data sources and research methodology (design)	Показатель результата / Outcome measure	Результаты и выводы / Results and conclusions
Widnes SF et al. (2013) [19]	Норвегия	Опрос беременных ($n=171$), посещающих ультразвуковое сканирование на сроке 17–19 недель беременности, и их врачей общей практики ($n=74$), составивших 98 пар. Анкета содержала аутентичный текст, связанный с беременностью, из PIL шести препаратов с различными показаниями к применению.	Восприятие тератогенного риска и показатель уверенности при использовании ЛП в парах беременных и их врачей общей практики.	Беременные в сравнении с врачами общей практики имели более высокое восприятие тератогенного риска и более низкие показатели уверенности в использовании ЛП. Формулировка информации о препарате может влиять на восприятие тератогенного риска и, следовательно, на назначение и приверженность медикаментозному лечению.
Mazer-Amirshahi M et al. (2014) [20]	США	В USPI 213 новых препаратов, зарегистрированных в 2003–2012 гг., были оценены данные в отношении тератогенного риска, источника данных о беременности и грудном вскармливании (на животных и людях), о родах и родоразрешении, наличия регистра беременности, «предупреждения в рамке» и использования нового формата USPI PLR, принятого в 2006 г.	Разделы USPI ЛП при беременности и в период грудного вскармливания на момент регистрации и последующие изменения.	Наиболее часто для ЛП при беременности FDA одобрялась категория риска C (51,6%). Для 92,9% препаратов данные о беременности были получены в исследованиях на животных, а в случае 5,2% — на людях. Что касается грудного вскармливания, данные отсутствовали в 47,9% источников. В 85,9% источников отсутствовали данные о родах и родоразрешении. Только 2,8% препаратов содержали данные о людях, а остальные — данные о животных. Для 85% препаратов отсутствовали регистры беременности. Семь препаратов имели связанное с тератогенным риском «предупреждение в рамке». Новый формат PLR использовался для 4,7% препаратов, главным образом одобренных в 2012 г.
Warrer P et al. (2014) [21]	Дания	Исследованы источники информации о препаратах для лечения синдрома дефицита внимания и гиперактивности во время беременности и в период грудного вскармливания, продаваемые одними и теми же фармацевтическими компаниями в Австралии, США, Дании и Великобритании.	Межстрановые расхождения источников информации о применении ЛП при беременности и в период грудного вскармливания.	Были обнаружены несоответствия между странами в отношении источников представленных данных о животных и людях, типов рисков, перечисленных в отношении воздействия при беременности и в период грудного вскармливания, информации о выделении препарата в грудное молоко и рекомендаций по применению. Было обнаружено соответствие между источниками информации для препаратов, продаваемых в ЕС.
Brown E et al. (2014) [22]	Австралия	С помощью полуструктурированной анкеты изучали мнение и опыт врачей-акушеров и больничных фармацевтов ($n=41$) относительно рекомендаций в разных источниках информации применения ЛП при беременности и в период грудного вскармливания.	Восприятие медицинскими работниками разных источников информации относительно применения ЛП при беременности и в период грудного вскармливания.	Установлено, что польза утверждённой PI может иметь негативные последствия, так как рекомендации могут быть чрезмерно консервативными, устаревшими и не отражающими клиническую практику в этой области.

Автор (дата публикации) / Author (Publication Date)	Страна / Country	Источники данных и методология исследования (дизайн) / Data sources and research methodology (design)	Показатель результата / Outcome measure	Результаты и выводы / Results and conclusions
Lee SH et al. (2014) [23]	Южная Корея	Исследование включало информацию о применении 50 сердечно-сосудистых препаратов, выбранных по коду АТХ (группы C01-C09), продаваемых во всех четырёх странах. Уровень доказательств риска для плода был разделён на пять категорий, а уровень рекомендаций по применению — на четыре категории. Для оценки соответствия каждой категории рассчитывался коэффициент каппа (k) с 95% ДИ.	Соответствие между Южной Кореей, США, Великобританией и Японией информации о применении при беременности сердечно-сосудистых препаратов.	Что касается уровня доказательств риска для плода, наибольшее количество препаратов в категории «неклассифицированные» было обнаружено в Южной Корее, за которой следуют Япония и Великобритания (58, 54 и 46% соответственно, $p < 0,05$). Что касается уровня рекомендаций, большинство препаратов во всех четырёх странах были классифицированы как «противопоказанные» или «применять с осторожностью». В Японии имели самую высокую долю уровня «противопоказанные» (62%), за ней следуют Южная Корея и Великобритания (58 и 44%, $p < 0,05$). Только в США 10,0% препаратов были «совместимыми», тогда как в Южной Корее, Великобритании и Японии их не было ($p < 0,01$). Южная Корея и Япония продемонстрировали существенное согласие по уровню доказательств и рекомендаций ($k=0,69, 0,67$). Информация о применении сердечно-сосудистых препаратов при беременности сильно различалась. Надёжная информация о безопасности при беременности должна предоставляться посредством регулярных обновлений.
Arguello B et al. (2015) [24]	Португалия	Были извлечены и классифицированы SmPC 582 ЛП, доступных на сайте ЕМА в апреле 2011 г. Подраздел 4.6 «Фертильность, беременность и лактация» был извлечён из включённых SmPC, и информация о применении препарата при беременности и в период кормления грудью была проанализирована с помощью специально разработанной формы.	Полнота и применимость информации о применении ЛП при беременности и в период кормления грудью, содержащейся в европейских SmPC.	Из 534 SmPC 89,3% не упомянули, проникает ли препарат через плаценту, 67,6% заявили об отсутствии клинического опыта при беременности, а 61,4% не знали, выделяется ли препарат в грудное молоко. Рекомендации по применению ЛП при беременности и кормлению грудью были неясны в 57,0 и 16,5% SmPC, соответственно. Более чем в 90% SmPC применение препаратов было ограничено как при беременности, так и в период кормления грудью, хотя никакой информации, подтверждающей эти ограничения, представлено не было. Информация об использовании у ЖРВ не была предоставлена в 70,6% SmPC. Время, прошедшее с момента первого одобрения SmPC, не было связано с повышением качества информации.

Автор (дата публикации) / Author (Publication Date)	Страна / Country	Источники данных и методология исследования (дизайн) / Data sources and research methodology (design)	Показатель результата / Outcome measure	Результаты и выводы / Results and conclusions
Colaceci S et al. (2015) [25]	Италия	Была проанализирована информация о применении 11 антигипертензивных препаратов в период грудного вскармливания. Источниками официальной информации служили онлайн-базы данных EMA и FDA (SmPC, PL), а также научные источники.	Уровень согласия между различными источниками информации относительно использования ЛП в период грудного вскармливания.	В официальных источниках информации PL и SmPC сообщается о более высоком профиле риска, чем тот, который указан в научных источниках, и часто предлагается прерывание грудного вскармливания даже при приёме совместимых препаратов.
Tassinari MS et al. (2015) [26]	США	Для обеспечения более точной оценки возможного тератогенного риска препарата в USPI необходимы данные о людях. В связи с этим сбор и анализ данных о безопасности препарата при беременности обычно проводится в пострегистрационном периоде.	Важность в USPI данных, полученных у людей при беременности для препаратов с потенциальным тератогенным риском.	Новое Правило 2015 г. PLLR устанавливает в USPI улучшенные стандарты для включения информации об использовании рецептурных препаратов при беременности. В США Национальное исследование профилактики врождённых дефектов (NBDPS) предоставляет данные о взаимосвязи между употреблением препаратов при беременности и врождёнными дефектами.
Brown E et al. (2016) [27]	Австралия	В источниках информации о продукте для специалистов (PI) и для потребителей (CMI) был проведён тщательный анализ информации о беременности и грудном вскармливании. Рекомендации в этих официально признанных источниках были сопоставлены с принятыми клиническими информационными ресурсами по ряду препаратов ($n=245$) из 10 терапевтических групп.	Оценка рекомендаций по приёму ряда ЛП при беременности и в период грудного вскармливания в официальной медицинской документации по сравнению с другими источниками информации.	Противоречивые рекомендации были очевидны как для беременности, так и в отношении грудного вскармливания, с разногласиями в 75,9% (186/245) и 87,3% (214/245) препаратов, соответственно. PI оказался самым консервативным ресурсом, при этом 44,5% рассмотренных рекомендаций по беременности и 69% рассмотренных рекомендаций по грудному вскармливанию были более консервативными, чем в других ресурсах.
Barrow P (2018) [28]	Швейцария	Для всех ЛП, одобренных FDA в 2016–2017 гг., из подраздела 8.1 «Беременность» в USPI собрана подробная информация о доклинических данных по эмбрионально-фетальному развитию (ЭФР).	Влияние нового формата PLLR на предоставление в USPI доклинических данных для недавно зарегистрированных ЛП.	Четверть протестированных неонкологических малых молекул и все онкологические малые молекулы были тератогенными, по крайней мере, у одного вида животных. PLLR внёс согласованность в представление данных по ЭФР в USPI.
Noh Y et al. (2018) [29]	Южная Корея	Исследование маркировки включало препараты ($n=81$), одобренные в период с 2008 по 2016 гг. и продаваемые в США, Великобритании, Японии и Южной Корее. Уровень доказательств риска для плода был разделён на пять категорий, а уровень	Уровни доказательств риска для плода и рекомендаций по применению в маркировке новых ЛП при беременности в четырёх странах.	Что касается уровня доказательств, категория «неклассифицированный» была самой высокой в Японии (33,3%), намного ниже в США (2,5%), Великобритании (6,2%) и Южной Корее (6,2%; $p < 0,01$). Что касается уровня рекомендаций, категория «противопоказанный» была самой низкой в США (9,9%), но высокой в Великобритании (50,6%),

Автор (дата публикации) / Author (Publication Date)	Страна / Country	Источники данных и методология исследования (дизайн) / Data sources and research methodology (design)	Показатель результата / Outcome measure	Результаты и выводы / Results and conclusions
Noh Y et al. (2018) [29]	Южная Корея	рекомендаций по применению — на четыре категории. Коэффициент Каппа (k) с 95% ДИ был рассчитан для оценки соответствия для каждой категории.		Японии (50,6%) и Южной Кореи (42,0%; $p < 0,01$). Пара Южная Корея — Великобритания продемонстрировали существенное согласие как по доказательствам риска ($k=0,80$, 95% ДИ: 0,67–0,94), так и по уровню рекомендаций ($k=0,64$, 95% ДИ: 0,46–0,82), тогда как пары Южная Корея — Япония и Южная Корея — США продемонстрировали удовлетворительное или умеренное согласие.
Holmes AP et al. (2019) [30]	США	В 10 информационных ресурсах были проанализированы рекомендации по 19 широко используемым препаратам для кормления грудью. Был проведён обзор каждого препарата в каждом ресурсе, и дана оценка опубликованным рекомендациям.	Оценка рекомендаций по грудному вскармливанию для отдельных ЛП в различных источниках информации на основе степени совместимости и безопасности	В справочниках <i>Medications and Mothers' Milk 18th Edition</i> и <i>LactMed</i> было указано наибольшее количество препаратов, совместимых с грудным вскармливанием, за ними следуют <i>Lexicomp Online</i> , <i>Drugs in Pregnancy and Lactation Online</i> и <i>Eocrates</i> . <i>LactMed</i> выделяется из этой группы: в среднем на один препарат приходится 15,1 ссылок, а количество ссылок варьируется от 0 до 58. Между ресурсами сохраняются различия в рекомендациях по безопасности препаратов в период грудного вскармливания.
Byrne JJ et al. (2020) [31]	США	В поперечном исследовании 290 ЛП, относящихся к 19 терапевтическим категориям и одобренных FDA в период с 2010 по 2019 гг., из USPI была извлечена информация и рассмотрены любые последующие её обновления. Данные были оценены в отношении беременности и грудного вскармливания (у людей и животных), регистров беременности, «предупреждений в рамке» и принятого в 2015 г. формата PLLR,	Определение ЛП, соответствующих формату PLLR, оценка того, сколько новых ЛП имеют данные о применении у людей и животных, специфичные для беременности и грудного вскармливания	Подчёркивание сохраняющейся необходимости включения беременности, грудного вскармливания и репродукции в клинические испытания. «Предупреждения в рамке» имелись для 89 препаратов (30,7%; 95% ДИ: 25,4–36,3%), из которых 3 (3,4%; 95% ДИ: 0,7–9,5%) касались беременности. За 10 лет анализа данных значительно больше было в формате PLLR (p для тренда $< 0,001$). Большинство одобренных ЛП имеют данные при беременности, полученные из исследований на животных (260 продуктов; 89,7%; 95% ДИ: 85,6–92,9%), но только 31 (10,7%; 95% ДИ: 7,4–14,8%) имеют данные, полученные из исследований на людях. Только 148 препаратов (51,0%; 95% ДИ: 45,1–56,9%) имели данные о грудном вскармливании, 143 (49,3%; 95% ДИ: 43,4–55,2%) из исследований на животных и 8 (2,8%; 95% ДИ: 1,2–5,4%) из исследований на людях.

Автор (дата публикации) / Author (Publication Date)	Страна / Country	Источники данных и методология исследования (дизайн) / Data sources and research methodology (design)	Показатель результата / Outcome measure	Результаты и выводы / Results and conclusions
Namazy J et al. (2020) [32]	США	В январе 2018 г. случайной выборке американских членов Американской академии аллергии, астмы и иммунологии был разослан онлайн-опрос, разработанный FDA в сотрудничестве с Американской академией аллергии, астмы и иммунологии.	Осведомлённость и использование PLLR лицами, назначающими ЛП, а также ценность и понимание формата PLLR на примере подраздела 8.1 «Беременность» USPI.	Из 1500 человек, получивших анкету, 184 (12%) заполнили её. Средний возраст респондентов составил 56 лет, и в среднем они лечили по 2 беременные женщины в месяц. Менее половины (46%) респондентов знали, что буквенная система категорий риска при беременности была заменена на описательную. После прочтения примера большинство респондентов (68%) не сочли описательную часть краткой. Однако 71% респондентов сочли полезной информацию о фоновом риске и риске, связанном с заболеванием. Большинство респондентов (95%) продолжают использовать буквенные категории риска при беременности для принятия решений о назначении препаратов.
Harris JB et al. (2021) [33]	США	В 9 информационных ресурсах по ЛП были проанализированы рекомендации для 23 препаратов при беременности. Определялось количество ссылок на монографию препарата и год публикации последней ссылки. Вторичный анализ включал оценку ссылок и включение рейтингов категории беременности.	Оценка того, предоставляют ли широко используемые информационные ресурсы о ЛП информацию при беременности, аналогичную требованиям PLLR.	LexiComp® Online Pregnancy & Lactation, In-Depth копирует новую структуру PLLR и постоянно имеет наибольшее количество и самые последние ссылки, когда включаются препараты. <i>Drugs in Pregnancy and Lactation</i> был следующим по близости к PLLR с точки зрения содержания и вторым по количеству ссылок на монографию; однако, самая последняя ссылка была годом публикации учебника. Несколько информационных ресурсов о препаратах включали рейтинги категорий беременности, которые должны быть удалены из маркировки препаратов в соответствии с PLLR.
Nörby U et al. (2021) [34]	Швеция	Были проанализированы такие препараты, как ибупрофен, ондансетрон, оланзапин, финголимод, метилфенидат и адалимумаб. Рекомендации были отнесены к различным категориям источников данных, для пациентов и для медицинских работников, и сравнены между категориями источников данных для каждого препарата и языка.	Расхождения в информации о применении ЛП при беременности и в период грудного вскармливания между онлайн-ресурсами для пациентов и медицинских работников на четырёх европейских языках.	Для пациентов во всех источниках совпадали 11/24 (46%) и 4/24 (17%) рекомендаций при беременности и кормлении грудью, соответственно. Соответствующие показатели источников для медицинских работников составили 13/24 (54%) и 5/24 (21%). Нормативные источники, как правило, содержали более ограничительные рекомендации. Рекомендации TIS по применению ЛП при беременности и кормлению грудью совпадали в 25/27 (93%) и 15/22 (68%) случаях, соответственно. Необходима дальнейшая работа по гармонизации информации внутри стран и между ними, чтобы избежать противоречивых сообщений.

Автор (дата публикации) / Author (Publication Date)	Страна / Country	Источники данных и методология исследования (дизайн) / Data sources and research methodology (design)	Показатель результата / Outcome measure	Результаты и выводы / Results and conclusions
Aydin V et al. (2021) [35]	Турция	В описательном исследовании была изучена информация, содержащаяся в действующих SmPC/PIL, относительно применения при беременности и в период грудного вскармливания в общей сложности 118 ЛП с показаниями к тошноте/рвоте, из которых 21 препарат был оригинальным и относился к 12 группам системы АТХ.	Согласованность в SmPC/PIL информации, относящейся к применению при беременности и в период грудного вскармливания ЛП для лечения тошноты/рвоты.	Во всех SmPC/PIL отсутствовали показания о применении препарата при беременности или соответствующая информация о дозировке. Согласно классификации FDA, категории тератогенного риска препаратов были В (83,1%), С (15,2%) и D (1,7%). Беременность была противопоказана для всех препаратов трописетрона; беременность — в 38,5%, грудное вскармливание — в 46,2% препаратов метоклопрамида и грудное вскармливание — в 66,7% препаратов дименгидрината. Сообщалось, что препарат выводится через молоко и плаценту в 60,2% и 35,6% SmPC, соответственно. Присутствие слов «беременность» и «грудное вскармливание» в разделе «меры предосторожности при применении» в PIL показало внутрилекарственные различия для ряда препаратов. За исключением апрепитанта, между SmPC/PIL оригинальных и воспроизведённых препаратов было обнаружено как минимум одно существенное различие. Наиболее часто (15,0%) существенные различия встречались в разделе PIL, предназначенном грудному вскармливанию. Полученные данные свидетельствуют о том, что при разработке содержания SmPC/PIL необходимы новые подходы как с точки зрения стандартизации, так и полезности в клинической практике.
Alem G et al. (2022) [36]	США	Было проведено поперечное исследование для оценки знаний и отношения медицинских работников к новому PLLR. Основным результатом этого исследования было знание формата PLLR. Описательный статистический анализ был выполнен для всех переменных исследования, а линейный регрессионный анализ был выполнен для оценки прогностических факторов знания PLLR.	Знание и отношение к формату PLLR среди фармацевтов и врачей.	В поперечном исследовании, в котором приняли участие 167 медицинских работников, большинство из них были фармацевтами (78,4%). Общий балл знаний был низким, среднее количество правильно отвеченных пунктов составило 3,03 из 7. Из всех изученных предикторов только пол ($p < 0,01$) и балл знаний по буквенной категории риска при беременности ($p < 0,05$) были значимыми предикторами знаний о PLLR с поправкой на другие факторы.

Автор (дата публикации) / Author (Publication Date)	Страна / Country	Источники данных и методология исследования (дизайн) / Data sources and research methodology (design)	Показатель результата / Outcome measure	Результаты и выводы / Results and conclusions
Robinson A et al. (2022) [37]	США	В рандомизированном исследовании, основанном на опросе, в случайном порядке были розданы две версии анкет. Респондентов просили оценить вероятность назначения препарата. Первая версия содержала клиническую виньетку с указанием на рассматриваемый препарат, подробную информацию о препарате и буквенную категорию риска при беременности (А, В, С или D). Вторая версия содержала идентичную информацию, но без буквенной категории риска при беременности. Была построена смешанная линейная модель с вероятностью назначения препарата в качестве зависимой переменной, обработанной как интервальная шкала.	Оценить, в какой степени исключение из маркировки FDA буквенной категории риска при беременности ЛП влияет на вероятность того, что врачи будут выписывать эти препараты.	Из 169 розданных анкет было возвращено 162 (96%). Анализ простых эффектов показал, что наличие буквенной категории риска при беременности существенно влияет на решение о назначении препаратов категории В ($p < 0,001$) и С ($p = 0,008$), но не А или D. Участники значительно реже назначали препараты класса В и С, когда буквенные категории риска не были доступны для просмотра. Эти результаты оставались значимыми даже при контроле ковариаций ($p = 0,001$).

Примечания: АТХ — Анатомическая, Терапевтическая и Химическая классификационная система; ДИ — доверительный интервал; ЕС — Европейский союз; ЖРВ — женщины репродуктивного возраста; ЛП — лекарственный препарат; США — Соединенные Штаты Америки; ADEC (от Australian Drug Evaluation Committee — Австралийский комитет по оценке лекарственных препаратов); CMI (от Consumer Medicines Information — информация о лекарствах для потребителей); EMA (от European Medicines Agency — Европейское агентство лекарственных препаратов); FASS (от Swedish Catalogue of Approved Drugs — Шведский каталог разрешенных препаратов); FDA (от US Food and Drug Administration — Управления по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и лекарственных препаратов США); PI (от Product Information — информация о продукте); PIL (от Patient Information Leaflet — информационный листок для пациентов); PL (от Patient Leaflet — листок для пациентов); PLLR (от Pregnancy and Lactation Labeling Rule — Правило маркировки рецептурных препаратов при беременности и в период грудного вскармливания); PLR (от Physician Labeling Rule — Правило врачебной маркировки рецептурных препаратов); SmPC (от Summaries of Product Characteristics — краткое описание характеристик продукта); TIS (от Teratology Information Services — информационные службы по тератологии); USPI (от US Prescribing Information — информация о назначении).

Notes: ADEC — Australian Drug Evaluation Committee; CMI—Consumer Medicines Information; EMA — European Medicines Agency; FASS — Swedish Catalogue of Approved Drugs; FDA — The US Food and Drug Administration; PI — Product Information; PIL — Patient Information Leaflet; PL — Patient Leaflet; PLLR — Pregnancy and Lactation Labeling Rule; PLR — Physician Labeling Rule; SmPC — Summaries of Product Characteristics; TIS — Teratology Information Services; USPI — US Prescribing Information; АТХ — Anatomical Therapeutic Chemical Classification System; ДИ — confidence interval; ЖРВ — women of reproductive age; ЕС — EU — European Union; ЛП — drug, medicinal products; США — USA — United States of America.

Характеристики исследований / Research characteristics

Почти половина данных была взята из информационных документов о препарате, размещённых на сайтах национальных регуляторных органов ($n=10$; 41,7%) [20, 21, 23–25, 27–29, 31, 35]. В ряде исследо-

ваний ($n=7$; 29,15%) данные были получены путём опроса медицинских работников, беременных и небеременных женщин с помощью традиционных интервью [15, 18, 22], анкет [19, 37] и онлайн-опросов [32, 36]. Остальные данные были получены из различных электронных источников информации, пе-

чатных каталогов и справочников, рекомендаций фармацевтических и медицинских информационных организаций, тератологических информационных центров ($n=7$; 29,15%) [14, 16, 17, 26, 30, 33, 34].

Дизайн исследования, включая методологические аспекты, был подробно описан не во всех статьях. Исследования были перекрёстными ($n=3$; 12,5%) [20, 24, 31], опросными/анкетными ($n=7$; 29,15%) [15, 18, 19, 22, 32, 36, 37], описательными сравнительными ($n=11$; 45,85%) [14, 17, 21, 23, 25, 27, 29, 30, 33–35] или другими ($n=3$; 12,5%) [16, 26, 28].

Использовались различные аналитические подходы, включая: простой описательный анализ ($n=14$; 58,4%) [14–16, 20–22, 25, 27, 30, 32–35, 37], описательный анализ с проверкой значимости ($n=8$; 33,3%) [17–19, 23, 24, 29, 31, 36] или другие ($n=2$; 8,3%) [26, 28].

Следует отметить сложность разграничения аддитивных эффектов, условных связей и множественных причинно-следственных связей между включёнными переменными. Парно сопоставленные категориальные данные сравнивались с категоризированными рекомендациями из двух источников информации о ЛП, которые могли быть описаны в разных терминах, что позволило провести статистический анализ с использованием теста Макнемара [17] и теста хи-квадрат (χ^2) [23, 29, 31] или, при необходимости, оценки Мантеля-Хензеля [31] для определения тенденции. Соответствие между показателями также оценивалось путём расчёта коэффициента каппа (k) без поправки на распространённость [17, 23, 29] или с поправкой [24]. Кроме того, для определения нормальности распределения выборки использовался тест Колмогорова-Смирнова, а непараметрические тесты использовались для изучения взаимосвязи между временем, прошедшим с момента последнего обновления информации о ЛП для использования, и двухуровневыми категориальными переменными (тест Манна-Уитни) [24]. Для оценки отношения рисков (ОР) и соответствующих 95% доверительных интервалов (ДИ) правильной интерпретации предупреждений для ковариат в модели по сравнению с каждым исходным состоянием использовалась обобщённая линейная модель с распределением Пуассона и функцией логарифмической связи [18]. Для изучения влияния личностных особенностей на параметры использовались множественный линейный и логистический регрессионный анализы [19, 36]. Однако для изучения различий между парами беременных женщин и их врачей общей практики данные были проанализированы с использованием смешанной линейной модели для оценки тератогенного риска

и обобщённых балльных уравнений для уверенности в использовании ЛП и понимания текста [19]. Простой и множественный линейный регрессионный анализ был проведён для определения факторов, предсказывающих знание врачами нового формата раздела о беременности в документе WMI [36]. Описательная статистика была рассчитана для всех переменных исследования, включая средние значения для непрерывных переменных и процентные доли для категориальных переменных.

Риск предвзятости в исследованиях / The risk of bias in research

Важно помнить о возможных видах предвзятости, связанных с каждым источником данных. Например, переоценка расхождений в материале, когда противопоказания в справочной литературе были причиной обращения за советом в центр информации о ЛП, где большинство рекомендаций было классифицировано при участии только одного фармацевта [17]. Следует иметь в виду, что оценки тератогенного риска и уверенности в использовании препарата могут быть основаны на описании гипотетических случаев с условиями или показателями, которые заменяют клиническую ситуацию [20, 23, 24]. Опросы женщин репродуктивного возраста и беременных могут быть подвержены ошибкам отбора, что означает, что результаты нельзя обобщать в зависимости от уровня образования или использования самолечения [23, 24]. В одном из исследований не изучалась медицинская документация, поэтому не было информации о состоянии здоровья пациенток и, в частности, о том, был ли у них реальный опыт применения препарата [23]. Однако, если возникнет ситуация, когда потребуются медикаментозная терапия при беременности, различия в восприятии риска в паре врач-пациент могут сыграть важную роль в процессе принятия решения [24]. Что касается опроса врачей-специалистов, то, поскольку респонденты практиковали в небольшом географическом районе и невозможно было определить, отличались ли нереспонденты от респондентов, это могло внести погрешность в отбор и ограничить обобщаемость данных [36]. Следует отметить, что по многим из рассмотренных препаратов не было данных о применении при беременности, а между появлением новых данных и их включением в документ WMI часто проходит значительный промежуток времени [20]. Однако это не должно оправдывать тот факт, что данные о безопасности или рекомендации, основанные на данных тех же исследований на животных или отчётов

о случаях на людях, зависят от страны, в которой ЛП продаётся [21]. Другой пример: ряд существующих ограничений не позволил получить рекомендации в каждой категории источников данных по каждому препарату, что привело к потенциальной погрешности анализа при сравнении всех источников данных по всем исследуемым препаратам [34]. В то же время различия в документах WMI могут быть вызваны разными специфическими выражениями и фразами, которые составители используют при подготовке контента WMI для одного и того же ЛП [23, 29, 35].

Результаты отдельных исследований / The results of individual studies

Особого внимания заслуживают комплексные исследования по оценке полноты, применимости и безопасности информации в документах WMI о применении препарата при беременности и в период грудного вскармливания ($n=3$; 12,5%), проведённые в США [20, 31] и ЕС [24]. Эти исследования выявили недостаток важной информации в документе, особенно отсутствие данных о людях, что может ограничить своевременный доступ к эффективной фармакотерапии для этих групп населения.

Одним из наиболее значимых направлений стали описательные сравнительные исследования частоты и характера расхождений между различными источниками информации ($n=10$; 41,7%) [17, 21–23, 25, 27, 29, 30, 34, 35]. Существуют межстрановые несоответствия в содержании документов WMI для ЛП, продаваемых одними и теми же фармацевтическими компаниями [21, 23, 29], а также различия в документированной информации между разными источниками информации [17, 22, 27, 30, 34]. Существует несогласованность между различными официально признанными источниками информации как для медицинских работников и пациентов [25], так и для оригинальных и воспроизведённых препаратов [35]. Несоответствие информации о безопасности применения препарата при беременности и в период грудного вскармливания может привести к неоптимальному лечению беременных и кормящих женщин, риску для плода или младенца, а также к непреднамеренному прекращению грудного вскармливания.

На решение назначить или не назначить ЛП при беременности, могут повлиять знания и восприятие тератогенного риска, формулировки и различия в рекомендациях между разными источниками информации, а также доступность информации о пре-

парате для отдельных пациентов и медицинских работников. В ряде исследований ($n=5$; 20,8%) были определены современные системы градации риска при беременности, основанные на данных, полученных на людях и животных [14, 16]. Также была продемонстрирована эффективность документов WMI в предупреждении о тератогенности ЛП [18] и необходимость адаптации их содержания к уровню восприятия риска и желанию беременной женщины получить эту информацию [15, 19]. Однако классификационные системы, разработанные ранее для помощи врачам в интерпретации тератогенного риска, связанного с назначением ЛП, могут вызвать значительную путаницу среди пользователей этих систем из-за различий в распределении категорий риска для одного и того же препарата, что ограничивает их полезность и надёжность.

В США информация о назначении ЛП разделена на конкретные подразделы, содержание которых регулируется недавно опубликованным Правилom маркировки при беременности и лактации (Pregnancy and Lactation Labelling Rule; PLLR), которое было предметом особого интереса в нескольких исследованиях ($n=6$; 25,0%) [26, 28, 32, 33, 36, 37]. Поскольку данные о животных предоставляют важные ранние сигналы о потенциальном риске для плода любого пренатального воздействия ЛП, это правило внесло последовательность в представление данных о токсичности для развития эмбриона и плода в USPI [28]. Однако использование этой информации не является строгим подходом к пониманию риска для человека, поэтому для более точной оценки потенциального тератогенного риска необходимы данные о людях, которые чаще всего получают в ходе постмаркетинговых исследований, а не клинических испытаний. В одной из статей отмечается, что в США Национальное исследование по предотвращению врождённых дефектов (NBDPS), наряду с другими крупными исследованиями по наблюдению за беременностью, играет решающую роль в предоставлении необходимой информации о воздействии ЛП на плод и лучшем понимании риска врождённых дефектов [26]. Кроме того, были выявлены пробелы в знаниях медицинских работников о вышеупомянутом новом нормативном акте (PLLR), что указывает на необходимость согласованных усилий по внедрению непрерывного медицинского и фармацевтического образования для улучшения знаний в этой области [32, 36, 37]. Наконец, при оценке информационных источников, широко используемых в практике, на предмет их сходства с требованиями нового нормативного формата, только два из девяти источников

по применению ЛП при беременности предоставляли информацию в формате, наиболее близком к формату, требуемому регулятором [33].

Подробная информация о результатах исследований представлена в таблице 2.

Обсуждение результатов / Discussion of the results

Резюме доказательств и ограничения / Summary of evidence and limitations

В процессе регистрации ЛП национальные органы регулирования устанавливают различные правила формирования первичных источников информации, которые подлежат контролю в рамках существующей в каждой стране системы фармаконадзора [2, 3]. Согласно рекомендациям авторитетных регуляторных органов по всему миру, таких как Управление по контролю за пищевыми продуктами и лекарственными препаратами США (FDA) и Европейское агентство по лекарственным препаратам (EMA), стандартная информация о препарате включает данные о рисках и пользе, показаниях к применению, профилях побочных реакций, предупреждениях для здоровья населения, клинической фармакологии, результатах клинических испытаний и консультировании пациентов. Несмотря на важность USPI, 91,2% из 468 препаратов, одобренных в США в период с 1980 по 2000 год, не содержали достаточной информации о применении при беременности [38]. В исследовании 172 новых препаратов, утверждённых в США в период с 2000 по 2010 год, 126 (73,3%) препаратов не имели данных о безопасности при беременности, а тератогенный риск при беременности у человека был неопределённым для 168 (97,7%) новых препаратов. Исследование также показало, что среднее время перехода одобренного препарата из категории неопределённого в категорию определённого риска при беременности составило 27 лет [39]. При этом эффективность источника информации о ЛП, как инструмента управления рисками, оспаривается, поскольку некоторые исследования показали отсутствие его влияния на поведение при назначении препарата или понимание пациентами инструкции по применению [4, 12].

Согласно документам WMI, использование у женщин репродуктивного возраста потенциально тератогенных препаратов должно быть максимально безопасным. Во многих случаях их применение неизбежно из-за отсутствия столь же эффективного альтернативного лечения [40]. Важно помнить, что ежегодно в мире беременеют более 200 миллионов женщин [41], и большинство из них принимают

хотя бы один препарат во время беременности [42]. Врождённые дефекты встречаются примерно у 1–3% населения в целом, а основные врождённые аномалии — примерно у 2–4% всех беременностей, из которых 20–25% имеют генетическое происхождение, а около 10% — экзогенную и потенциально предотвратимую причину (например, приём лекарств, материнский диабет, злоупотребление алкоголем) [43, 44]. Хотя тератогенное действие ЛП, по оценкам, вызывает около 1% врождённых пороков развития, многие врачи и пациенты склонны переоценивать их распространённость [43]. Существует большое количество препаратов с неизвестной тератогенностью или фетотоксичностью [38, 44], хотя список препаратов, являющихся специфическими тератогенами, невелик и стабилен.

Исследования фармакологической безопасности при беременности на основе данных из документов WMI / Pharmacological safety studies during pregnancy based on data from the WMI documents

В 1990-е и 2000-е гг. широкое распространение получили исследования лекарственной безопасности, ориентированные на официально утверждённую информацию о препаратах из различных источников [45–47]. Хотя утверждённая информация важна для принятия решений о назначении ЛП и является важным источником информации о безопасности, в разных странах, этот документ часто является взаимоисключающим и может содержать недостоверную информацию [5, 48, 49]. Для беременных несоответствия в официальной информации о ЛП были выявлены в ходе уже ранних европейских исследований [50, 51]. Французское исследование показало несоответствия в использовании ЛП при беременности как в рамках одного SmPC, так и между SmPC для воспроизведённых эквивалентов [51]. Другие исследователи обнаружили несоответствия между информацией в листовках-вкладышах для пациентов различных брендов идентичных по составу препаратов при их использовании во время беременности [50].

Лишь в нескольких исследованиях, включённых в наш обзор, непосредственно анализировалось использование ЛП с точки зрения полноты и достоверности информации на момент регистрации и последующих изменений [20, 24, 31]. Рассмотрены рекомендации по безопасности [14, 17, 25–28, 30, 33] и различия между странами в уровне доказательств риска для плода и уровне рекомендаций по применению [21, 23, 29, 34]. Гораздо реже изу-

чалась воспринимаемая клиническая полезность официальной информации для принятия решений [16, 22], понимание предупреждения о риске [18], уровень восприятия риска [15, 19], согласованность информации для врачей и пациентов [35] или осведомлённость и использование нового формата маркировки врачами [32, 36, 37]. Формулировка информации о препарате может влиять на восприятие тератогенного риска и, следовательно, на назначение и приверженность [15, 19].

Отсутствие доказательств, подтверждающих конкретные рекомендации по применению ЛП при беременности, признано серьёзной проблемой для здоровья женщин. Медицинские работники полагаются на имеющиеся данные о рисках при принятии решений и ежедневно сталкиваются с трудностями при оценке рисков и пользы ЛП [52]. В Европе впервые было проведено исследование, в котором специально сравнивались информационные документы препаратов для лечения синдрома дефицита внимания с гиперактивностью при беременности и в период грудного вскармливания, выпускаемых одними и теми же фармацевтическими компаниями в нескольких странах [21]. Исследование выявило расхождения между странами в данных, полученных на животных и людях, о типах рисков для плода или младенца, находящегося на грудном вскармливании, связанных с материнским воздействием, выделением препарата с грудным молоком и рекомендациями по применению [21]. Модификация данных доклинических, клинических и эпидемиологических исследований в оценку рисков остаётся сложным процессом, как и в случае с рекомендациями по применению ЛП при беременности и в период кормления грудью. Более того, вполне вероятно, что отсутствие последовательной официальной информации о применении ЛП в этих группах населения является одной из основных причин чрезмерной осторожности, основанной на предположениях, а не на доказательствах риска. Поэтому повышение доступности данных в рекомендациях для беременных является необходимым шагом для того, чтобы выбор их пациентами основывался на доказательствах, а не на предположениях [53].

Два исследования, проведённые в США, включали предупреждение о риске тератогенности и подсчитали, что в среднем только 5–10% имеющих препараты имеют адекватный мониторинг, тестирование и информацию о назначении для обеспечения их безопасности при беременности [20, 31]. Также чрезвычайно важно, чтобы женщины репродуктивного возраста получали последовательную

и научно обоснованную информацию о ЛП для обеспечения здоровья матери, плода и ребёнка, находящегося на грудном вскармливании [24]. Кроме того, исследования [15, 19] показывают, что формулировка информации в листовке-вкладыше играет важную роль в увеличении или уменьшении беспокойства по поводу тератогенности. Беременные, как правило, менее уверены в безопасном применении препарата, чем их лечащие врачи. Это подтверждает их высокое восприятие тератогенного риска. Между тем информация о препарате рассматривается медицинскими работниками как очень консервативный ресурс, и доверие к ней может иметь далеко идущие негативные последствия для женщины, плода и младенца, находящегося на грудном вскармливании [22]. Помимо общего отсутствия данных о безопасности большинства ЛП [24, 38], при использовании препарата в перинатальном периоде часто встречается неточная информация и несоответствия между онлайн-источниками и информационными брошюрами для пациентов [27, 34]. Чтобы принять обоснованное решение, женщинам и медицинским работникам необходимо получить достоверную информацию о безопасности ЛП при беременности и в период грудного вскармливания.

Заключение / Conclusion

Всё более широкое использование ЛП во время беременности во всём мире и ежегодная регистрация новых препаратов, большинство из которых содержат ограниченную информацию о безопасности при беременности или не содержат её вовсе, подтверждают актуальность данного систематического обзора. Ограничением обзора является неоднородный характер литературы, что не позволило провести метаанализ. В обзоре отмечаются существенные пробелы в знаниях о безопасности ЛП при беременности, а также мировая озабоченность их потенциальным тератогенным действием. Адекватность оценки тератогенного риска ЛП оценивается на основе анализа официально признанных источников информации. Повышение доступности данных при беременности — необходимый шаг для выработки научно обоснованных рекомендаций по лечению, чтобы решения основывались на доказательствах, а не на предположениях. Оптимизация материнского здоровья требует приоритета благополучия и автономии матери в принятии решений. Несмотря на то что в литературе существует единое мнение о сложности понимания тератогенного

риска из-за научной неопределенности, его реалистичное восприятие необходимо для того, чтобы женщины репродуктивного возраста придерживались оптимизации своей фармакотерапии. Будущие

исследования также должны быть направлены на понимание того, как концептуализируется тератогенный риск, и причин тенденции к его преувеличению.

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. *Решетько О. В.* — общее руководство, написание текста, редактирование, финальное утверждение рукописи; *Луцевич К. А.* — концепция и дизайн исследования, поиск публикаций и систематический обзор, написание текста, редактирование; *Луцевич Т. С.* — поиск публикаций и систематический обзор, анализ и интерпретация результатов, написание текста.

Финансирование

Работа выполнялась без спонсорской поддержки.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Решетько Ольга Вилоровна — д. м. н., профессор, зав. кафедрой фармакологии ФГБОУ ВО Саратовский ГМУ им. В. И. Разумовского Минздрава России, Саратов, Российская Федерация

Автор, ответственный за переписку

e-mail: reshetko@yandex.ru

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-3107-7636>

РИНЦ SPIN-код: 7569-7915

Луцевич Константин Александрович — к. м. н., доцент, ФГБОУ ВО Саратовский ГМУ им. В. И. Разумовского Минздрава России, Саратов, Российская Федерация

e-mail: lutsevich78@mail.ru

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-8519-2181>

Луцевич Татьяна Сергеевна — врач-клинический фармаколог, ФГБОУ ВО Саратовский ГМУ им. В. И. Разумовского Минздрава России, Саратов, Российская Федерация

e-mail: trits@mail.ru

ADDITIONAL INFORMATION

Conflict of interests

The authors state that there is no conflict of interest.

Authors' participation

All the authors made a significant contribution to the preparation of the paper, read and approved the final version of the article before publication. *Reshetko OV* — general administration, text writing, editing, final approval of the manuscript. *Lutsevich KA* — conceptualization and design of research, search for publications and systematic review, text writing, editing. *Lutsevich TS* — search for publications and systematic review, analysis and interpretation of the results, text writing.

Financing

The work was carried out without sponsorship.

ABOUT THE AUTHORS

Olga V. Reshetko — Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of Department of Pharmacology, Saratov State Medical University named after V. I. Razumovskiy, Saratov, Russian Federation

Corresponding author

e-mail: reshetko@yandex.ru

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-3107-7636>

RSCI SPIN-code: 7569-7915

Konstantin A. Lutsevich — Cand. Sci. (Med), Associate Professor, Saratov State Medical University named after V. I. Razumovskiy, Saratov, Russian Federation

e-mail: lutsevich78@mail.ru

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-8519-2181>

Tatjana S. Lutsevich — Clinical pharmacologist, Saratov State Medical University named after V. I. Razumovskiy, Saratov, Russian Federation

e-mail: trits@mail.ru

Список литературы / References

1. Mayall SJ, Banerjee AK. Therapeutic risk management of medicines, 1st ed. Woodhead Publishing; 2014. EBook ISBN: 9781908818270.
2. Yuan HT, Raynor DK, Aslani P. Comparison of International Regulations for Written Medicine Information (WMI) on Prescription Medicines. *Ther Innov Regul Sci*. 2019 Mar;53(2):215-226. doi: 10.1177/2168479018776949.
3. Nualdaisri P, Corlett SA, Krska J. Provision and need for medicine information in Asia and Africa: a scoping review of the literature. *Drug Saf*. 2021;44(4):421-37. doi: 10.1007/s40264-020-01038-8.
4. Davis TC, Wolf MS, Bass PF 3rd, et al. Literacy and misunderstanding prescription drug labels. *Ann Intern Med*. 2006;145(12):887-94. doi: 10.7326/0003-4819-145-12-200612190-00144.

5. Kesselheim AS, Franklin JM, Avorn J, Duke JD. Speaking the same language? International variations in the safety information accompanying top-selling prescription drugs. *BMJ Qual Saf*. 2013;22(9):727-34. doi: 10.1136/bmjqs-2012-001704.
6. Eichler HG, Abadie E, Baker M, Rasi G. Fifty years after thalidomide; what role for drug regulators? *Br J Clin Pharmacol*. 2012;74(5):731-3. doi: 10.1111/j.1365-2125.2012.04255.x.
7. Аляутдин Р.Н., Романов Б.К. Формирование системы профессиональной информации о лекарственных препаратах: quo vadis? *Российский медицинский журнал*. 2016;22(3):162-165. [Alyautdin RN, Romanov BK. The development of system of professional information about pharmaceuticals: Quo vadis? *Rossiiskii meditsinskii zhurnal = Medical Journal of the Russian Federation, Russian journal*. 2016;22(3):162-165. (In Russ.)]. doi: 10.18821/0869-2106-2016-22-3-162-165.
8. Koren G, Sakaguchi S, Klieger C, et al. Toward improved pregnancy labeling. *J Popul Ther Clin Pharmacol*. 2010;17(3):e349-e357.
9. Луцевич К.А., Решетько О.В. Фармакологическая безопасность при беременности: современные знания, практика и фармакоэпидемиологические подходы к изучению и признанию лекарственных средств с тератогенным риском. *Педиатрическая фармакология*. 2019;16(1):19-29. [Lutsevich KA, Reshetko OV. Pharmacological safety in pregnancy: modern knowledge, practice and pharmacoepidemiological approaches to the studying and recognizing of drugs with teratogenic risk. *Pediatricheskaya farmakologiya = Pediatric Pharmacology*. 2019;16(1):19-29. (In Russ.)]. doi: 10.15690/pf.v16i1.2000.
10. Wesley BD, Sewell CA, Chang CY, et al. Prescription medications for use in pregnancy - perspective from the US Food and Drug Administration. *Am J Obstet Gynecol*. 2021;225(1):21-32. doi: 10.1016/j.ajog.2021.02.032.
11. Wilmer E, Chai S, Kroumpouzou G. Drug safety: pregnancy rating classifications and controversies. *Clin Dermatol*. 2016;34(3):401-9. doi: 10.1016/j.clindermatol.2016.02.013.
12. Freeman J, Bwire R, Houn F, et al. Teratogenic drugs and risk management: an implementation assessment. *Ther Innov Regul Sci*. 2014;48(4):420-7. doi: 10.1177/2168479013516776.
13. Liberati A, Altman DG, Tetzlaff J, et al. The PRISMA statement for reporting systematic reviews and meta-analyses of studies that evaluate health care interventions: explanation and elaboration. *PLoS Med*. 2009;6(7):e1000100. doi: 10.1371/journal.pmed.1000100.
14. Addis A, Sharabi S, Bonati M. Risk classification systems for drug use during pregnancy: are they a reliable source of information? *Drug Saf*. 2000;23(3):245-53. doi: 10.2165/00002018-200023030-00006.
15. Pole M, Einarson A, Pairaudeau N, Einarson T, Koren G. Drug labeling and risk perceptions of teratogenicity: a survey of pregnant Canadian women and their health professionals. *J Clin Pharmacol*. 2000;40(6):573-7.
16. Boothby L, Doering P. FDA labeling system for drugs in pregnancy. *Ann Pharmacother*. 2001;35(11):1485-9. doi: 10.1345/aph.1A034.
17. Frost Widnes SK, Schjott J. Advice on drug safety in pregnancy: are there differences between commonly used sources of information? *Drug Saf*. 2008;31(9):799-806. doi: 10.2165/00002018-200831090-00008.
18. You WB, Grobman W, Davis T, et al. Improving pregnancy drug warnings to promote patient comprehension. *Am J Obstet Gynecol*. 2011 Apr;204(4):318.e1-5. doi: 10.1016/j.ajog.2010.12.040.
19. Widnes SF, Schjott J, Eide GE, Granas AG. Teratogenic risk perception and confidence in use of medicines in pairs of pregnant women and general practitioners based on patient information leaflets. *Drug Saf*. 2013;36(6):481-9. doi: 10.1007/s40264-013-0035-9.
20. Mazer-Amirshahi M, Samiee-Zafarghandy S, Gray G, van den Anker JN. Trends in pregnancy labeling and data quality for US-approved pharmaceuticals. *Am J Obstet Gynecol*. 2014 Dec;211(6):e90.e1-11. doi: 10.1016/j.ajog.2014.06.013.
21. Warrer P, Aagaard L, Hansen EH. Comparison of pregnancy and lactation labeling for attention-deficit hyperactivity disorder drugs marketed in Australia, the USA, Denmark, and the UK. *Drug Saf*. 2014;37(10):805-13. doi: 10.1007/s40264-014-0215-2.
22. Brown E, Hotham E, Hotham N. Views of obstetric practitioners and hospital pharmacists on Therapeutic Goods Administration approved product information for pregnancy and lactation. *Aust N Z J Obstet Gynaecol*. 2014;54(2):184-8. doi: 10.1111/ajo.12197.
23. Lee SH, Shin JY, Park MJ, Park BJ. Agreement of label information of cardiovascular drugs in pregnancy among Korea, the USA, the UK, and Japan. *Regul Toxicol Pharmacol*. 2014;68(3):363-9. doi: 10.1016/j.yrtph.2014.01.013.
24. Arguello B, Salgado TM, Fernandez-Llimos F. Assessing the information in the summaries of product characteristics for the use of medicines in pregnancy and lactation. *Br J Clin Pharmacol*. 2015;79(3):537-44. doi: 10.1111/bcp.12515.
25. Colaceci S, Giusti A, Chapin EM, et al. The difficulties in antihypertensive drug prescription during lactation: is the information consistent? *Breastfeed Med*. 2015;10(10):468-73. doi: 10.1089/bfm.2015.0086.
26. Tassinari MS, Sahin L, Yao LP. Assessing congenital malformation risk from medications used in pregnancy: the contribution of NBDPS in pregnancy labeling of prescription drug products. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol*. 2015;103(8):718-20. doi: 10.1002/bdra.23403.
27. Brown E, Hotham E, Hotham N. Pregnancy and lactation advice: how does Australian Product Information compare with established information resources? *Obstet Med*. 2016;9(3):130-4. doi: 10.1177/1753495X16637750.
28. Barrow P. Review of embryo-fetal developmental toxicity studies performed for pharmaceuticals approved by FDA in 2016 and 2017. *Reprod Toxicol*. 2018;80:117-125. doi: 10.1016/j.reprotox.2018.04.008.
29. Noh Y, Yoon D, Song I, et al. Discrepancies in the evidence and recommendation levels of pregnancy information in prescription drug labeling in the United States, United Kingdom, Japan, and Korea. *J Womens Health (Larchmt)*. 2018;27(9):1086-1092. doi: 10.1089/jwh.2017.6792.
30. Holmes AP, Harris JB, Ware S. Evaluation of lactation compatibility reference recommendations. *Ann Pharmacother*. 2019;53(9):899-904. doi: 10.1177/1060028019839389.
31. Byrne JJ, Saucedo AM, Spong CY. Evaluation of Drug Labels Following the 2015 Pregnancy and Lactation Labeling Rule. *JAMA Netw Open*. 2020 Aug 3;3(8):e2015094. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2020.15094.
32. Namazy J, Chambers C, Sahin L, et al. Clinicians' perspective of the new Pregnancy and Lactation Labeling Rule (PLLR): results from an AAAAI/FDA survey. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2020;8(6):1947-52. doi: 10.1016/j.jaip.2020.01.056.
33. Harris JB, Holmes AP, Eiland LS. The Influence of the Food and Drug Administration Pregnancy and Lactation Labeling Rule on Drug Information Resources. *Ann Pharmacother*. 2021 Apr;55(4):459-465. doi: 10.1177/1060028020956658.
34. Nörby U, Noël-Cuppers B, Hristoskova S, et al. Online information discrepancies regarding safety of medicine use during pregnancy and lactation: an IMI ConcePTION study. *Expert Opin Drug Saf*. 2021 Sep;20(9):1117-1124. doi: 10.1080/14740338.2021.1935865.
35. Aydın V, Bahar A, Bayram D, et al. Analysis of pregnancy and lactation-related expressions in the summary of product characteristics and patient information leaflets of the drugs used for the treatment of nausea and vomiting. *J Acad Res Med*. 2021;11(1):107-116. doi: 10.4274/jarem.galenos.2021.35744.
36. Alem G, Awuonda M, Haastrup D, et al. Evaluation of knowledge of the new Pregnancy and Lactation Labeling Rule among pharmacists and physicians. *J Am Pharm Assoc (2003)*. 2022;62(2):427-431. doi: 10.1016/j.japh.2021.10.012.
37. Robinson A, Futterman ID, Atallah F, et al. Removal of pregnancy categories and likelihood of prescribing: a randomized trial. *J Perinat Med*. 2022 Nov 24;51(4):546-549. doi: 10.1515/jpm-2022-0308.
38. Lo WY, Friedman JM. Teratogenicity of recently introduced medications in human pregnancy. *Obstet Gynecol*. 2002 Sep;100(3):465-73. doi: 10.1016/s0029-7844(02)02122-1.
39. Adam MP, Polifka JE, Friedman JM. Evolving knowledge of the teratogenicity of medications in human pregnancy. *Am J Med Genet C Semin Med Genet*. 2011 Aug 15;157C(3):175-82. doi: 10.1002/ajmg.c.30313.

40. Honein MA, Moore CA, Erickson JD. Can we ensure the safe use of known human teratogens? Introduction of generic isotretinoin in the US as an example. *Drug Saf.* 2004;27(14):1069-80. doi: 10.2165/00002018-200427140-00001.
41. Sedgh G, Singh S, Hussain R. Intended and unintended pregnancies worldwide in 2012 and recent trends. *Stud Fam Plann.* 2014 Sep;45(3):301-14. doi: 10.1111/j.1728-4465.2014.00393.x.
42. Lupattelli A, Spigset O, Twigg MJ, et al. Medication use in pregnancy: a cross-sectional, multinational web-based study. *BMJ Open.* 2014 Feb 17;4(2):e004365. doi: 10.1136/bmjopen-2013-004365.
43. Webster WS, Freeman JA. Prescription drugs and pregnancy. *Expert Opin Pharmacother.* 2003 Jun;4(6):949-61. doi: 10.1517/14656566.4.6.949.
44. Koren G. Fetal risks of maternal pharmacotherapy: identifying signals. *Handb Exp Pharmacol.* 2011;205:285-94. doi: 10.1007/978-3-642-20195-0_14.
45. Reggi V, Balocco-Mattavelli R, Bonati M, et al; International Comparative Study on Drug Information Collaborative Group. Prescribing information in 26 countries: a comparative study. *Eur J Clin Pharmacol.* 2003 Aug;59(4):263-70. doi: 10.1007/s00228-003-0607-1.
46. Arguello B, Fernandez-Llimos F. Clinical pharmacology information in summaries of product characteristics and package inserts. *Clin Pharmacol Ther.* 2007;82(5):566-71. doi: 10.1038/sj.clpt.6100198.
47. Garbe E, Andersohn F. Contraindication labelling changes in the United States and Germany. *Eur J Clin Pharmacol.* 2007;63(1):87-93. doi: 10.1007/s00228-006-0229-5.
48. Shimazawa R, Ikeda M. Safety information in drug labeling: a comparison of the USA, the UK, and Japan. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2013;22(3):306-18. doi: 10.1002/pds.3408.
49. Pfistermeister B, Saß A, Criegee-Rieck M, et al. Inconsistencies and misleading information in officially approved prescribing information from three major drug markets. *Clin Pharmacol Ther.* 2014;96(5):616-24. doi: 10.1038/clpt.2014.156.
50. Bjerrum L, Foged A. Patient information leaflets--helpful guidance or a source of confusion? *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2003 Jan-Feb;12(1):55-9. doi: 10.1002/pds.795.
51. Fusier I, Tollier C, Husson MC. Infovigilance: reporting errors in official drug information sources. *Pharm World Sci.* 2005;27(3):166-9. doi: 10.1007/s11096-004-1733-2.
52. Sinclair M, Lagan BM, Dolk H, McCullough JEM. An assessment of pregnant women's knowledge and use of the Internet for medication safety information and purchase. *J Adv Nurs.* 2018;74(1):137-147. doi: 10.1111/jan.13387.
53. Gray KJ. Providing Data to Empower Pregnant Patients to Make Evidence-Based Choices. *JAMA Netw Open.* 2021 Apr 1;4(4):e215359. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2021.5359.



Влияния полипрагмазии на безопасность лечения антикоагулянтами у ожоговых пациентов — ретроспективный анализ клинических случаев

Кадысева Э. Р.^{1,3}, Давлиев Д. М.³, Хазиахметова В. Н.^{1,2}

¹ ФГАОУ ВО «Казанский (Приволжский) федеральный университет», Казань, Российская Федерация

² Казанская государственная медицинская академия — филиал ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, Казань, Российская Федерация

³ Республиканская клиническая больница Министерства Здравоохранения Республики Татарстан, Казань, Российская Федерация

Аннотация

Статья посвящена проблеме безопасности применения антикоагулянтов у пациентов с ожоговой травмой на фоне полипрагмазии. Проведён ретроспективный анализ 100 медицинских карт стационарных больных ожогового отделения, получавших антикоагулянты для профилактики венозных тромбоэмболических осложнений (ВТЭО), за период с 2022 по 2023 гг., с целью изучения безопасности применения антикоагулянтов у пациентов ожогового отделения с полипрагмазией.

По анализируемым данным у пациентов на фоне приёма антикоагулянтов в профилактических дозах и получающих более 3-х лекарственных препаратов одновременно, помимо изменений некоторых клинико-лабораторных показателей и показателей коагулограммы (достоверное увеличение числа лейкоцитов крови на 18% ($p \leq 0,002$), аланинаминотрансферазы (АЛТ) на 61% ($p \leq 0,0001$), аспартатаминотрансферазы (АСТ) на 32% ($p \leq 0,0001$), международного нормализованного отношения (МНО) на 11% ($p \leq 0,02$), активированного частичного тромбопластинового времени (АЧТВ) на 7% ($p \leq 0,0001$), происходит увеличение длительности пребывания пациента в стационаре на 7 дней (на 85%, $p \leq 0,00003$), по сравнению с теми, кто получал менее 3 лекарственных средств.

Ключевые слова: полипрагмазия; пероральные антикоагулянты; апиксабан; ривароксабан; дабигатрана этексилат; гепарин натрия; эноксапарин натрия; лекарственная безопасность

Для цитирования: Кадысева Э. Р., Давлиев Д. М., Хазиахметова В. Н. Влияния полипрагмазии на безопасность лечения антикоагулянтами у ожоговых пациентов — ретроспективный анализ клинических случаев. *Качественная клиническая практика*. 2025;(2):66–73. <https://doi.org/10.37489/2588-0519-2025-2-66-73>. EDN: OLBNZH

Поступила: 16.04.2025. **В доработанном виде:** 17.05.2025. **Принята к печати:** 20.06.2025. **Опубликована:** 30.06.2025

Effects of polypharmacy on the safety of anticoagulant treatment in burn patients — a retrospective analysis of clinical cases

Elvina R. Kadyseva^{1,3}, Dinar M. Davliev³, Veronika N. Khaziakhmetova^{1,2}

¹ Kazan (Volga region) Federal University, Kazan, Russian Federation

² Kazan State Medical Academy — Branch Campus of the FSBEI FPE RMACPE MOH, Kazan, Russian Federation

³ Republic Clinical Hospital, Kazan, Russian Federation

Abstract

The article is devoted to the problem of safety of anticoagulant use in patients with burn injury against the background of polypharmacy. A retrospective analysis of 100 medical records of inpatients in the burn department who received anticoagulants for the prevention of venous thromboembolic complications (VTEC) was conducted for the period from 2022 to 2023, in order to study the safety of using anticoagulants in burn department patients with polypharmacy.

According to the analyzed data, in patients taking anticoagulants in prophylactic doses and receiving more than 3 drugs simultaneously, in addition to changes in some clinical and laboratory parameters and coagulogram parameters (a significant increase in the number of blood leukocytes by 18% ($p \leq 0.002$), alanine aminotransferase (ALT) by 61% ($p \leq 0.0001$), aspartate aminotransferase (AST) by 32% ($p \leq 0.0001$), international normalized ratio (INR) by 11% ($p \leq 0.02$), activated partial thromboplastin

time (APTT) by 7% ($p \leq 0.0001$), there is an increase in the length of the patient's hospital stay by 7 days (by 85%, $p \leq 0.00003$), compared with those who received less than 3 drugs.

Keywords: polypharmacy; oral anticoagulants; apixaban; rivaroxaban; dabigatran etexilate; sodium heparin; sodium enoxaparin; drug safety

For citation: Kadyseva ER, Davliev DM, Khaziakhmetova VN. Effects of polypharmacy on the safety of anticoagulant treatment in burn patients — a retrospective analysis of clinical cases. *Kachestvennaya klinicheskaya praktika = Good Clinical Practice*. 2025;(2):66–73. (In Russ.). <https://doi.org/10.37489/2588-0519-2025-2-66-73>. EDN: OLBZNH

Received: 16.04.2025. **Revision received:** 17.05.2025. **Accepted:** 20.06.2025. **Published:** 30.06.2025.

Введение / Introduction

Полипрагмазия является серьёзной проблемой здравоохранения, поскольку клинически проявляется снижением эффективности фармакотерапии и развитием серьёзных нежелательных побочных реакций (НПР), приводит к увеличению сроков госпитализации, финансовых расходов на лечение и риску смерти [1, 2].

В последнее время наблюдается тенденция к росту числа пациентов с полипрагмазией. Например, по данным эпидемиологического анализа 180 815 амбулаторных карт в Шотландии установлено, что пациентам в возрасте 18 лет и старше одновременно назначается 4–9 лекарственных средств (ЛС) в 16,9% случаев, 10 и более ЛС — в 4,6% случаев [3]. Рост полипрагмазии был также отмечен зарубежными авторами при анализе 311 811 амбулаторной карты за период 1995–2010 гг.: назначение 5 и более ЛП увеличилось с 11,4% (1995 г.) до 20,8% (2010 г.), а назначение 10 и более ЛП — соответственно с 1,7 до 5,8% [4].

Одновременное назначение большого количества ЛС является самым важным фактором риска развития НПР, так как возрастает частота лекарственных взаимодействий. При использовании 5 и менее ЛС частота НПР не превышает 5%, а при применении 6 и более ЛС она резко увеличивается — до 25% [5]. От 17 до 23% назначаемых врачами комбинаций ЛС потенциально опасны и в 1/3 случаев приводят к летальным исходам [6].

В проспективном многоцентровом исследовании thrombEVAL, участвовало 2011 человек, которые получали антагонисты витамина К. Распространённость полипрагмазии (пять препаратов и более) составила 84,1% ($n=1691$). Эффективность антикоагулянтной терапии, была ниже у лиц, принимавших от пяти до восьми препаратов и девять препаратов и более (70,7 и 64,7% соответственно) по сравнению с субъектами без полипрагмазии (73,4%). Кроме того, была обнаружена значительно

более высокая вариабельность измерений международного нормализованного отношения при наличии полипрагмазии [7].

Материалы и методы / Materials and methods

Ретроспективный анализ медицинских карт стационарных больных (МКСБ) ожогового отделения ГАУЗ «Республиканская клиническая больница Министерства здравоохранения Республики Татарстан» («РКБ МЗ РТ»). Всего случайным образом было отобрано 100 медицинских карт стационарных больных ожогового отделения, получавших антикоагулянты для профилактики венозных тромбоэмболических осложнений (ВТЭО), за период с 2022 по 2023 гг. Из них: 1-я группа — 50 МКСБ пациентов, получавших пероральные антикоагулянты (ПОАКи) (ривароксабан, апиксабан, дабигатрана этексилат), и 2-я группа — 50 МКСБ пациентов, получавших парентеральные антикоагулянты прямого действия (ПАК) (эноксапарин натрия, гепарин натрия).

В исследуемых группах проанализировали лекарственную терапию, проведённую за время лечения в стационаре, с учётом числа лекарственных средств на одного больного, числа койко-дней в стационаре и возраста пациентов.

Для изучения данных о сравнительной безопасности фармакотерапии антикоагулянтами (АК) различных фармакологических групп были проанализированы клинико-лабораторные показатели пациентов, которые были получены на протяжении всего курса лечения в стационаре: общее число лейкоцитов, тромбоцитов крови, значения активированного частичного тромбопластинового времени (АЧТВ), международного нормализованного отношения (МНО), протромбинового времени (ПТВ), протромбинового индекса по Квику, аланинаминотрансферазы (АЛТ), аспартатаминотрансферазы (АСТ), креатинина крови и общего белка (ОБ).

Статистическую обработку проводили в пакете программы Microsoft Excel 2010 с использованием

двухвыборочного t-теста для групп с различными дисперсиями. Разницу между группами считали достоверной при $p \leq 0,05$.

Результаты и обсуждение / Results and discussion

Первую группу (50 МКСБ) составили пациенты, получавшие ПОАКи на фоне полипрагмазии: до 3-х ЛС ($n=11$) и более 3-х ЛС ($n=39$). Вторая группа (50 МКСБ) составили пациенты, получавшие парентеральные АК, также на фоне полипрагмазии: до 3-х ЛС ($n=6$) и более 3-х ЛС ($n=44$) (табл. 1).

На первом этапе нашего исследования для оценки безопасности полипрагмазии мы сравни-

ли между собой число койко-дней и результаты клиничко-лабораторных исследований, всех пациентов, принимающих профилактические дозы антикоагулянтов различных фармакологических групп, в зависимости от количества лекарственных препаратов (ЛП), получаемых одновременно. Было установлено, что у пациентов, принимающих 3-и и более ЛП было достоверное увеличение числа лейкоцитов крови на 18% ($p \leq 0,002$), АЛТ на 61% ($p \leq 0,0001$), АСТ на 32% ($p \leq 0,0001$), МНО на 11% ($p \leq 0,02$), АЧТВ на 7% ($p \leq 0,0001$) и увеличение продолжительности нахождения в стационаре на 85% ($p \leq 0,00003$) по сравнению с пациентами, принимающими до 3-х ЛП (табл. 2).

Таблица 1

Характеристика исследуемых групп пациентов ожогового отделения

Table 1

Characteristics of the studied groups of patients in the burn department

Группы	ПОАКи (50 человек)		пАК (50 человек)	
	до 3-х ЛС ($n=11$)	более 3-х ЛС ($n=39$)	до 3-х ЛС ($n=6$)	более 3-х ЛС ($n=44$)
Число пациентов	11/100%	39/100%	6/100%	44/100%
Мужчины	8 (72%)	26 (66,6%)	2 (33,3%)	32 (72,7%)
Женщины	3 (27,2%)	13 (33,3%)	4 (66,6%)	12 (27,2%)
Возраст	53,7 $\pm$ 17,4	52,9 $\pm$ 18,5	51,1 $\pm$ 13,7	48,9 $\pm$ 19,2
Количество лекарственных препаратов, назначенных одновременно	2,45 $\pm$ 0,5	5,56 $\pm$ 1,8	2,5 $\pm$ 0,5	5,2 $\pm$,4
Сопутствующие заболевания:				
Ишемическая болезнь сердца	-	4 (10%)	-	1 (2,3%)
Артериальная гипертония	-	12 (30%)	1 (16%)	8 (18,1%)
Сопутствующая лекарственная терапия:				
Нестероидные противовоспалительные препараты	100%	92%	83%	97%
Антибактериальные препараты	27%	87%	16%	70%
Противоаллергическое средство	-	82%	-	31%
Ингибиторы протонной помпы	18%	71%	33%	70%
Ингибиторы — ангиотензинпревращающего фермента	-	15%	-	11%
Вазодилататоры	-	-	-	11,3%
Бета ₁ -адреноблокаторы (селективные)	-	15%	-	9%

Таблица 2

Показатели пациентов ожогового отделения, принимающих профилактически антикоагулянты, в зависимости от количества лекарственных препаратов, получаемых одновременно, n=100

Table 2

The rates of patients in the burn department taking prophylactic anticoagulants, depending on the number of medications received at the same time, n=100

Показатели	до 3-х ЛС (n=17)	%	более 3-х ЛС (n=83)	%	P
Le, $\times 10^9/\text{л}$	5,9 $\pm$ 1,3	100	7 $\pm$ 2,4	118	0,002
АЧТВ (23–35 с)	27,9 $\pm$ 3,7	100	30 $\pm$ 7,6	107	0,004
МНО (0,85–1,14)	0,9 $\pm$ 0,07	100	1 $\pm$ 0,2	111	0,02
ПТВ (11,8–15,1 с)	11,7 $\pm$ 2,4	100	11,9 $\pm$ 2,4	101,7	0,37
ПТИ по Квику (70–130%)	97 $\pm$ 7,4	100	90,5 $\pm$ 14,2	93	0,001
Tr, $\times 10^9/\text{л}$	278,3 $\pm$ 53,6	100	288,7 $\pm$ 101	103,7	0,24
АЛТ (0–31 Ед/л)	17,7 $\pm$ 4,5	100	28,6 $\pm$ 24,8	161	0,0001
АСТ (0–31 Ед/л)	20,3 $\pm$ 4,1	100	26,9 $\pm$ 14,2	132	0,0001
Креатинин, мкмоль/л	77,2 $\pm$ 13,4	100	75,6 $\pm$ 19,4	97,9	0,31
ОБ, г/л	69,9 $\pm$ 4,4	100	71,3 $\pm$ 6,3	102	0,08
Койко-дни	8,2 $\pm$ 4	100	15,2 $\pm$ 13,8	185	0,00003
Возраст	52,1 $\pm$ 14,5	100	50,8 $\pm$ 18,9	97,5	0,35

Примечания: ЛС — лекарственное средство; АЧТВ — активированное частичное тромбопластиновое время; МНО — международное нормализованное отношение; ПТВ — протромбиновое время; ПТИ — протромбиновый индекс; АЛТ — аланинаминотрансфераза, АСТ — аспартатаминотрансфераза; ОБ — общий белок.

Notes: ЛС — drug; АЧТВ — activated partial thromboplastin time; МНО — international normalized ratio; ПТВ — prothrombin time; ПТИ — prothrombin index; АЛТ — alanine aminotransferase, АСТ — aspartate aminotransferase; ОБ — total protein.

Далее был проведён анализ подгрупп в зависимости от того, какие антикоагулянты получали пациенты — пАК или ПОАКи.

Выявлено, что у пациентов, принимающих более 3-х ЛП, из группы ПОАК было достоверное увеличение АЛТ на 81% ($p \leq 0,004$), АСТ на 31% ($p \leq 0,01$), снижение концентрации сывороточного креатинина на 19% ($p \leq 0,002$), и увеличение продолжительности нахождения в стационаре на 6 дней (62%, $p \leq 0,01$), по сравнению с группой, принимающей ПОАКи и одновременно менее 3-х ЛС (табл. 3).

У пациентов, принимающих пАК и более 3-х ЛП одновременно происходило достоверное увеличение АЛТ на 47% ($p \leq 0,01$), АСТ на 31% ($p \leq 0,009$), креатинин на 11% ($p \leq 0,02$); лейкоциты крови на 20% ($p \leq 0,007$), АЧТВ на 15% ($p \leq 0,007$), МНО на 9% ($p \leq 0,02$), а продолжительность нахождения в стационаре увеличилось в 2 раза — на 7 дней ($p \leq 0,003$) по сравнению с теми пациентами, которым было назначено до 3-х ЛП одновременно (табл. 4).

Таким образом, мы установили, что одновременное применение АК с 3-х и более ЛП является фактором риска, возникновения неблагоприятных изменений некоторых клинико-лабораторных показателей, в том числе тех, которые характеризуют гемостаз (ПТИ, МНО, АЧТВ) и с помощью которых оценивают риск развития кровотечения на фоне приёма антикоагулянтов и является фактором риска более длительного пребывания в стационаре — в среднем на 7 дней.

В обзорной статье по безопасности применения антикоагулянтной терапии прямыми пероральными антикоагулянтами в условиях полипрагмазии были представлены межлекарственные взаимодействия с различными группами ЛС [8]. Так, например, при межлекарственном взаимодействии пероральных антикоагулянтов с нестероидными противовоспалительными препаратами и антиагрегантами, в результате которого снижается синтез тромбоксана A₂, и нарушается агрегация тромбоцитов. Антиагреган-

ты (клопидогрел) тормозят агрегацию тромбоцитов, блокируя связывание АДФ с P2Y₁₂-рецепторами на мембране тромбоцитов и предотвращая активацию фибриногенсвязывающих белков. При совместном назначении ПОАК с ЛП, влияющими на тромбоци-

тарное звено гемостаза (НПВС, антиагреганты), повышается риск геморрагических осложнений. В анализируемых нами МКСБ практически всем пациентам одновременно с антикоагулянтами были назначены НПВС (см. табл. 1).

Таблица 3

Показатели пациентов ожогового отделения, принимающих профилактически пероральные антикоагулянты, в зависимости от количества лекарственных препаратов, получаемых одновременно, n=50

Table 3

The rates of patients in the burn department taking prophylactic oral anticoagulants, depending on the number of medications received at the same time, n=50

Показатели	ПОАК до 3-х ЛС (n=11)	%	ПОАК более 3-х ЛС (n=39)	%	P
Le, ×10 ⁹ /л	6,6±1,28	100	7,3±2,6	110,6	0,09
АЧТВ (23–35 с)	30,3±4,2	100	31,3±9,3	103,3	0,3
МНО (0,85–1,14)	1,03±0,08	100	1,02±0,1	99	0,4
ПТВ (11,8–15,1 с)	13,2±3,3	100	11,9±1,7	90	0,13
ПТИ по Квику (70–130%)	95,6±8,9	100	90,2±13,4	94,3	0,06
Tr, ×10 ⁹ /л	271,3±45,7	100	293,2±108,4	108	0,16
АЛТ (0–31 Ед/л)	16,9±4,6	100	30,7±29,8	181	0,004
АСТ (0–31 Ед/л)	21,9±4,5	100	28,7±16,2	131	0,01
Креатинин, мкмоль/л	89,9±13,1	100	73,6±21,2	81	0,002
ОБ, г/л	68,1±1,1	100	71,0±5,6	104,2	0,08
Койко-дни	9,9±4,1	100	16,1±16,3	162	0,01
Возраст	53,7±17,4	100	52,9±18,5	98,5	0,45

Примечания: ПОАК — пероральный антикоагулянт; ЛС — лекарственное средство; АЧТВ — активированное частичное тромбопластиновое время; МНО — международное нормализованное отношение; ПТВ — протромбиновое время; ПТИ — протромбиновый индекс; АЛТ — аланинаминотрансфераза; АСТ — аспаратаминотрансфераза; ОБ — общий белок.

Notes: ПОАК — oral anticoagulant; ЛС — drug; АЧТВ — activated partial thromboplastin time; МНО — international normalized ratio; ПТВ — prothrombin time; ПТИ — prothrombin index; АЛТ — alanine aminotransferase; АСТ — aspartate aminotransferase; ОБ — total protein.

Большое значение имеют лекарственные взаимодействия между ПОАК и антибактериальными препаратами (АБП) или антимикотиками. Такие взаимодействия могут быть как фармакокинетическими, так и фармакодинамическими. Фторхинолон ципрофлоксацин является слабым ингибитором CYP3A4, и при совместном его назначении с апиксабаном и ривароксабаном возможно повышение плазменной концентрации прямых ингибиторов фактора Ха и риска геморрагических осложнений [14]. Такие представители фторхинолонов, как левофлоксацин и моксифлоксацин, в меньшей степени влияют на систему CYP3A4 и при совместном назначении

с ПОАК не увеличивают риск клинически значимых лекарственных взаимодействий.

В клинических историях болезни, которые мы анализировали от 70–87% случаев пациенты с полипрагмазией получали антибактериальные ЛС: цефалоспорины I поколения (цефазолин), фторхинолоны (левофлоксацин), аминопенициллины (амоксиклавлин+клавулановая кислота) (см. табл. 1).

Совместный приём ингибиторов протонной помпы (ИПП) или H₂-блокаторов гистаминовых рецепторов с дабигатраном может снижать биодоступность последнего на 12–30%, т.к. его абсорбция зависит от кислой среды. Это может привести

к снижению плазменной концентрации препарата и повышению риска тромбоэмболических осложнений. Биодоступность апиксабана и ривароксабана при приеме с ИПП и H_2 -блокаторами гистаминовых

рецепторов не изменяется [8]. В нашей экспертизе МКСБ более 70% пациентов из групп с полипрагматизией получали одновременно с антикоагулянтами ИПП (см. табл. 1).

Таблица 4

Показатели пациентов ожогового отделения, принимающих профилактически парентеральные антикоагулянты прямого действия, в зависимости от количества лекарственных препаратов, получаемых одновременно, n=50

Table 4

The rates of patients in the burn department taking direct-acting parenteral anticoagulants prophylactically, depending on the number of medications received simultaneously, n=50

Показатели	пАК до 3-х ЛС (n=6)	%	пАК более 3-х ЛС (n=44)	%	P
Le, $\times 10^9/\text{л}$	5,5 $\pm$ 1,3	100	6,6 $\pm$ 2,1	120	0,05
АЧТВ (23–35 с)	26,5 $\pm$ 2,6	100	30,5 $\pm$ 5,9	115	0,007
МНО (0,85–1,14)	0,96 $\pm$ 0,05	100	1,05 $\pm$ 0,2	109	0,02
ПТВ (11,8–15,1 с)	10,8 $\pm$ 1,14	100	11,8 $\pm$ 2,9	109,2	0,07
ПТИ по Квику (70–130%)	98 $\pm$ 6,7	100	90,7 $\pm$ 15,1	92	0,03
Tr, $\times 10^9/\text{л}$	282,6 $\pm$ 62,6	100	284,7 $\pm$ 95	100,7	0,4
АЛТ (0–31 Ед/л)	18,2 $\pm$ 4,8	100	26,8 $\pm$ 19,5	147	0,01
АСТ (0–31 Ед/л)	19,3 $\pm$ 3,8	100	25,4 $\pm$ 12,1	131	0,009
Креатинин, мкмоль/л	69,5 $\pm$ 5,9	100	77,3 $\pm$ 17,8	111	0,02
ОБ, г/л	71 $\pm$ 2,8	100	71,6 $\pm$ 7	100,8	0,3
Койко-дни	7,1 $\pm$ 4	100	14,4 $\pm$ 11,2	202	0,003
Возраст	51,1 $\pm$ 13,7	100	48,9 $\pm$ 19,2	95,7	0,3

Примечания: пАК — парентеральные антикоагулянты прямого действия; ЛС — лекарственное средство; АЧТВ — активированное частичное тромбопластиновое время; МНО — международное нормализованное отношение; ПТВ — протромбиновое время; ПТИ — протромбиновый индекс; АЛТ — аланинаминотрансфераза, АСТ — аспартатаминотрансфераза; ОБ — общий белок.

Notes: пАК — direct-acting parenteral anticoagulants; ЛС — drug; АЧТВ — activated partial thromboplastin time; МНО — international normalized ratio; ПТВ — prothrombin time; ПТИ — prothrombin index; АЛТ — alanine aminotransferase, АСТ — aspartate aminotransferase; ОБ — total protein.

Выводы / Conclusions

Выявлено, что у пациентов, принимающих более 3-х ЛП, из группы ПОАК было достоверное увеличение АЛТ на 81% ($p \leq 0,004$), АСТ на 31% ($p \leq 0,01$), снижение сыровоточного креатинина на 19% ($p \leq 0,002$), и увеличение продолжительности нахождения в стационаре на 6 дней (62%, $p \leq 0,01$), по сравнению с группой принимающей ПОАКи и одновременно менее 3-х ЛС. А у пациентов принимающих пАК и более 3 ЛП одновременно происходило достоверное увеличение АЛТ на 47% ($p \leq 0,01$), АСТ на 31% ($p \leq 0,009$), креатинин на 11% ($p \leq 0,02$), лейкоци-

тов крови на 20% ($p \leq 0,007$), АЧТВ на 15% ($p \leq 0,007$), МНО на 9% ($p \leq 0,02$), а продолжительность нахождения в стационаре увеличилось в 2 раза на 7 дней (202%, $p \leq 0,003$) по сравнению с теми пациентами, которым было назначено до 3-х ЛП одновременно.

Таким образом, у пациентов ожогового отделения, на фоне приема антикоагулянтов в профилактических дозах и получающих более 3-х ЛП одновременно, помимо изменений некоторых клинико-лабораторных показателей и показателей коагулограммы, увеличивается длительность пребывания пациента в стационаре в среднем на 7 дней, по сравнению с теми, кто получал менее 3-х ЛС.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Участие авторов

Кадысева Э. Р. — определение концепции публикации, обзор публикаций по теме статьи, редактирование текста, подготовка рукописи для публикации; Давлиев Д. М. — обзор публикаций по теме статьи, написание соответствующих разделов текста; Хазиахметова В. Н. — обзор публикаций по теме статьи, редактирование текста, подготовка рукописи для публикации.

Финансирование

Поисково-аналитическая работа проведена на личные средства авторского коллектива.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Кадысева Эльвина Рамисовна — аспирант, преподаватель кафедры внутренних болезней Института фундаментальной медицины и биологии, Казанский (Приволжский) федеральный университет, Казань, Российская Федерация; врач-клинический фармаколог, с. н. с. Республиканской клинической больницы МЗ РТ, Казань, Российская Федерация

Автор, ответственный за переписку

e-mail: Elvina_Ganeeva@mail.ru

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-4453-1175>

РИНЦ SPIN-код: 1140-1334

Давлиев Динар Муллашаехович — врач-хирург ожогового отделения Республиканской клинической больницы МЗ РТ, Казань, Российская Федерация

e-mail: davliiev.dinar.00@mail.ru

Хазиахметова Вероника Николаевна — врач-клинический фармаколог, к. м. н., доцент кафедры внутренних болезней Института фундаментальной медицины и биологии, Казанский (Приволжский) федеральный университет, Казань, Российская Федерация; доцент кафедры клинической фармакологии и фармакотерапии КГМА — филиал ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, Казань, Российская Федерация

e-mail: 2veronica@mail.ru

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-2458-283X>

РИНЦ SPIN-код: 4854-5201

ADDITIONAL INFORMATION

Conflict of interests

The authors declare that there is no conflict of interest.

Authors' participation

Kadyseva ER — definition of the publication concept, review of publications on the topic of the article, text editing, preparation of the manuscript for publication; Davliiev DM — review of publications on the topic of the article, writing the relevant sections of the text; Khaziakhmetova VN — review of publications on the topic of the article, text editing, preparation of the manuscript for publication.

Funding

The search and analytical work were carried out using the personal funds of the authors' team.

ABOUT THE AUTHORS

Elvina R. Kadyseva — Postgraduate student, lecturer at the Department of Internal Medicine, Institute of Philosophy, Biochemistry and Biology, Kazan (Volga region) Federal University, Kazan, Russian Federation; Clinical Pharmacologist, Senior Researcher at the Republic Clinical Hospital, Kazan, Russian Federation

Corresponding author

e-mail: Elvina_Ganeeva@mail.ru

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-4453-1175>

RSCI SPIN-code: 1140-1334

Dinar M. Davliiev — surgeon of the burn department of the Republic Clinical Hospital, Kazan, Russian Federation

e-mail: kld@vrngmu.ru

Veronika N. Khaziakhmetova — clinical pharmacologist, PhD, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Internal Diseases at the Institute of Fundamental Medicine and Biology, Kazan (Volga region) Federal University, Kazan, Russian Federation; Associate Professor of the Department of Clinical Pharmacology and Pharmacotherapy of KSMA — Branch Campus of the FSBEI FPE RMACPE MOH, Kazan, Russian Federation

e-mail: 2veronica@mail.ru

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-2458-283X>

RSCI SPIN-code: 4854-5201

Список литературы / References

- Gnjidic D, Hilmer SN, Blyth FM, et al. Polypharmacy cutoff and outcomes: five or more medicines were used to identify community-dwelling older men at risk of different adverse outcomes. *J Clin Epidemiol*. 2012 Sep;65(9):989-95. doi: 10.1016/j.jclinepi.2012.02.018.
- Foerster KI, Hermann S, Mikus G, Haefeli WE. Drug-Drug Interactions with Direct Oral Anticoagulants. *Clin Pharmacokinet*. 2020 Aug;59(8):967-980. doi: 10.1007/s40262-020-00879-x.
- Payne RA, Avery AJ, Duerden M, et al. Prevalence of polypharmacy in a Scottish primary care population. *Eur J Clin Pharmacol*. 2014 May;70(5):575-81. doi: 10.1007/s00228-013-1639-9.
- Guthrie B, Makubate B, Hernandez-Santiago V, Dreischulte T. The rising tide of polypharmacy and drug-drug interactions: population database analysis 1995-2010. *BMC Med*. 2015 Apr 7;13:74. doi: 10.1186/s12916-015-0322-7.

5. Magro L, Moretti U, Leone R. Epidemiology and characteristics of adverse drug reactions caused by drug-drug interactions. *Expert Opin Drug Saf.* 2012 Jan;11(1):83-94. doi: 10.1517/14740338.2012.631910.
6. Astrand B. Avoiding drug-drug interactions. *Chemotherapy.* 2009; 55(4):215-20. doi: 10.1159/000218100.
7. Eggebrecht L, Nagler M, Göbel S, et al. Relevance of Polypharmacy for Clinical Outcome in Patients Receiving Vitamin K Antagonists. *J Am Geriatr Soc.* 2019 Mar;67(3):463-470. doi: 10.1111/jgs.15712.
8. Сычев И.Н., Федина Л.В., Габриелян Д.А., и др. Антикоагулянтная терапия прямыми пероральными антикоагулянтами в условиях полипрагмазии: курс на безопасность. *Медицинский совет.* 2022;16(17):52-64. [Sychev IN, Fedina LV, Gabrielyan DA, et al. Anticoagulant therapy with direct oral anticoagulants in the context of polypragmasy: a course to safety. *Meditsinskiy Sovet.* 2022;16(17):52-64. (In Russ.)]. doi: 10.21518/2079-701X-2022-16-17-52-64.
9. Сычев Д.А. Полипрагмазия в клинической практике: проблема и решения учебное пособие для врачей / под общ. ред. Д. А. Сычева. — 2-е изд., испр. и доп. — Санкт-Петербург : Профессия, 2018. — 271 с. ил., табл.; 21. [Sychev DA. Polypharmacy in clinical practice: problems and solutions study guide. Ed by. DA Sychev. 2nd ed., corrected and supplemented. St. Petersburg: Profession, 2018. (In Russ.)]. ISBN 978-5-91884-106-8.



Оценка повреждения ДНК методом ДНК-комет у коморбидных пациентов кардиологического и эндокринологического профиля

Котова Ю. А., Дугушева В. А., Анохина Ю. М., Шевцова В. И., Федорова С. А., Мельникова В. А.

ФГБОУ ВО «Воронежский государственный медицинский университет имени Н. Н. Бурденко» Минздрава России, Воронеж, Российская Федерация

Аннотация

Актуальность. Заболеваемость сердечно-сосудистыми заболеваниями и сахарным диабетом 2-го типа растёт по всему миру, общность и взаимосвязь их патогенетических механизмов определяют частое развитие коморбидности, связанной с высокими показателями смертности, инвалидности и более низким качеством жизни. В основе развития наиболее распространённых хронических неинфекционных заболеваний, лежит окислительный стресс, в условиях которого возникает повреждение ДНК. В последние два десятилетия активно изучается связь повреждения ДНК с развитием и прогрессированием метаболических нарушений, поражений сердечно-сосудистой системы и возможность использования определения повреждения ДНК в качестве биомаркера.

Цель. На основании анализа имеющихся на сегодняшний день исследований установить связь возникновения и накопления повреждений ДНК с развитием коморбидной патологии, включающей сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) и сахарный диабет 2 типа (СД2).

Методы. Проведён анализ российских и зарубежных литературных источников в таких базах данных, как PubMed, Google Scholar, РИНЦ и eLibrary. Было решено рассмотреть исследования, оценивающие связь повреждения ДНК с метаболическим синдромом (МС), СД2 и ССЗ, и на основании полученных результатов сделать выводы о возможном влиянии коморбидности по данным состояниям на структуру ДНК.

Результаты. Результаты исследований позволяют сделать вывод, что с развитием и прогрессированием МС и ассоциированных с ним СД2 и ССЗ связано накопление высокого уровня повреждений ДНК. Коморбидным пациентам с ишемической болезнью сердца и гипертонической болезнью важно учитывать возможный генотоксический эффект от назначаемой медикаментозной терапии.

Заключение. Приведённые в настоящем обзоре исследования демонстрируют сильную корреляцию повреждения ДНК, определённого методом ДНК-комет, с метаболическими нарушениями и маркерами окислительного стресса. Определение повреждения ДНК имеет прогностическое значение для коморбидных пациентов и является ценным биомаркером, способствующим раннему выявлению, лечению сочетанной сердечно-сосудистой и эндокринной патологии.

Ключевые слова: повреждение ДНК; метод ДНК-комет; коморбидность; метаболический синдром; сахарный диабет 2 типа; сердечно-сосудистые заболевания; ишемическая болезнь сердца; гипертоническая болезнь

Для цитирования: Котова Ю. А., Дугушева В. А., Анохина Ю. М., Шевцова В. И., Федорова С. А., Мельникова В. А. Оценка повреждения ДНК методом ДНК-комет у коморбидных пациентов кардиологического и эндокринологического профиля. *Качественная клиническая практика*. 2025;(2):74–81. <https://doi.org/10.37489/2588-0519-2025-2-74-81>. EDN: MNHENS

Поступила: 19.03.2025. В доработанном виде: 25.04.2025. Принята к печати: 15.06.2025. Опубликовано: 30.06.2025

Assessment of DNA damage by the DNA comet assay in comorbid patients with cardiological and endocrinological profiles

Yuliya A. Kotova, Valeriya A. Dugusheva, Yuliya M. Anokhina, Veronika I. Shevtsova, Sofya A. Fedorova, Valeria A. Melnikova
N.N. Burdenko Voronezh State Medical University, Voronezh, Russian Federation

Abstract

Relevance. The incidence of cardiovascular diseases and type 2 diabetes mellitus is increasing worldwide, and the commonality and interrelation of their pathogenetic mechanisms determine the frequent development of comorbidity associated with high

mortality rates, disability, and lower quality of life. The development of the most common chronic non-communicable diseases is based on oxidative stress, under which DNA damage occurs. In the last two decades, the relationship between DNA damage and the development and progression of metabolic disorders, cardiovascular lesions, and the possibility of using DNA damage as a biomarker have been actively studied.

Objective. Based on the analysis of currently available studies, to establish a relationship between the occurrence and accumulation of DNA damage with the development of comorbid pathology, including CVD and type 2 diabetes.

Methods. An analysis of Russian and foreign literary sources was conducted in databases such as PubMed, Google Scholar, RSCI and eLibrary. It was decided to review studies assessing the association of DNA damage with MS, T2DM and CVD, and, based on the results obtained, to draw conclusions about the possible impact of comorbidity for these conditions on DNA structure.

Results. The results of the studies allow us to conclude that the development and progression of MS and associated T2DM and CVD are associated with the accumulation of high levels of DNA damage. It is important for comorbid patients with coronary heart disease and hypertension to consider the possible genotoxic effect of the prescribed drug therapy.

Conclusion. The studies presented in this review demonstrate a strong correlation of DNA damage determined by the DNA comet assay with metabolic disorders and markers of oxidative stress. The determination of DNA damage has prognostic value for comorbid patients and is a valuable biomarker that facilitates the early detection and treatment of combined cardiovascular and endocrine pathology.

Keywords: DNA damage; DNA comet assay; comorbidity; metabolic syndrome; type 2 diabetes mellitus; cardiovascular diseases; ischemic heart disease; hypertension

For citation: Kotova YuA, Dugusheva VA, Anokhina YuM, Shevtsova VI, Fedorova SA, Melnikova VA. Assessment of DNA damage by the DNA comet assay in comorbid patients with cardiological and endocrinological profiles. *Kachestvennaya klinicheskaya praktika* = *Good Clinical Practice*. 2025;(2):74–81. (In Russ.). <https://doi.org/10.37489/2588-0519-2025-2-74-81>. EDN: MHHENS

Received: 19.03.2025. **Revision received:** 25.04.2025. **Accepted:** 15.06.2025. **Published:** 30.06.2025.

Введение / Introduction

Жизнь современного человека сегодня проходит в условиях сниженной физической активности и нерационального питания с избытком быстроусвояемых углеводов и насыщенных животных жиров, что привело к глобальному росту ожирения и ассоциированных с ним состояний по всему миру. Так, в 2022 г. избыточная масса тела была зарегистрирована более чем у 2 миллиардов взрослых, из них более 890 миллионов страдали ожирением [1].

В связи с повсеместным увеличением распространённости ожирения значимой проблемой здравоохранения многих стран стал метаболический синдром (МС), который сочетает в себе ключевые факторы риска развития сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) и сахарного диабета 2-го типа (СД2): абдоминальное ожирение, артериальную гипертензию, нарушение углеводного обмена, дислипидемию, гиперурикемию и другие системные изменения [2].

Общность и взаимосвязь патогенетических механизмов СД2 и ССЗ определяет частое развитие у пациентов коморбидной патологии, связанной с более высокими показателями смертности, инвалидности и более низким качеством жизни. СД2 ассоциирован с высоким риском развития сердечно-сосудистых осложнений и сердечно-сосудистой смерти [3]. Среди больных, страдающих СД2, отмечается широкая

распространённость ишемической болезни сердца (ИБС), в том числе безболевых форм ишемии миокарда, гипертонической болезни (ГБ), хронической сердечной недостаточности и нарушений ритма [4]. На сердечно-сосудистую смертность приходится 52% смертей пациентов с СД2, из которых от 40 до 80% приходится на ИБС [5].

Важная роль в патогенезе МС и ассоциированных с ним ССЗ и СД2 отводится окислительному стрессу. Вследствие повышенного образования и накопления активных форм кислорода, соединений азота, химически активных форм альдегидов, промежуточных соединений переходных металлов и конечных продуктов гликирования возникают повреждения клеточных макромолекул — в частности, ДНК [6]. В условиях окислительного стресса возможно формирование нескольких видов нарушений структуры ДНК, среди которых выделяют повреждение пуриновых и пиримидиновых оснований, разрывы одно- и двухцепочечных соединений, образование ДНК — аддуктов и перекрёстных связей ДНК — ДНК или ДНК — белок [7]. Кроме того, накопление неразрешённых окислительных повреждений ДНК способствует развитию воспалительного процесса, приводящего к дополнительному окислительному повреждению за счёт воздействия на генную регуляцию и индуцирования клеток к запуску процессов старения и апоптоза [8].

Повреждение ДНК стало активно изучаться в качестве нового прогностического маркера при таких значимых заболеваниях, как ССЗ и СД2. Для определения повреждения ДНК могут применяться различные цитогенетические тесты, одним из которых является относительно простой и достаточно чувствительный метод ДНК-комет.

Измерение повреждений ДНК с помощью метода ДНК-комет / Measuring DNA damage using the DNA comet method

Метод ДНК-комет, или метод гель-электрофореза одиночных клеток, позволяет измерить повреждение ДНК путём обнаружения разрывов цепей ДНК и щелочелабильных участков в ядре практически всех типов эукариотических клеток [9].

Считается, что механизмы повреждения и репарации ДНК сходны в разных тканях организма. Наиболее часто при проведении кометного анализа повреждения ДНК оцениваются в лейкоцитах или лимфоцитах, поскольку они широко распространены в организме и имеют достаточно продолжительные сроки жизни [10].

Так как значимую роль в патогенезе МС и ассоциированных с ним заболеваний имеет окислительный стресс, то большую актуальность приобрело определение окислительно-повреждённой ДНК. С этой целью применяется ферментно-модифицированный метод ДНК-комет, при котором проводится инкубация ДНК с репарирующими ферментами бактерий или клеток млекопитающих. Для обнаружения пиримидиновых и пуриновых повреждений, образующихся в результате окисления, используются бактериальная эндонуклеаза III (EndoIII), катализирующая удаление окисленных пиримидинов, и формамидопиримидин-ДНК-гликозилаза (Fpg), катализирующая удаление окисленных пуринов. В последние годы стала применяться человеческая 8-оксогуанин-ДНК-гликозилаза 1 (hOGG1) в качестве альтернативы Fpg [11].

Повреждение ДНК при МС и СД2 / DNA damage in MS and DM2

Ожирение и МС ассоциируются с усиленным образованием свободных радикалов и последующим развитием окислительного стресса, что, в свою очередь, может вызывать геномные повреждения [12].

Demirbag R et al. (2006) в своём исследовании продемонстрировали, что уровни общего антиоксидантного потенциала были значимо ниже, а уровни повреждения ДНК — выше у пациентов с МС по сравнению с контрольной группой ($p < 0,001$). Также

у больных с МС преобладали значения общего окислительного статуса и индекса окислительного стресса ($p < 0,001$). При этом была обнаружена значимая положительная корреляция между повреждением ДНК и значениями общего окислительного статуса и индекса окислительного стресса ($r=0,722$; $p < 0,001$ и $r=0,747$; $p < 0,001$, соответственно) [13].

В исследовании Bukhari SA et al. (2010) повреждение ДНК значимо чаще выявлялось у людей с ожирением по сравнению с контрольной группой без ожирения. При этом была выявлена положительная связь между повреждением ДНК и значениями триглицеридов ($p < 0,000$), липопротеинов низкой плотности (ХС-ЛПНП) ($p < 0,001$), систолического артериального давления ($p < 0,001$), общего холестерина ($p < 0,004$), малонового диальдегида ($p < 0,004$) и общего оксидативного стресса ($p < 0,004$) [14].

Karaman A et al. (2015) провели анализ ДНК-комет, результаты которого продемонстрировали значимо большее повреждение генома у пациентов с МС по сравнению с контрольной группой ($p < 0,001$). Кроме того, была выявлена положительная корреляция между длиной хвоста кометы и окружностью талии ($r=0,524$; $p < 0,01$), ИМТ ($r=0,511$; $p < 0,01$), уровнем HbA1c в плазме крови ($r=0,562$; $p < 0,01$), уровнем триглицеридов ($r=0,509$; $p < 0,01$) и отрицательная корреляция между длиной хвоста кометы и уровнем липопротеинов высокой плотности ($r = -0,514$; $p < 0,01$). Также установлено, что длина хвоста кометы положительно коррелировала с уровнем малонового диальдегида в плазме ($r=0,533$; $p < 0,05$), что демонстрирует прямую связь повреждения жирных кислот и ДНК при окислительном стрессе [15].

Хроническая гипергликемия, характерная для СД2, инициирует образование гликированных белков и конечных продуктов гликирования, окисление глюкозы и увеличение количества свободных жирных кислот [16]. Образование конечных продуктов гликирования играет важную роль в патогенезе диабетических осложнений, а также участвует в процессах старения, приводящих к разрывам цепей ДНК и образованию реакционноспособных дикарбониллов. Гиперлипидемия, наблюдаемая при МС и СД2, так же способна провоцировать окислительное повреждение клеток, опосредованное жирными кислотами [17].

Состояние оксидантно — антиоксидантного дисбаланса, выявляемое в лимфоцитах при СД2, рассматривается в качестве одного из механизмов повреждения ДНК. Также было высказано предположение, что, в дополнение к образованию избыточных активных форм кислорода, конечные продукты повы-

шенного гликирования и медиаторы воспаления могут оказывать повреждающее действие на ДНК [18].

Исследования лейкоцитов периферической крови пациентов, страдающих СД2, показали, что высокий уровень гидроксильных радикалов способствует повышению образования продуктов окисления ДНК. Согласно исследованию *Lodovici M et al.* (2008), у пациентов с СД2 окислительное повреждение ДНК было выше, чем у здоровых людей. При этом для пациентов с плохим контролем гликемии была характерна низкая антиоксидантная способность. Также было установлено, что окислительное повреждение ДНК коррелирует с уровнем гликемии и значениями гликированного гемоглобина [19].

Palazzo RP et al. (2012) при проведении анализа ДНК-комет установили, что уровень повреждения ДНК был выше у пациентов, страдающих СД2, по сравнению с контрольной группой. Также при СД2 наблюдались значительно более высокие уровни частоты образования микроядер или микроядерных зачатков. Была выявлена корреляция между частотой микроядер и повреждениями ДНК, измеренными с помощью анализа ДНК-комет.

Наличие повреждений ДНК при сахарном диабете в значительной степени зависит от наличия сопутствующих заболеваний, особенно сердечно-сосудистых, что было показано у пациентов с СД2 и ИБС, у которых также были значительно более высокие уровни окислительного повреждения ДНК [20].

Andreassi MG et al. (2011) обнаружили, что в большой популяции пациентов, проходящих коронарографию, СД2 является основным независимым фактором, определяющим повышенную частоту микроядер в циркулирующих лимфоцитах у больных ИБС [21].

Boehm BO et al. (2008) установили, что у женщин, участвовавших в Людвигсхафенском исследовании риска и сердечно-сосудистого здоровья, высокий уровень стабильных хромосомных aberrаций в периферических лимфоцитах связан с СД2 и напрямую коррелирует с риском ранней смерти, связанной с диабетом [22].

Szaflik JP et al. (2010) провели анализ ДНК-комет в ткани радужной оболочки пациентов с СД2 и контрольной группы. По результатам проведенного исследования, у больных СД2 наблюдались повышенные уровни разрывов нитей ДНК (43% против 30% ДНК в хвосте), а также более высокие уровни повреждения ДНК в ферментно-модифицированном анализе (EndoIII+, 89% против 56% ДНК в хвосте; Fpg+, 84% против 48% ДНК в хвосте). Уровни повреждения ДНК в контрольной группе были относи-

тельно высоки по сравнению с нормальными уровнями в лейкоцитах, которые обычно содержат <10% ДНК в хвосте, что может быть связано с трудностью выделения клеток из ткани радужной оболочки [23].

Повреждение ДНК при ССЗ / DNA damage in cardiovascular diseases

Окислительный стресс играет значимую роль в развитии основных патогенетических звеньев ССЗ: эндотелиальной дисфункции, атеросклероза и прогрессирующих воспалительных заболеваний артериальной стенки [24]. В ходе исследований, проведенных на животных моделях и с участием людей, было показано, что повреждение ДНК, вызванное окислительным стрессом, нарушало функцию эндотелия и приводило к развитию атеросклероза [25].

Kliemann M et al. (2012) исследовали связь между факторами риска ССЗ и уровнем повреждения ДНК у детей и подростков. Полученные результаты показали, что у пациентов с высоким риском отмечалось значительное увеличение повреждения ДНК, которое было выше, чем у пациентов с низким и умеренным риском. Уровень повреждения ДНК, оцененный с помощью кометного анализа, положительно коррелировал с различными параметрами риска сердечно-сосудистых заболеваний: ИМТ ($r=0,581$, $p<0,001$), жировыми отложениями ($r=0,649$; $p<0,001$), уровнями общего холестерина ($r=0,618$, $p<0,001$), ХС-ЛП-НП ($r=0,594$; $p<0,001$) и триглицеридов ($r=0,464$; $p<0,001$). Также было выявлено, что потребление витамина С было обратно пропорционально уровню повреждения ДНК ($r=-0,347$; $p=0,045$), а потребление фолиевой кислоты — обратно пропорционально частоте образования микроядер ($r=-0,525$; $p=0,012$). У лиц с артериальной гипертензией отмечалось примерно в 2 раза больше повреждений ДНК, чем у нормотензивных испытуемых (DI: $25,50\pm13,54$ против $15,71\pm10,62$; $p=0,031$; и DF: $20,00\pm9,21$ против $10,92\pm7,52$; $p=0,005$) [26].

Botto N et al. (2002) провели исследования с использованием метода ДНК-комет, на основании которых выявили положительную корреляционную связь повреждения ДНК с тяжестью ССЗ. Также ими был проведен анализ микроядер, заблокированных цитохалазином В, который продемонстрировал более высокую частоту выявления микроядер у пациентов с ССЗ по сравнению с контрольной группой. При этом было отмечено, что более высокая частота выявления микроядер ассоциировалась с более короткой выживаемостью, особенно в верхнем тертиле, где риск развития неблагоприятных сердечных событий повышался в 2,2 раза [27].

Demirbag R et al. (2005) исследовали связь между повреждением ДНК лимфоцитов и острым коронарным синдромом (ОКС). Согласно полученным результатам, у пациентов с ОКС показатели повреждения ДНК были значимо выше ($p < 0,001$), а показатели общего антиоксидантного статуса ($p < 0,05$) — ниже, чем у пациентов со стабильной стенокардией и у контрольной группы. Также у пациентов с ОКС была установлена положительная корреляционная связь показателей повреждения ДНК лимфоцитов с D-димером ($r=0,880$; $p < 0,001$), тропонином I ($r=0,538$; $p < 0,001$) и С-реактивным белком ($r=0,544$; $p < 0,001$) и отрицательная связь с показателями общего антиоксидантного статуса ($r = -0,346$; $p=0,011$). При множественном линейном регрессионном анализе общий антиоксидантный статус ($\beta = -0,213$; $p=0,001$) и D-димер ($\beta=0,697$; $p < 0,001$) были независимыми предикторами повреждения ДНК у пациентов с ОКС [28].

Rajesh KG et al. (2011) изучали связь маркеров перекисного окисления липидов с уровнем повреждения ДНК, определённым методом ДНК-комет, у 120 пациентов с ИБС. По результатам исследования уровни малонового диальдегида ($p < 0,01$), нитритов/нитратов ($p < 0,01$) и повреждений ДНК ($p < 0,01$) у больных ИБС были значимо выше по сравнению с контрольной группой. Помимо этого, была обнаружена сильная прямая корреляционная связь между длиной хвоста кометы и уровнями MDA ($p < 0,01$; $r=0,723$) и нитритов/нитратов ($p < 0,01$; $r=0,887$) [29].

Møller P et al. (2020) провели метаанализ 14 исследований, посвящённых повреждению ДНК при ИБС. При сопоставлении данных было выявлено, что уровень разрывов нитей ДНК у больных ИБС в 2,38 раза (95% ДИ: 1,80–2,95 раза) выше, чем у контрольной группы. В 6-ти из этих исследований проводилась оценка уровня окислительно-повреждённой ДНК у пациентов, страдающих ИБС, при сопоставлении с контрольной группой. Так, в исследованиях *Yurdakul S et al.* (2008) и *Mutlu-Türkoğlu U et al.* (2005) были обнаружены повышенные уровни окислительно-повреждённой ДНК у больных ИБС. Напротив, *Kadioğlu E et al.* (2016) сообщили о неизмененных уровнях EndoIII- и Fpg-чувствительных участков ДНК у больных ИБС и контрольной группы. При выражении полученных данных в виде кратных различий пациенты с ИБС имели в 2,30 раза (95% ДИ: 0,57–4,02 раза) более высокие уровни окислительно-повреждённой ДНК, чем контрольная группа [30].

Bhat MA и Gandhi G (2017) в своём исследовании обнаружили, что у пациентов в подгруппе с острым инфарктом миокарда было достоверно ($p < 0,001$) увеличено повреждение лейкоцитарной ДНК с повы-

шенным повреждением ДНК по сравнению с группой с нестабильной стенокардией. Это позволило сделать вывод, что с прогрессированием тяжести ИБС увеличивается уровень повреждения ДНК [31].

Также *Bhat MA и Gandhi G* при исследовании повреждения ДНК при ИБС учитывали генотоксический потенциал лекарственных препаратов. Так, у пациентов, получавших комбинацию ацетилсалициловой кислоты, рамиприла и метопролола, наблюдалось значительное ($p < 0,05$) увеличение всех оцениваемых показателей кометного анализа. Вследствие чего можно предположить, что наблюдаемые повреждения ДНК у больных ИБС также могут быть вызваны применяемыми лекарственными препаратами [32].

В исследовании, проведённом *Andreassi MG et al.* (2011), была выявлена значительно более высокая частота образования микроядер в лимфоцитах коморбидных пациентов с ИБС и СД2, получавших нитраты. При этом в случае отсутствия одного из факторов: СД2 или приёма нитратов — частота обнаружения микроядер была более низкой, чем при наличии одновременно двух факторов [21].

Более высокий уровень повреждений так же наблюдался и у пациентов с ГБ.

Yildiz A et al. (2008) оценили повреждение ДНК лимфоцитов и общий антиоксидантный статус у пациентов с устойчивой гипертензией, а также с гипертензией белого халата. Было установлено, что у больных с устойчивой гипертензией повреждение ДНК лимфоцитов было значимо выше ($p < 0,001$), а показатели общего антиоксидантного статуса — ниже по сравнению с пациентами с гипертензией белого халата и контрольной группой. Также в группе с устойчивой гипертензией была выявлена корреляция повреждения ДНК лимфоцитов с показателями общего антиоксидантного статуса ($r = -0,818$; $p < 0,001$), возрастом ($r=0,453$; $p=0,039$), уровнями общего холестерина ($r=0,550$; $p=0,010$) и ХС-ЛПНП ($r=0,539$; $p=0,012$). Пациенты с гипертензией белого халата достоверно не отличались от контрольной группы по повреждению ДНК лимфоцитов ($p=0,052$), но имели достоверно более низкие показатели общего антиоксидантного статуса ($p < 0,001$) [33].

Hazukova R et al. (2024) провели метаанализ, посвящённый оценке связи окислительного повреждения ДНК с артериальной гипертензией. Согласно полученным данным, повреждение ДНК, определённое методом ДНК-комет, было значимо выше у пациентов с артериальной гипертензией, чем у здоровых лиц контрольной группы ($26,6 \pm 11,0$ против $11,7 \pm 4,07$; $p < 0,05$). При этом в более неблагоприятных случаях

наблюдалось большее повреждение ДНК: концентрическая гипертрофия сердца ($43,4 \pm 15,4$ против $15,6 \pm 5,5$), длительная/нелеченная артериальная гипертензия ($31,4 \pm 12,1$ против $14,2 \pm 5$ / $35,0 \pm 5,0$ против $25,0 \pm 5,0$), нон-дипперы ($39,2 \pm 15,5$ против $29,4 \pm 11,1$), пожилые ($14,9 \pm 4,5$ против $9,3 \pm 4,1$), без карведилола ($9,1 \pm 4,2$ против $5,7 \pm 3,9$), с ИБС ($0,5 \pm 0,1$ против $0,2 \pm 0,1$) ($p < 0,05$). Также было установлено, что повреждение ДНК имело сильную положительную корреляционную связь с уровнем гликированного гемоглобина в сыворотке крови ($r=0,670$; $p < 0,05$) и отрицательно — с общим антиоксидантным статусом ($r=$ от $-0,670$ до $-0,933$; $p < 0,05$) [34].

Gray K et al. (2014) исследовали влияние повреждения ДНК в гладкомышечных клетках сосудов человека на развитие атеросклероза. Было установлено, что в гладкомышечных клетках сосудов человека, пораженных атеросклеротической бляшкой, наблюдается повышенное повреждение ДНК, в том числе двуцепочечные разрывы и активация реакции на повреждение ДНК. При этом повреждение ДНК в гладкомышечных клетках сосудов оказывает минимальное влияние на сам атерогенез, но изменяет фенотип бляшек, ингибируя образование фиброзных оболочек при запущенных поражениях. Исследователи пришли к выводу, что ингибирование повреждения ДНК при атеросклерозе может быть новой мишенью для повышения стабильности бляшек [35].

Заключение / Conclusion

Результаты всех рассмотренных исследований и метаанализов указывают на то, что повреждения ДНК напрямую связаны с развитием и прогрессированием таких широко распространенных состояний, как МС и ассоциированных с ним СД2 и ССЗ, среди которых особое внимание уделялось ИБС и ГБ.

На основании полученных в ходе проведенных исследований данных можно сделать вывод, что осложненная и сочетанная патология способствует развитию и накоплению более высокого уровня повреждения ДНК. Помимо этого, важно учитывать возможный генотоксический эффект назначаемых лекарственных препаратов, особенно для коморбидных пациентов.

Повреждение ДНК, определяемое методом ДНК-комет в циркулирующих лимфоцитах, может иметь прогностическое значение как для больных СД2 или ССЗ, так и для коморбидных пациентов. Многие из приведенных в обзоре исследований продемонстрировали сильную корреляцию повреждений ДНК с метаболическими нарушениями и маркерами окислительного стресса, что подчеркивает ценность данного метода в качестве биомаркера, использование которого может способствовать раннему выявлению и лечению сочетанной сердечно-сосудистой и эндокринной патологии.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Участие авторов

Котова Ю. А., Дугушева В. А., Анохина Ю. М., Шевцова В. И., Федорова С. А., Мельникова В. А. — концепция статьи; Федорова С. А., Мельникова В. А. — написание текста; Дугушева В. А. — обзор литературы; Анохина Ю. М. — редактирование; Котова Ю. А., Шевцова В. И. — утверждение окончательного варианта статьи.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Котова Юлия Александровна — д. м. н., доцент, зав. кафедрой клинической лабораторной диагностики ФГБОУ ВО ВГМУ им. Н. Н. Бурденко Минздрава России, Воронеж, Российская Федерация

e-mail: kld@vrngmu.ru

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-0236-2411>

РИНЦ SPIN-код: 8518-0355

ADDITIONAL INFORMATION

Conflict of interests

The authors declare that there is no conflict of interest.

Authors' participation

Kotova YuA, Dugusheva VA, Anokhina YuM, Shevtsova VI, Fedorova SA, Melnikova VA — concept of the article; Fedorova SA, Melnikova VA — text development; Dugusheva VA — literature review; Anokhina YuM — editing; Kotova YuA, Shevtsova VI — approval of the final version of the article.

ABOUT THE AUTHORS

Yuliya A. Kotova — Dr. Sci (Med.), Associate Professor, Head of the Department of Clinical Laboratory Diagnostics of Voronezh State Medical University, Voronezh, Russian Federation

e-mail: kld@vrngmu.ru

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-0236-2411>

RSCI SPIN-code: 8518-0355

Дугушева Валерия Александровна — ассистент кафедры клинической лабораторной диагностики ФГБОУ ВО ВГМУ им. Н. Н. Бурденко Минздрава России, Воронеж, Российская Федерация

e-mail: kld@vrngmu.ru

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-7342-2218>

РИНЦ SPIN-код: 7689-6456

Анохина Юлия Михайловна — ассистент кафедры управления в здравоохранении ФГБОУ ВО ВГМУ им. Н. Н. Бурденко Минздрава России, Воронеж, Российская Федерация

e-mail: lech@vrngmu.ru

ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0002-8850-5929>

РИНЦ SPIN-код: 8074-4410

Шевцова Вероника Ивановна — к. м. н., доцент кафедры инфекционных болезней и клинической иммунологии ФГБОУ ВО ВГМУ им. Н. Н. Бурденко Минздрава России, Воронеж, Российская Федерация

Автор, ответственный за переписку

e-mail: shevvi17@yandex.ru

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-1707-436X>

РИНЦ SPIN-код: 1393-7808

Федорова Софья Алексеевна — студентка 6 курса лечебного факультета ФГБОУ ВО ВГМУ им. Н. Н. Бурденко Минздрава России, Воронеж, Российская Федерация

e-mail: home4sun@yandex.ru

ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0007-0155-5568>

РИНЦ SPIN-код: 2345-3614

Мельникова Валерия Алексеевна — студентка 6 курса лечебного факультета ФГБОУ ВО ВГМУ им. Н. Н. Бурденко Минздрава России, Воронеж, Российская Федерация

e-mail: melnikova56889@mail.ru

ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0001-8563-6248>

Valeriya A. Dugusheva — Assistant Professor of the Department of Clinical Laboratory Diagnostics of Voronezh State Medical University, Voronezh, Russian Federation

e-mail: kld@vrngmu.ru

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-7342-2218>

RSCI SPIN-code: 7689-6456

Yuliya M. Anokhina — Assistant Professor of the Department of Management in Healthcare of Voronezh State Medical University, Voronezh, Russian Federation

e-mail: lech@vrngmu.ru

ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0002-8850-5929>

RSCI SPIN-code: 8074-4410

Veronika I. Shevtsova — Cand. Sci. (Med), Associate Professor of the Department of Infectious Diseases and Clinical Immunology of Voronezh State Medical University, Voronezh, Russian Federation

Corresponding author

e-mail: shevvi17@yandex.ru

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-1707-436X>

RSCI SPIN-code: 1393-7808

Sofya A. Fedorova — student of the 6th year of the Faculty of General Medicine of Voronezh State Medical University, Voronezh, Russian Federation

e-mail: home4sun@yandex.ru

ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0007-0155-5568>

RSCI SPIN-code: 2345-3614

Valeria A. Melnikova — student of the 6th year of the Faculty of General Medicine of Voronezh State Medical University

e-mail: melnikova56889@mail.ru

ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0001-8563-6248>

Список литературы / References

1. Chandrasekaran P, Weiskirchen R. The Role of Obesity in Type 2 Diabetes Mellitus-An Overview. *Int J Mol Sci*. 2024 Feb 4;25(3):1882. doi: 10.3390/ijms25031882.
2. Кытикова О.Ю., Антонюк М.В., Кантур Т.А., и др. Распространенность и биомаркеры метаболического синдрома. *Ожирение и метаболизм*. 2021;18(3):302-312. [Kytikova OY, Antonyuk MV, Kantur TA, et al. Prevalence and biomarkers in metabolic syndrome. *Obesity and metabolism*. 2021;18(3):302-312. (In Russ.)]. doi:10.14341/omet12704.
3. Железнякова А.В., Викулова О.К., Серков А.А., и др. Динамический мониторинг сердечно-сосудистых заболеваний у пациентов с сахарным диабетом по данным обследования в мобильном медицинском центре (Диамодуль) в регионах России. *Consilium Medicum*. 2020;22 (10):39-44. [Zheleznyakova AV, Vikulova OK, Serkov AA, et al. Dynamic monitoring of cardiovascular diseases in patients with diabetes mellitus according to mobile medical center (Diamodule) in the regions of Russia. *Consilium Medicum*. 2020;22(10):39-44. (In Russ.)]. doi:10.26442/20751753.2020.10.200323.
4. Калашников В.Ю., Мичурова М.С. Атеросклеротические сердечно-сосудистые заболевания и сахарный диабет 2-го типа. Как учесть все нюансы в выборе терапии? *Кардиология*. 2021;61(1):78-86. [Kashnikov VY, Michurova MS. Atherosclerotic Cardiovascular Diseases and Type 2 Diabetes Mellitus – new Developments in the Treatment. *Kardiologiya*. 2021;61(1):78-86. (In Russ.)]. doi: 10.18087/cardio.2021.1.n1148.
5. Драпкина О. М., Концевая А. В., Калинина А. М., и др. Коморбидность пациентов с хроническими неинфекционными заболеваниями в практике врача-терапевта. Евразийское руководство. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2024;23(3):3996. [Drapkina OM, Kontsevaya AV, Kalinina AM, et al. Comorbidity of patients with noncommunicable diseases in general practice. Eurasian guidelines. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2024;23(3):3996. (In Russ.)]. doi: 10.15829/1728-8800-2024-3996. EDN AVZLPJ.
6. Wong ND, Sattar N. Cardiovascular risk in diabetes mellitus: epidemiology, assessment and prevention. *Nat Rev Cardiol*. 2023 Oct;20(10):685-695. doi: 10.1038/s41569-023-00877-z.
7. Fleming AM, Ding Y, Burrows CJ. Oxidative DNA damage is epigenetic by regulating gene transcription via base excision repair. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2017 Mar 7;114(10):2604-2609. doi: 10.1073/pnas.1619809114.
8. Ray S, Abugable AA, Parker J, et al. A mechanism for oxidative damage repair at gene regulatory elements. *Nature*. 2022 Sep;609(7929):1038-1047. doi: 10.1038/s41586-022-05217-8.

9. Møller P, Azqueta A, Boutet-Robinet E, et al. Minimum Information for Reporting on the Comet Assay (MIRCA): recommendations for describing comet assay procedures and results. *Nat Protoc*. 2020 Dec;15(12):3817-3826. doi: 10.1038/s41596-020-0398-1.
10. Collins A, Møller P, Gajski G, et al. Measuring DNA modifications with the comet assay: a compendium of protocols. *Nat Protoc*. 2023 Mar;18(3):929-989. doi: 10.1038/s41596-022-00754-y.
11. Muruzabal D, Collins A, Azqueta A. The enzyme-modified comet assay: Past, present and future. *Food Chem Toxicol*. 2021 Jan;147:111865. doi: 10.1016/j.fct.2020.111865.
12. Piché ME, Tchernof A, Després JP. Obesity Phenotypes, Diabetes, and Cardiovascular Diseases. *Circ Res*. 2020 May 22;126(11):1477-1500. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.120.316101.
13. Demirbag R, Yilmaz R, Gur M, et al. DNA damage in metabolic syndrome and its association with antioxidative and oxidative measurements. *Int J Clin Pract*. 2006 Oct;60(10):1187-93. doi: 10.1111/j.1742-1241.2006.01042.x.
14. Bukhari SA, Rajoka MI, Nagra SA, Rehman ZU. Plasma homocysteine and DNA damage profiles in normal and obese subjects in the Pakistani population. *Mol Biol Rep*. 2010 Jan;37(1):289-95. doi: 10.1007/s11033-009-9686-0.
15. Karaman A, Aydın H, Geçkinli B, et al. DNA damage is increased in lymphocytes of patients with metabolic syndrome. *Mutat Res Genet Toxicol Environ Mutagen*. 2015 Apr;782:30-5. doi: 10.1016/j.mrgentox.2015.03.009.
16. Milic M, Frustaci A, Del Bufalo A, et al. DNA damage in non-communicable diseases: A clinical and epidemiological perspective. *Mutat Res*. 2015 Jun;776:118-27. doi: 10.1016/j.mrfmmm.2014.11.009.
17. Steven S, Frenis K, Oelze M, et al. Vascular Inflammation and Oxidative Stress: Major Triggers for Cardiovascular Disease. *Oxid Med Cell Longev*. 2019 Jun 23;2019:7092151. doi: 10.1155/2019/7092151.
18. Darenskaya MA, Kolesnikova LI, Kolesnikov SI. Oxidative Stress: Pathogenetic Role in Diabetes Mellitus and Its Complications and Therapeutic Approaches to Correction. *Bull Exp Biol Med*. 2021 May;171(2):179-189. doi: 10.1007/s10517-021-05191-7.
19. Lodovici M, Giovannelli L, Pitozzi V, et al. Oxidative DNA damage and plasma antioxidant capacity in type 2 diabetic patients with good and poor glycaemic control. *Mutat Res*. 2008 Feb 1;638(1-2):98-102. doi: 10.1016/j.mrfmmm.2007.09.002.
20. Palazzo RP, Bagatini PB, Schefer PB, et al. Genomic instability in patients with type 2 diabetes mellitus on hemodialysis. *Rev Bras Hematol Hemoter*. 2012;34(1):31-5. doi: 10.5581/1516-8484.20120011.
21. Andreassi MG, Barale R, Iozzo P, Picano E. The association of micronucleus frequency with obesity, diabetes and cardiovascular disease. *Mutagenesis*. 2011 Jan;26(1):77-83. doi: 10.1093/mutage/geq077.
22. Boehm BO, Möller P, Högel J, et al. Lymphocytes of type 2 diabetic women carry a high load of stable chromosomal aberrations: a novel risk factor for disease-related early death. *Diabetes*. 2008 Nov;57(11):2950-7. doi: 10.2337/db08-0274.
23. Szaflik JP, Rusin P, Zaleska-Zmijewska A, et al. Reactive oxygen species promote localized DNA damage in glaucoma-iris tissues of elderly patients vulnerable to diabetic injury. *Mutat Res*. 2010 Mar 29;697(1-2):19-23. doi: 10.1016/j.mrgentox.2010.02.003.
24. Shaito A, Aramouni K, Assaf R, et al. Oxidative Stress-Induced Endothelial Dysfunction in Cardiovascular Diseases. *Front Biosci (Landmark Ed)*. 2022 Mar 18;27(3):105. doi: 10.31083/j.fbl2703105.
25. Madamanchi NR, Runge MS. Mitochondrial dysfunction in atherosclerosis. *Circ Res*. 2007 Mar 2;100(4):460-73. doi: 10.1161/01.RES.0000258450.44413.96.
26. Kliemann M, Prá D, Müller LL, et al. DNA damage in children and adolescents with cardiovascular disease risk factors. *An Acad Bras Cienc*. 2012 Sep;84(3):833-40. doi: 10.1590/s0001-37652012005000039.
27. Botto N, Masetti S, Petrozzi L, et al. Elevated levels of oxidative DNA damage in patients with coronary artery disease. *Coron Artery Dis*. 2002 Aug;13(5):269-74. doi: 10.1097/00019501-200208000-00004.
28. Demirbag R, Yilmaz R, Gur M, et al. Lymphocyte DNA damage in patients with acute coronary syndrome and its relationship with severity of acute coronary syndrome. *Mutat Res*. 2005 Oct 15;578(1-2):298-307. doi: 10.1016/j.mrfmmm.2005.05.005.
29. Rajesh KG, Surekha RH, Mrudula SK, Prasad Y, Sanjib KS, Prathiba N. Oxidative and nitrosative stress in association with DNA damage in coronary heart disease. *Singapore Med J*. 2011 Apr;52(4):283-8.
30. Møller P, Stopper H, Collins AR. Measurement of DNA damage with the comet assay in high-prevalence diseases: current status and future directions. *Mutagenesis*. 2020 Feb 13;35(1):5-18. doi: 10.1093/mutage/gez018.
31. Bhat MA, Gandhi G. Assessment of DNA Damage in Leukocytes of Patients With Coronary Artery Disease by Comet Assay. *Int Heart J*. 2017 Apr 6;58(2):271-274. doi: 10.1536/ihj.16-190.
32. Bhat MA, Gandhi G. Elevated oxidative DNA damage in patients with coronary artery disease and its association with oxidative stress biomarkers. *Acta Cardiol*. 2019 Apr;74(2):153-160. doi: 10.1080/00015385.2018.1475093.
33. Yildiz A, Gür M, Yilmaz R, et al. Lymphocyte DNA damage and total antioxidant status in patients with white-coat hypertension and sustained hypertension. *Türk Kardiyol Dern Ars*. 2008 Jun;36(4):231-8.
34. Hazukova R, Rezacova M, Pleskot M, et al. DNA damage and arterial hypertension. A systematic review and meta-analysis. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub*. 2024 Mar;168(1):15-24. doi: 10.5507/bp.2023.044.
35. Gray K, Kumar S, Figg N, et al. Effects of DNA damage in smooth muscle cells in atherosclerosis. *Circ Res*. 2015 Feb 27;116(5):816-26. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.116.304921.



Профиль безопасности фторхинолонов в реальной клинической практике: ретроспективный анализ российской базы данных спонтанных сообщений

Зырянов С. К.^{1,2}, Асеецкая И. Л.¹, Самсонова К. И.³, Бутранова О. И.¹, Терёхина Е. Н.^{1,4}

¹ ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы», Москва, Российская Федерация

² ГБУЗ «Городская клиническая больница № 24 Департамента здравоохранения города Москвы», Москва, Российская Федерация

³ Клиническая больница Медси в Отрадном АО «Группа компаний «Медси»», Москва, Российская Федерация

⁴ ФГБУ «Информационно-методический центр по экспертизе, учету и анализу обращения средств медицинского применения» Росздравнадзора, Москва, Российская Федерация

Аннотация

Актуальность. В настоящее время фторхинолоны продолжают широко применяться в лечении большого круга инфекционных заболеваний, однако в процессе их использования выявлены новые, в том числе серьёзные риски. Для сохранения благоприятного соотношения «польза-риск» необходимо продолжить тщательное мониторингирование профиля безопасности фторхинолонов в реальной клинической практике, что позволит, в том числе разработать новые подходы к их рациональному назначению.

Цель. Изучить структуру нежелательных реакций, ассоциированных с применением фторхинолонов, на основе ретроспективного анализа национальной базы данных спонтанных сообщений.

Материалы и методы. Проведён ретроспективный анализ спонтанных сообщений (СС), поступивших в российскую базу данных о нежелательных реакциях (НР) в период с 01.04.2019 по 28.02.2023 гг. Критерии включения в исследование: СС, по информации которых НР произошли на территории Российской Федерации, в качестве подозреваемого лекарственного препарата (ЛП) указывался антибиотик из группы фторхинолонов и была установлена высокая причинно-следственная связь «НР-ЛП». Для кодирования и систематизации НР использовалась русскоязычная версия MedDRA.

Результаты. В исследование было включено 1890 СС, на левофлоксацин пришлось 950 СС, на ципрофлоксацин — 633, на моксифлоксацин — 205, на остальные фторхинолоны — 102. 75,5% поступивших сообщений содержали информацию о серьёзных НР, более 80% НР развились на стационарном этапе оказания медицинской помощи, в 2,9% случаев выявлено самолечение. 40,8% СС о НР при применении фторхинолонов приходилось на молодой возраст; возраст пациентов ≥75 лет указывался в 7,7% СС; в 75 случаях (4,0%) фторхинолоны назначались детям до 18 лет. Проведённый анализ показал, что чаще всего сообщались НР, относящиеся к 7 системно-органным классам: со стороны кожи и подкожной клетчатки; желудочно-кишечные нарушения; общие нарушения и реакции в месте введения; нарушения со стороны лабораторных и инструментальных данных; нарушения со стороны дыхательной, нервной и иммунной систем. В целом доля этих НР составила 84,1% с вариацией значений в подгруппах от 78,2% у моксифлоксацина до 91,9% у ципрофлоксацина.

Заключение. Для рационального использования фторхинолонов важна разработка комплекса мер по повышению общего уровня знаний врачей практического здравоохранения обо всём спектре НР, ассоциируемых сегодня с этой группой. Необходимо уже на ранних этапах выявлять не только распространённые, но и клинически значимые редкие НР фторхинолонов, и своевременно направлять полученную информацию в Росздравнадзор. Решение данных задач позволит в целом повысить безопасность антибактериальной терапии.

Ключевые слова: фторхинолоны; нежелательные реакции; спонтанные сообщения; фармаконадзор; ретроспективное исследование

Для цитирования: Зырянов С. К., Асеецкая И. Л., Самсонова К. И., Бутранова О. И., Терёхина Е. Н. Профиль безопасности фторхинолонов в реальной клинической практике: ретроспективный анализ российской базы данных спонтанных сообщений. *Качественная клиническая практика*. 2025;(2):82–96. <https://doi.org/10.37489/2588-0519-2025-2-82-96>. EDN: YARZDQ

Поступила: 28.04.2025. В доработанном виде: 28.05.2025. Принята к печати: 21.06.2025. Опубликовано: 30.06.2025

Real-world safety profile of fluoroquinolones: a retrospective analysis of the Russian database of spontaneous reports

Sergey K. Zyryanov^{1,2}, Irina L. Asetskeya¹, Kristina I. Samsonova³, Olga I. Butranova¹, Elizaveta N. Terekhina^{1,4}

¹ Peoples' Friendship University of Russia named after Patrice Lumumba, Moscow, Russian Federation

² City Clinical Hospital No. 24 of the Moscow City Health Department, Moscow, Russian Federation

³ MEDSI hospital Otradnoye, Moscow, Russian Federation

⁴ Information and Methodological Center for Examination, Accounting and Analysis of Circulation of Medical Products of Roszdravnadzor, Moscow, Russian Federation

Abstract

Background. Fluoroquinolones continue to be widely used in the treatment of a wide range of infectious diseases, though new risks, including serious, have been identified in the process of their use. In order to maintain a favorable benefit-risk ratio, it is necessary to continue careful monitoring of the real-world safety profile of fluoroquinolones, which may allow, among other things, to develop new approaches to their rational use.

Objective. To study the structure of adverse reactions (ARs) associated with the use of fluoroquinolones based on a retrospective analysis of the national database of spontaneous reports.

Materials and methods. A retrospective analysis of spontaneous reports (SRs) received in the Russian database of ARs was carried out from 01.04.2019 to 28.02.2023. Inclusion criteria: SRs with ARs occurred on the territory of the Russian Federation, fluoroquinolone group drug indicated as a suspected drug (SD), identification of a high causal relationship "AR-SD". The Russian version of MedDRA was used to code and systematize ARs.

Results. The study included 1890 SRs, out of them 950 were for levofloxacin, 633 for ciprofloxacin, 205 for moxifloxacin, and 102 for other fluoroquinolones. 75.5% of the received SRs contained information about serious ARs, more than 80 % of ARs developed at the inpatient stage of medical care, self-medication was detected in 2.9 % of cases. 40.8 % of SRs included data on young people; patient age ≥ 75 years was indicated in 7.7 % of SRs; in 75 cases (4.0 %) fluoroquinolones were used in children under 18 years of age. The analysis showed that the most frequently reported ARs were from next 7 system-organ classes (SOC): skin and subcutaneous tissue disorders; gastrointestinal disorders; general disorders and administration site conditions; investigations; respiratory, thoracic and mediastinal disorders, nervous system disorders and immune system disorders. In general, the proportion of these ADRs was 84.1% with a variation in values in subgroups from 78.2 % for moxifloxacin to 91.9 % for ciprofloxacin.

Conclusion. The development of a set of measures to improve the general level of knowledge of physicians about the entire spectrum of ARs associated with fluoroquinolones is essential for the rational use of this group. It is necessary to identify not only common, but also clinically significant rare ARs of fluoroquinolones at early stages, and promptly send the information to Roszdravnadzor. Solving these problems will generally improve the safety of antibacterial therapy.

Keywords: fluoroquinolones; adverse drug reactions; spontaneous reports; pharmacovigilance; retrospective study

For citation: Zyryanov SK, Asetskeya IL, Samsonova KI, Butranova OI, Terekhina EN. 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.). <https://doi.org/10.37489/2588-0519-2025-2-82-96>. EDN: YARZDQ

Received: 28.04.2025. **Revision received:** 28.05.2025. **Accepted:** 21.06.2025. **Published:** 30.06.2025.

Введение / Introduction

Исследование безопасности применения антибактериальных препаратов (АБП) в реальной клинической практике остаётся актуальной задачей. Фторхинолоны, обладающие оригинальным механизмом действия, широким спектром антибактериальной активности, благоприятными фармакокинетическими свойствами, относятся к числу наиболее часто назначаемых антибиотиков при инфекциях различной локализации как в мире, так и в Российской Федерации, при этом лидирующие позиции по продажам занимают ципрофлоксацин и левофлоксацин [1–3]. Следует отметить, что, по данным ряда исследований, частота развития нежелательных реакций (НР) при использовании фторхинолонов была

выше, чем при применении других групп антибиотиков в тех же условиях [4, 5], что требует сегодня более тщательной оценки соотношения польза-риск при назначении фторхинолонов [6].

На начальных этапах клинического применения фторхинолонов безусловным их преимуществом являлась хорошая переносимость. Основная проблема в тот период заключалась в неблагоприятном влиянии фторхинолонов на хрящевую ткань в опорных суставах (установлено в токсикологических исследованиях на половозрелых особях некоторых видов животных [7]), что, как считалось, может приводить к развитию артропатий и задержке роста у детей, в связи с чем назначение фторхинолонов было и до настоящего времени остаётся противопоказанным в педиатрической популяции (исключением явля-

ется ципрофлоксацин по определённым показаниям) и у беременных женщин. Однако, начиная с 2002 года, было выявлено много новых аспектов профиля безопасности препаратов этой группы: разрыв сухожилий (особенно ахиллова сухожилия у пожилых), гепатотоксичность, удлинение интервала QT (сопровожающееся тяжёлыми аритмиями), развитие периферической нейропатии, психических расстройств (депрессии, галлюцинаций, психомоторного возбуждения/ажитации и др.) дисгликемии (гипергликемии, гипогликемии с переходом в гипогликемическую кому), аневризмы и расслоения аорты, отслоения сетчатки [8–14]. Особое беспокойство у экспертов вызывает возможность одновременного развития у одного пациента нескольких необратимых серьёзных нежелательных реакций, которые могут затрагивать сухожилия, мышцы, суставы, периферическую и центральную нервную систему — так называемого синдрома «инвалидизации, ассоциирующейся с применением фторхинолонов» (Fluoroquinolone-Associated Disability; FQAD) [15].

Учитывая важное клиническое значение фторхинолонов в лечении инфекционных заболеваний [16, 17], необходимы тщательное мониторингирование их безопасности и оценка рисков при применении АБП этой группы в реальной медицинской практике для обеспечения их рационального использования. В настоящее время в пострегистрационном периоде все системы фармаконадзора в мире для изучения безопасности лекарственных препаратов (ЛП) широко используют метод спонтанных сообщений [18, 19].

Цель / Objective

Изучить структуру нежелательных реакций, ассоциированных с применением фторхинолонов, на основе ретроспективного анализа национальной базы данных спонтанных сообщений.

Материалы и методы / Materials and Methods

Проведён ретроспективный анализ спонтанных сообщений (СС), поступивших в российскую базу данных о НР: подсистему «Фармаконадзор 2.0» Автоматизированной информационной системы (АИС) Росздравнадзора в период с 01.04.2019 по 28.02.2023 гг.

Критерии включения в исследование: СС, по информации которых НР произошли на территории РФ, в качестве подозреваемого лекарственного препарата указывался антибиотик из группы фторхинолонов (идентификация проводилась по междуна-

родному непатентованному наименованию — МНН) и была установлена высокая (определённая, вероятная или возможная) причинно-следственная связь «НР-ЛП». Исключали дубликаты и невалидные СС. Валидность СС определяли в соответствии с п. 407 раздела VII Правил надлежащей практики фармаконадзора ЕАЭС [20].

Оценка степени достоверности причинно-следственной связи «НР — ЛП» проводилась с использованием шкалы Наранжо [21].

Анализ информации СС проводили по следующим параметрам: субъект Российской Федерации, из которого поступило СС; гендерные характеристики пациентов; возрастные категории пациентов; этап оказания медицинской помощи (стационарный, амбулаторный, самолечение); серьёзность НР (если указывалось несколько критериев серьёзности в одном случае, то выбирался более серьёзный); исход НР. Следует отметить, что изучались данные как первичных СС, так и при наличии повторных СС, однако последние не учитывались в статистическом анализе.

НР кодировались репортёрами, мы использовали предпочтительные термины и распределяли НР по системно-органным классам согласно Международному медицинскому регуляторному словарю в сфере обращения ЛП (Medical Dictionary Regulatory Activities; MedDRA). Русскоязычная версия MedDRA используется в обновлённой российской базе «Фармаконадзор 2.0» с апреля 2019 года.

Статистическую обработку данных проводили с использованием программного обеспечения Microsoft Excel 2019. Описательная статистика была выполнена для всех анализируемых показателей; качественные переменные описаны абсолютными (*n*) и относительными (%) величинами. Методы статистического анализа не использовали для определения достоверности различий полученных результатов, так как метод СС не позволяет оценить величину генеральной совокупности.

Результаты / Results

Общая характеристика спонтанных сообщений о нежелательных реакциях при применении фторхинолонов

Всего за изучаемый период с 01 апреля 2019 года по 28 февраля 2023 года (4 года 11 месяцев) в исследование с учётом критерием включения/невключения вошло 1890 первичных СС, также учитывалась информация в 98 повторных СС. В 950 СС (50,3% от общего количества первичных СС) в качестве

подозреваемого препарата указывался левофлоксацин, в 633 СС (33,5%) — ципрофлоксацин, в 205 СС (10,8%) — моксифлоксацин и в 102 СС (5,4%) — другие/«остальные» фторхинолоны (спарфлоксацин — 52 СС, норфлоксацин — 26 СС, офлоксацин — 22 СС и пефлоксацин — 2 СС).

СС о НР получены из 64 субъектов РФ, при этом 64,6% извещений ($n=1221$) поступило из 10 регионов: Москва 16,2% ($n=307$), Алтайский край 10,7% ($n=202$), Амурская область 7,8% ($n=147$), Свердловская область 6,1% ($n=116$), Воронежская область 5,4% ($n=102$), Астраханская область 4,8% ($n=90$), Красно-

ярский край 4,4% ($n=83$), Оренбургская область 3,5% ($n=67$), Забайкальский край 2,9% ($n=55$), Республика Саха (Якутия) 2,8% ($n=52$). Данные регионы являются в течение многих лет лидерами по количеству репортируемых СС, что свидетельствует о хорошей организации в них службы фармаконадзора.

Распределение СС о НР при применении фторхинолонов в зависимости от пола и по возрастным группам представлены в таблицах 1 и 2 соответственно.

В 57,7% СС указывался женский пол (преобладал во всех группах), в 42,1% СС — мужской.

Таблица 1

Распределение спонтанных сообщений о нежелательных реакциях
при применении фторхинолонов по полу пациентов

Table 1

Distribution of spontaneous reports of adverse reactions due to fluoroquinolones by patient gender

Пол пациента	Лев ¹ Всего СС $n=950$		Ципр ² Всего СС $n=633$		Мокси ³ Всего СС $n=205$		Остальные ⁴ Всего СС $n=102$		Всего СС $n=1890$	
	СС	%	СС	%	СС	%	СС	%	СС	%
Мужской	437	46,0	216	34,1	99	48,3	43	42,2	795	42,1
Женский	509	53,6	417	65,9	106	51,7	59	57,8	1091	57,7
Не указан	4	0,4	0	0	0	0	0	0	4	0,2

Примечания: Лев¹ — левофлоксацин; Ципр² — ципрофлоксацин; Мокси³ — моксифлоксацин; Остальные⁴ — норфлоксацин, офлоксацин, пефлоксацин, спарфлоксацин.

Notes: Лев¹ — levofloxacin; Ципр² — ciprofloxacin; Мокси³ — moxifloxacin; Остальные⁴ — norfloxacin, ofloxacin, pefloxacin, sparfloxacin.

Таблица 2

Распределение спонтанных сообщений о нежелательных реакциях
при применении фторхинолонов по возрастным группам пациентов

Table 2

Distribution of spontaneous reports of adverse reactions due to fluoroquinolones by age group

Возраст пациента	Лев ¹ Всего СС $n=950$		Ципр ² Всего СС $n=633$		Мокси ³ Всего СС $n=205$		Остальные ⁴ Всего СС $n=102$		Всего СС $n=1890$	
	СС	%	СС	%	СС	%	СС	%	СС	%
0–17 лет (дети)	29	3,1	32	5,1	11	5,4	3	2,9	75	4,0
18–44 года (молодой)	378	39,8	248	39,2	96	46,8	49	48,1	771	40,8
45–59 лет (средний)	232	24,4	130	20,5	35	17,1	20	19,6	417	22,1
60–74 года (пожилой)	234	24,6	155	24,5	43	21,0	26	25,5	458	24,2
75–89 лет (старческий)	58	6,1	57	9,0	19	9,3	4	3,9	138	7,3
90 лет и старше (долгожители)	4	0,4	2	0,3	1	0,5	0	0	7	0,4
Не указан	15	1,6	9	1,4	0	0	0	0	24	1,2

Примечания: Лев¹ — левофлоксацин; Ципр² — ципрофлоксацин; Мокси³ — моксифлоксацин; Остальные⁴ — норфлоксацин, офлоксацин, пефлоксацин, спарфлоксацин.

Notes: Лев¹ — levofloxacin; Ципр² — ciprofloxacin; Мокси³ — moxifloxacin; Остальные⁴ — norfloxacin, ofloxacin, pefloxacin, sparfloxacin.

Больше всего СС о НР (40,8%) при применении фторхинолонов приходилось на молодой возраст; на средний и пожилой — 22,1 и 24,2% СС, соответственно; возраст пациентов ≥ 75 лет указывался в 7,7% СС. Следует отметить, что в 75 случаях (4,0%) НР развились при назначении фторхинолонов детям, при этом специфические показания для данной группы АБП в педиатрической популяции имеются в инструкции по медицинскому применению (ИМП) только ципрофлоксацина.

Доля СС о развитии НР на стационарном этапе оказания медицинской помощи, составила 83,5% ($n=1577$), на амбулаторном — 13,0% ($n=246$), при самолечении — 2,9% ($n=55$), в 12 случаях информация об этапе оказания медицинской помощи в СС отсутствовала (0,6%).

Распределение СС по исходам НР для отдельных представителей фторхинолонов представлено в таблице 3.

Таблица 3

Распределение спонтанных сообщений по исходам нежелательных реакций при применении фторхинолонов

Table 3

Distribution of spontaneous reports of adverse reactions due to fluoroquinolones by outcome

Исходы	Лев ¹ Всего СС $n=950$		Ципр ² Всего СС $n=633$		Мокси ³ Всего СС $n=205$		Остальные ⁴ Всего СС $n=102$		Всего СС $n=1890$	
	СС	%	СС	%	СС	%	СС	%	СС	%
Выздоровление	438	46,1	381	60,2	88	42,9	43	42,2	950	50,3
Улучшение состояния	389	40,9	205	32,4	84	41,0	30	29,4	708	37,4
Выздоровление с последствиями	6	0,6	7	1,1	1	0,5	0	0	14	0,7
Отсутствие изменения состояния	68	7,2	11	1,7	15	7,3	17	16,7	111	5,9
Исход неизвестен	48	5,1	28	4,4	15	7,3	11	10,8	102	5,4
Летальный исход	1	0,1	1	0,2	2	1,0	1	1,0	5	0,3

Примечания: Лев¹ — левофлоксацин; Ципр² — ципрофлоксацин; Мокси³ — моксифлоксацин; Остальные⁴ — норфлоксацин, офлоксацин, пефлоксацин, спарфлоксацин.

Notes: Лев¹ — levofloxacin; Ципр² — ciprofloxacin; Мокси³ — moxifloxacin; Остальные⁴ — norfloxacin, ofloxacin, pefloxacin, sparfloxacin.

Большинство случаев, представленных в 1890 СС о НР на фторхинолоны, закончилось выздоровлением пациентов ($n=950$, 50,3%) или улучшением состояния ($n=708$, 37,4%). Выздоровление с последствиями отмечено в 0,7% случаев ($n=14$), отсутствие изменения состояния — в 5,9% ($n=111$), в 5,4% — исход был неизвестен ($n=102$); в 5 случаях (0,3%) был зафиксирован летальный исход.

Доля СС с серьезными НР в общей группе фторхинолонов составила 75,5% ($n=1426$), для препаратов левофлоксацина — 76,1% ($n=723$), для препаратов ципрофлоксацина — 70,6% ($n=447$), для моксифлоксацина — 80,2% ($n=168$), а в группе «остальные» фторхинолоны — 86,3% ($n=88$).

Распределение СС по критериям серьезности НР для отдельных представителей фторхинолонов представлено в таблице 4.

Наиболее часто в качестве критерия серьезности НР при применении фторхинолонов репортёры указывали «клинически значимое событие» ($n=1015$, 71,2%), реже — «госпитализацию и/или её продление» ($n=303$, 21,2%) и «угрозу жизни» ($n=103$, 7,2%); развитие НР привело к летальному исходу, как отмечено ранее, в 5 случаях (критерий — «смерть», 0,4%). Общая тенденция распределения СС по критериям серьезности НР сохранялась и для отдельных представителей фторхинолонов. Следует отметить, что только в 12 СС из 103 с критерием серьезности «угроза жизни» репортёр дополнительно указывал второй критерий — «госпитализацию и/или продление», все случаи касались применения левофлоксацина.

В 5 извещениях (0,4% от общего количества) НР были указаны как причина смерти пациентов. При-

менение ципрофлоксацина при COVID-19 привело к развитию анафилактического шока с летальным исходом. В 1 случае назначение левофлоксацина пациентке с лимфомой привело к удлинению интервала QT и развитию фатальных желудочковых нарушений ритма. 2 случая смерти были связаны с моксифлоксацином: в одном случае к летально-

му исходу привело развитие псевдомембранозного колита, в другом — неэффективность препарата и резистентность возбудителя. При лечении диссеминированного туберкулёза спарфлоксацином наступила смерть пациента от развития острой печёночной недостаточности с печёночной энцефалопатией.

Таблица 4

Распределение спонтанных сообщений по критериям серьёзности
нежелательных реакций при применении фторхинолонов

Table 4

Distribution of spontaneous reports of adverse reactions due to fluoroquinolones by severity criteria

Критерии серьёзности НР	Лев ¹		Ципр ²			Мокси ³			Остальные ⁴			Всего			
	СС с серьёзными НР n=723		Всего СС n=950	СС с серьёзными НР n=447		Всего СС n=633	СС с серьёзными НР n=168		Всего СС n=205	СС с серьёзными НР n=88		Всего СС n=102	СС с серьёзными НР n=1426		СС n=1890
	СС	%		%	СС		%	%		СС	%		%	СС	
Смерть	1	0,1	76,1	1	0,2	70,6	2	1,2	80,2	1	1,1	86,3	5	0,4	75,5
Угроза жизни	46	6,4		46	10,3		4	2,4		7	8,0		103	7,2	
Госпитализация и/или её продление	147	20,3		109	24,4		27	16,1		20	22,7		303	21,2	
Клинически значимые события	529	73,2		291	65,1		135	80,3		60	68,2		1015	71,2	

Примечания: Лев¹ — левофлоксацин; Ципр² — ципрофлоксацин; Мокси³ — моксифлоксацин; Остальные⁴ — норфлоксацин, офлоксацин, пефлоксацин, спарфлоксацин.

Notes: Лев¹ — levofloxacin; Ципр² — ciprofloxacin; Мокси³ — moxifloxacin; Остальные⁴ — norfloxacin, ofloxacin, pefloxacin, sparfloxacin.

Структура нежелательных реакций при применении фторхинолонов

В одном извещении могла содержаться информация о развитии сразу нескольких НР, поэтому количество проанализированных НР было больше, чем СС. В 950 СС препаратов левофлоксацина содержалось 1367 НР, в 633 СС препаратов ципрофлоксацина — 973 НР, в 205 СС группы моксифлоксацина — 316 НР и в 102 СС препаратов «остальные» фторхинолоны — 135. Общее количество НР составило 2791.

На первом этапе мы распределили все НР по системно-органным классам (System Organ Class; SOC) согласно MedDRA, результаты представлены в таблице 5. Из 27 системно-органных классов репортированные при применении фторхинолонов НР

отнесены к 21. Отсутствовали НР, связанные с развитием новообразований, с беременностью и послеродовым периодом, врождёнными и генетическими нарушениями, нарушениями со стороны репродуктивной системы и молочных желёз, хирургическими и медицинскими процедурами, социальными обстоятельствами. По 2 НР отнесены к эндокринным нарушениям и проблемам с продуктом (объединены в подгруппу «другие»). Наиболее часто в общей группе фторхинолонов сообщалось о НР следующих системно-органных классов: нарушения со стороны кожи и подкожной клетчатки (n=1235, 44,3%), желудочно-кишечные нарушения (n=341, 12,2%), общие нарушения и реакции в месте введения (n=279, 10,0%), нарушения со стороны лабораторных и ин-

струментальных данных ($n=168$, 6,0%), нарушения со стороны дыхательной системы ($n=114$, 4,1%), нарушения со стороны нервной системы ($n=106$, 3,9%) и нарушения со стороны иммунной системы ($n=99$, 3,6%). В целом доля НР этих 7 SOC составила 84,1% с вариацией значений в подгруппах от 78,2% у моксифлоксацина до 91,9% у ципрофлоксацина. При этом для отдельных фторхинолонов вышеописанные классы НР преобладали в разной степени (см. табл. 5); стоит отметить более высокую долю репортируемых нарушений со стороны нервной системы для моксифлоксацина и «остальных» фторхинолонов и небольшое количество случаев лабораторных и инструментальных отклонений для ципрофлоксацина.

Далее в таблице 6 мы представили основные НР выделенных 7 SOC. Указанные НР являются наиболее частыми и известными побочными эффектами фторхинолонов, описаны в их ИМП. С нашей точки зрения, в данном случае следует обратить особое внимание на такие НР как повышение трансаминаз являющееся одним из проявлений гепатотоксичности фторхинолонов, удлинение интервала QT, развитие псевдомембранозного колита и анафилактического шока, анафилактических/анафилактоидных реакций.

Наиболее частым нарушением со стороны лабораторных и инструментальных данных было повышение печёночных трансаминаз (АЛТ, АСТ по отдельности и одновременно; 62,5%, $n=105$). Случаи таких отклонений мы дополнили НР, относящимися к классу нарушений со стороны печени. Для левофлоксацина повышение трансаминаз указывалось в 62 случаях, при этом в 2 СС дополнительно отмечена НР — «гепатоцеллюлярное поражение». Ещё в 24-х извещениях сообщалось о нарушениях со стороны печени, таких как: гепатотоксичность, гепатит, токсический гепатит, медикаментозное поражение печени, холестатический гепатит. О повышении трансаминаз при применении ципрофлоксацина было указано в 7 СС (ещё в 11 СС отмечена гепатотоксичность, гепатит, медикаментозное поражение печени), при применении моксифлоксацина — в 28 СС (ещё в 7 СС — гепатотоксичность, медикаментозное поражение печени), при применении спарфлоксацина — в 8 СС (ещё в 2-х СС — медикаментозное поражение печени, токсический гепатит, в 1-ом СС — развитие острой печёночной недоста-

точности и печёночной энцефалопатии, приведших к летальному исходу). Таким образом, в нашем исследовании доля НР, характеризующих гепатотоксичность фторхинолонов, составила 1,8%, 6,3%, 11,1% и 15,9% для ципрофлоксацина, левофлоксацина, моксифлоксацина и спарфлоксацина, соответственно. СС о гепатотоксических реакциях при применении норфлоксацина, офлоксацина и пефлоксацина не было.

Об удлинении интервала QT чаще сообщали при применении левофлоксацина ($n=35$, при этом в 11 случаях отмечались желудочковые нарушения ритма, включая «желудочковый пируэт» ($n=2$), в 1 случае желудочковая аритмия привела к летальному исходу у женщины 58 лет с лимфомой), реже — при применении ципрофлоксацина ($n=14$, в 5 случаях сопровождающееся желудочковой тахикардией) и 1 случай касался спарфлоксацина. Отсутствовали СС об удлинении интервала QT при использовании ципрофлоксацина, офлоксацина и пефлоксацина.

Одной из наиболее серьёзных НР со стороны желудочнокишечного тракта (ЖКТ), характерных для многих АБП широкого спектра действия при отсутствии эффекта на анаэробные бактерии *C. Difficile*, является псевдомембранозный колит. За исследуемый период в базу «Фармаконадзор 2.0» поступило 34 сообщения о развитии данной НР при применении фторхинолонов, из них 22 СС — на левофлоксацин, 6 СС — на ципрофлоксацин, 5 СС — на моксифлоксацин и 1 — на офлоксацин. В одном случае при применении моксифлоксацина у женщины 81 года по показанию двусторонняя пневмония развитие псевдомембранозного колита привело к летальному исходу.

Потенциальную угрозу для жизни создают относящиеся к нарушениям со стороны иммунной системы анафилактические шоки, а также анафилактические/анафилактоидные реакции, развитие таких НР нельзя исключать при применении и АБП группы фторхинолонов. В нашем исследовании репортёры указывали анафилактический шок в 30 СС (30,3% от всех НР данного SOC), в одном из этих случаев при назначении ципрофлоксацина женщине 41 года при COVID-19 развитие анафилактического шока закончилось летальным исходом. Об анафилактических/анафилактоидных реакциях сообщалось в 9 СС (9,1%).

Таблица 5

Распределение нежелательных реакций при применении фторхинолонов по системно-органным классам MedDRA

Table 5

Distribution of adverse reactions due to fluoroquinolones by MedDRA system organ classes

SOC	Лев ¹ Всего НР n=1367		Ципр ² Всего НР n=973		Мокси ³ Всего НР n=316		Остальные ⁴ Всего НР n=135		Всего НР n=2791	
	Ед.	%	Ед.	%	Ед.	%	Ед.	%	Ед.	%
Нарушения со стороны кожи и подкожной клетчатки	545	39,9	572	58,8	68	21,5	50	37,1	1235	44,3
Желудочно-кишечные нарушения	177	12,9	95	9,8	49	15,5	20	14,8	341	12,2
Общие нарушения и реакции в месте введения	135	9,9	116	12,0	22	7,0	6	4,5	279	10,0
Лабораторные и инструментальные данные	104	7,6	9	0,9	44	13,9	11	8,2	168	6,0
Нарушения со стороны дыхательной системы	42	3,1	48	4,9	13	4,1	11	8,2	114	4,1
Нарушения со стороны нервной системы	46	3,4	18	1,9	29	9,2	13	9,6	106	3,9
Нарушения со стороны иммунной системы	35	2,6	35	3,6	22	7,0	7	5,2	99	3,6
Нарушения со стороны сосудов	40	2,9	26	2,7	16	5,1	1	0,7	83	3,0
Нарушения со стороны мышечной, скелетной и соединительной ткани	57	4,2	5	0,5	6	1,9	7	5,2	75	2,7
Травмы, интоксикации и осложнения процедур	38	2,8	14	1,4	5	1,6	0	0,0	57	2,0
Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей	26	1,9	11	1,1	7	2,2	3	2,2	47	1,7
Инфекции и инвазии	28	2,0	9	0,9	7	2,2	1	0,7	45	1,6
Нарушения со стороны сердца	15	1,1	5	0,5	11	3,5	1	0,7	32	1,1
Нарушения со стороны крови и лимфатической системы	22	1,6	1	0,1	7	2,2	1	0,7	31	1,1
Нарушения метаболизма и питания	17	1,2	1	0,1	6	1,9	0	0,0	24	0,9
Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей	16	1,2	2	0,2	1	0,3	1	0,7	20	0,7
Психические расстройства	8	0,6	2	0,2	1	0,3	0	0,0	11	0,4
Нарушения со стороны органа зрения	5	0,3	4	0,4	1	0,3	0	0,0	10	0,3
Нарушения со стороны органа слуха	7	0,5	0	0,0	1	0,3	2	1,5	10	0,3
Другие	4	0,3	0	0,0	0	0,0	0	0,0	4	0,1

Примечания: Лев¹ — левофлоксацин; Ципр² — цiproфлоксацин; Мокси³ — моксифлоксацин; Остальные⁴ — норфлоксацин, офлоксацин, пефлоксацин, спарфлоксацин.

Notes: Лев¹ — levofloxacin; Ципр² — ciprofloxacin; Мокси³ — moxifloxacin; Остальные⁴ — norfloxacin, ofloxacin, pefloxacin, sparfloxacin.

Таблица 6

Структура нежелательных реакций при применении фторхинолонов
в отдельных системно-органных классах MedDRA

Table 6

Structure of adverse reactions due to fluoroquinolones in individual MedDRA system organ classes

SOC	Лев ¹		Ципр ²		Мокси ³		Остальные ⁴		Всего НР	
Нарушения со стороны кожи и подкожной клетчатки										
НР	n=545	%	n=572	%	n=68	%	n=50	%	n=1235	%
Крапивница	172	31,6	168	29,4	30	44,1	15	30,0	385	31,2
Зуд	103	18,9	62	10,8	0	0	7	14,0	172	13,9
Эритема	68	12,5	20	3,5	7	10,3	2	4,0	97	7,8
Ангиоотёк	64	11,7	50	8,7	7	10,3	10	20,0	131	10,6
Сыпь	50	9,2	220	38,5	11	16,2	5	10,0	286	23,2
Другие	88	16,1	52	9,1	13	19,1	11	22,0	164	13,3
Желудочно-кишечные нарушения										
НР	n=177	%	n=95	%	n=49	%	n=20	%	n=341	%
Диарея	56	31,7	38	40,0	13	26,5	5	25,0	112	32,9
Тошнота	43	24,3	22	23,2	15	30,6	9	45,0	89	26,1
Рвота	26	14,7	18	19,0	9	18,4	3	15,0	56	16,4
Псевдомембранозный колит	22	12,4	6	6,3	5	10,2	1	5,0	34	10,0
Боль в животе	19	10,7	1	1,0	4	8,2	1	5,0	25	7,3
Другие	11	6,2	10	10,5	3	6,1	1	5,0	25	7,3
Общие нарушения и реакции в месте введения										
НР	n=135	%	n=116	%	n=22	%	n=6	%	n=279	%
Эритема в месте инфузии/инъекции	29	21,5	45	38,8	5	22,7	0	0	79	28,3
Астения	12	8,9	8	6,9	5	22,7	3	50,0	28	10,0
Отёк лица	12	8,9	0	0	1	4,6	0	0	13	4,7
Зуд в месте введения/инфузии	10	7,4	15	12,9	0	0	0	0	25	9,0
Неэффективность	3	2,2	4	3,5	2	9,1	1	16,7	10	3,6
Боль в месте инфузии/введения	0	0	8	6,9	0	0	0	0	8	2,9
Другие	69	51,1	36	31,0	9	40,9	2	33,3	116	41,5
Нарушения со стороны лабораторных и инструментальных данных										
НР	n=104	%	n=9	%	n=44	%	n=11	%	n=168	%
Удлинение интервала QT на ЭКГ	35	33,7	0	0,0	14	31,8	1	9,0	50	29,8
Повышение уровня аланинаминотрансферазы	22	21,2	2	22,2	12	27,3	3	27,3	39	23,2
Повышение уровня аспартатаминотрансферазы	20	19,2	2	22,2	12	27,3	3	27,3	37	22,0
Повышение уровня трансаминаз	20	19,2	3	33,4	4	9,1	2	18,2	29	17,3
Другие	7	6,7	2	22,2	2	4,5	2	18,2	13	7,7

SOC	Лев ¹		Ципр ²		Мокси ³		Остальные ⁴		Всего НР	
Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения										
НР	n=42	%	n=48	%	n=13	%	n=11	%	n=114	%
Одышка	24	23,1	17	35,4	6	46,1	4	36,4	51	44,7
Бронхоспазм	9	7,7	9	4,2	0	0	4	27,2	22	11,4
Кашель	5	4,8	4	8,3	1	7,7	0	0	10	8,8
Першение в горле	0	0	2	4,2	0	0	1	9,1	3	2,6
Заложенность носа	1	1,0	6	12,5	2	15,4	0	0	9	7,9
Респираторное нарушение	3	1,0	2	0	3	0	2	0	10	0,9
Другие	0	0	8	16,6	1	7,7	0	0	9	7,9
Нарушения со стороны нервной системы										
НР	n=46	%	n=18	%	n=29	%	n=13	%	n=106	%
Головокружение	20	43,5	6	33,4	16	55,2	6	46,2	48	45,3
Головная боль	11	23,9	4	22,2	6	20,7	1	7,7	22	20,7
Потеря сознания, синкопе	8	17,4	4	22,2	0	0	2	15,4	14	13,2
Неврологический симптом	0	0	0	0	4	13,8	0	0	4	3,8
Парестезия	2	4,3	0	0	2	6,9	0	0	4	3,8
Гипестезия	0	0	0	0	0	0	2	15,4	2	1,9
Другие	5	10,9	4	22,2	1	3,4	2	15,4	12	11,3
Нарушения со стороны иммунной системы										
НР	n=35	%	n=35	%	n=22	%	n=7	%	n=99	%
Гиперчувствительность	16	45,7	16	45,7	11	50,0	2	28,6	45	45,5
Анафилактический шок	13	37,2	13	37,2	3	13,6	1	14,3	30	30,3
Анафилактическая/анафилактоидная реакция	6	17,1	0	0	3	13,6	0	0	9	9,1
Аллергические реакции (дерматит, отёк, зуд, сыпь)	0	0	0	0	5	22,8	4	57,1	9	9,1
Другие	0	0	6	17,1	0	0	0	0	6	6,0

Примечания: Лев¹ — левофлоксацин; Ципр² — ципрофлоксацин; Мокси³ — моксифлоксацин; Остальные⁴ — норфлоксацин, офлоксацин, пефлоксацин, спарфлоксацин.

Notes: Лев¹ — levofloxacin; Ципр² — ciprofloxacin; Мокси³ — moxifloxacin; Остальные⁴ — norfloxacin, ofloxacin, pefloxacin, sparfloxacin.

Другие клинически значимые нежелательные реакции при применении фторхинолонов

Синдром Стивенса — Джонсона (ССД) и токсический эпидермальный некролиз (ТЭН; синоним — синдром Лайелла) — редкие, угрожающие жизни заболевания кожи и слизистых оболочек, причиной развития которых в большинстве случаев является применение ЛП, как правило, у лиц с генетической предрасположенностью. К известным ЛП-триггера-

ми ССД и ТЭН относят АБП, среди которых преобладают бета-лактамы [22]. За изучаемый период в национальную базу поступило 3 СС о развитии ССД: в 1 СС в качестве подозреваемого препарата указывался ципрофлоксацин, в 2-х СС — левофлоксацин; и 3 СС о развитии ТЭН при применении левофлоксацина, ципрофлоксацина и моксифлоксацина (n=1 для каждого АБП). Все случаи закончились выздоровлением.

Нарушения со стороны мышечной, скелетной и соединительной тканей были представлены 75 НР, клинически значимых преобладали артралгии ($n=36$, 48,0% от всех НР данного СОС), реже указывались миалгии ($n=6$, 8,0%), мышечные спазмы и тендинит/теносиновит (по $n=8$, 10,7%), боль в сухожилии ($n=4$, 5,3%). В педиатрической популяции сообщалось лишь об 1 случае артралгии при назначении левофлоксацина мальчику 13 лет для лечения туберкулёза. Было 1 сообщение о разрыве сухожилия (без конкретизации) у мужчины 50 лет, принимавшим назначенный врачом левофлоксацин при обострении ХОБЛ.

Психические нарушения представлены всего 11 НР, из них 8 НР развились при применении левофлоксацина (расстройство сна — 3 случая, ажитация, дезориентация, тревога, спутанность сознания, суицидальная попытка — по 1 случаю), 2 НР при применении ципрофлоксацина (суицидальная попытка и плаксивость) и 1 НР при применении моксифлоксацина (галлюцинации).

Мы не обнаружили СС о развитии дисгликемии, аневризмы/расслоения аорты, отслоения сетчатки, а также комплекса НР, которые могли бы указывать на синдром «инвалидизации, ассоциирующейся с применением фторхинолонов».

Обсуждение / Discussions

Наше исследование позволило выделить наиболее часто репортируемые НР при применении фторхинолонов в реальной клинической практике, к которым относятся нарушения со стороны кожи и подкожной клетчатки; желудочно-кишечные нарушения; общие нарушения и реакции в месте введения; нарушения со стороны лабораторных и инструментальных данных; нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения; нарушения со стороны нервной и иммунной системы. Полученные результаты во многом совпадают с данными зарубежных и отечественных работ, особенно полученных с использованием метода СС [8, 23].

Остановимся на наиболее значимых с клинической точки зрения НР при применении фторхинолонов.

Нарушения со стороны кожи и подкожной клетчатки. На НР данного класса приходилось наибольшее количество СС как для всей группы АБП фторхинолонов, так и для каждого отдельного представителя. Чаще всего сообщалось о возникновении у пациентов таких НР, как крапивница, зуд, эритема, ангиоотёк, сыпь. Отметим, что СС о возникновении

зуда были зарегистрированы для всех исследуемых фторхинолонов, за исключением моксифлоксацина. Согласно ИМП, кожные проявления, связанные с применением фторхинолонов, встречаются нечасто, но они могут включать широкий спектр клинических проявлений, начиная от лёгкой эритемы до тяжёлых лекарственных токсикодермий таких, как буллёзные высыпания, развитие ССД и ТЭН. Наиболее хорошо изучены механизмы фотосенсибилизации и фототоксичности, ассоциированные с применением фторхинолонов [12]. Фторхинолоны специфически взаимодействуют с меланином, вызывая потерю жизнеспособности меланоцитов, и нарушают меланогенез путём снижения активности тирозиназы [24]. Степень фототоксичности фторхинолонов различается и зависит от особенности молекулярной структуры отдельных представителей. Препараты с дополнительным галогеном в качестве заместителя в положении 8 (например, спарфлоксацин) демонстрируют высокий риск, а препараты с метокси-заместителем в положении 8, такие как моксифлоксацин, проявляют очень низкую фототоксичность в терапевтических условиях [12]. По данным нашего исследования о развитии фототоксичности сообщалось в 1 СС на левофлоксацин и 5 СС на спарфлоксацин.

Желудочно-кишечные нарушения. Распространёнными НР при применении фторхинолонов в рамках нашего исследования, являлись нарушения со стороны ЖКТ. По данным ряда авторов [8, 12] желудочно-кишечные симптомы, включая диспепсию, тошноту, рвоту или диарею, являются наиболее частыми побочными реакциями фторхинолонов (встречаются примерно у 20% пациентов). Следует отметить, что тошнота и рвота также могут быть следствием токсического действия фторхинолонов на участок в области IV желудочка мозга — Area postrema. Area postrema не окружена гематоэнцефалическим барьером и поэтому чувствительна к потенциально нейротоксичным соединениям, таким как фторхинолоны; в качестве защитного механизма может развиваться тошнота и рвота [12]. В 34 случаях репортёрами сообщалось о развитии жизнеугрожающего осложнения со стороны органов ЖКТ — псевдомембранозного колита, в 1 случае приведшего к летальному исходу.

Общие нарушения и реакции в месте введения. Из всех проанализированных нами СС при применении фторхинолонов среди НР, относящихся к данному системно-органному классу, были выделены следующие: эритема, зуд или боль в месте введения, астения. Также репортёрами сообщалось о случаях неэффективности при применении фторхинолонов, причём случаев неэффективности при использова-

нии моксифлоксацина было больше, чем при использовании левофлоксацина и ципрофлоксацина. Среди «остальных» фторхинолонов было зарегистрировано 1 СС о неэффективности норфлоксацина.

Нарушения со стороны лабораторных и инструментальных данных. Чаще всего репортёрами сообщалось о возникновении у пациентов таких НР как удлинение интервала QT на ЭКГ, а также повышение уровня печёночных ферментов: трансаминаз в целом (АЛТ и АСТ) и по отдельности.

Примечательно, что доля НР, ассоциированных с повышением уровня печёночных ферментов: трансаминаз в целом (АЛТ и АСТ) и по отдельности в рамках данного SOC выше, чем для других НР этого класса. По данным *Barberán J, et al.* [8] из всех фторхинолонов наиболее гепатотоксичным является ципрофлоксацин. В других исследованиях повышенный гепатотоксический риск был выявлен у моксифлоксацина и левофлоксацина [12]. Патология гепатотоксичности фторхинолонов изучена недостаточно. У пациентов, получающих молекулы ЛП, генерирующие реактивные промежуточные соединения (темафлоксацин и тровафлоксацин), наблюдается более высокий уровень поражения печени, и этот механизм может быть значим и для других фторхинолонов. Гепатотоксичность при воздействии фторхинолонов также может быть реакцией гиперчувствительности, поскольку были описаны частые иммунологические проявления и повышенное повреждение при повторном воздействии. Однако вполне вероятно, что токсичность для печени, связанная с фторхинолонами, носит преимущественно идиосинкразический (независимый от дозы и непредсказуемый) характер [25, 26].

Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей при применении фторхинолонов чаще ассоциируются с повреждениями печени, сопровождающимися только повышением уровня трансаминаз, при этом серьёзные повреждения печени наблюдаются очень редко [8, 12]. По данным некоторых исследований у пациентов, подвергшихся воздействию фторхинолонов (ципрофлоксацина, левофлоксацина и моксифлоксацина), вероятность развития гепатотоксичности была на 20% выше, чем у лиц, не подвергавшихся воздействию этих препаратов [26].

В нашей работе СС об удлинении интервала QT на ЭКГ были зарегистрированы для всех исследуемых фторхинолонов, за исключением ципрофлоксацина. Обзор современных научных исследований показал, что существует причинно-следственная связь между применением фторхинолонов и повышенным риском аритмий и сердечно-сосудистой смертности,

однако данные о таком риске для отдельных представителей противоречивы. Некоторые исследования показывают, что риск аритмий, связанный с удлинением интервала QT, выше при использовании моксифлоксацина, чем при использовании левофлоксацина и ципрофлоксацина [8, 9]. В исследовании других авторов установили, что пируэтная тахикардия развивается в 29% случаев при введении моксифлоксацина и ципрофлоксацина и в 41% случаев при применении левофлоксацина [27]. Работа *Синопальникова А. И.* [28] также подтверждает относительную безопасность моксифлоксацина в рамках развития кардиоваскулярных НР, прежде всего пируэтной тахикардии. По-видимому, в настоящее время нельзя определить самый безопасный фторхинолон с точки зрения риска развития пируэтной тахикардии, что требует проведения более детальных исследований в этой области.

Нарушения со стороны нервной системы. Применение фторхинолонов по сравнению с другими АБП ассоциировано с повышенным риском развития НР, связанных с поражением центральной и периферической нервной системой. По данным *Barberán J, et al.* [8] нарушения со стороны нервной системы занимают второе место по частоте развития после желудочно-кишечных нарушений. Установлено, что респираторные фторхинолоны (левофлоксацин, моксифлоксацин) имеют повышенную вероятность развития неврологических и психиатрических НР по сравнению с фторхинолонами первого поколения (офлоксацин, норфлоксацин, ципрофлоксацин) [8, 29]. Наиболее распространёнными НР со стороны ЦНС являются тревога, беспокойство, нервозность, эйфория, головокружение, их частота составляет до 2%; а более тяжёлые формы НР, такие как судороги или серьёзные психические расстройства, встречаются редко [12]. По данным нашего исследования чаще всего сообщалось о возникновении у пациентов таких НР, как головокружение, головная боль, потеря сознания, причём СС о развитии синкопе отсутствовали при применении моксифлоксацина.

В настоящее время установлена связь фторхинолонов с развитием таких НР как дисгликемия, аневризма/расслоение аорты, отслоение сетчатки, а также комплекса НР, которые могли бы указывать на синдром «инвалидизации, ассоциирующейся с применением фторхинолонов». За изучаемый период в российскую базу данных СС извещений о таких НР не поступало, что может свидетельствовать о недостаточной осведомлённости специалистов практического здравоохранения о современных аспектах безопасности при применении фторхинолонов.

Заключение / Conclusions

Ретроспективный анализ спонтанных сообщений, поступивших в базу данных «Фармаконадзор 2.0» АИС Росздравнадзора в период с 01.04.2019 по 28.02.2023 гг., позволил выделить наиболее часто репортируемые НР при применении фторхинолонов в реальной клинической практике (сообщения получены из 64 субъектов РФ). Данный анализ показал, что при назначении фторхинолонов чаще всего сообщались НР со стороны кожи и подкожной клетчатки; желудочно-кишечные нарушения; общие нарушения и реакции в месте введения; нарушения со стороны лабораторных и инструментальных данных; нарушения со стороны дыхательной, нервной и иммунной систем. В целом, зарегистрированные НР соответствовали общему спектру НР, характерных для отдельных представителей фторхинолонов, и были отражены в их ИМП.

75,5% поступивших сообщений содержали информацию о серьёзных НР, более 80% НР развились на стационарном этапе оказания медицинской помощи, в 2,9% случаев выявлено самолечение.

Больше всего сообщений о НР (40,8%) при применении фторхинолонов приходилось на молодой возраст; возраст пациентов ≥ 75 лет указывался в 7,7% сообщениях; в 75 случаях (4,0%) фторхинолоны назначались детям до 18 лет. В дальнейшем мы плани-

руем провести дополнительный анализ НР в разных возрастных группах, с акцентом на педиатрическую и старческую популяции.

Первоочередная задача рационального использования фторхинолонов, по нашему мнению, заключается в разработке комплекса мер по повышению общего уровня знаний врачей практического здравоохранения о всём спектре НР, ассоциируемых сегодня с этой группой. Решение данной задачи позволит в целом повысить безопасность антибактериальной терапии, замедлить появление новых антибиотикорезистентных штаммов микроорганизмов. Практикующим врачам, а также врачам — клиническим фармакологам необходимо на ранних этапах выявлять не только распространённые НР, связанных с применением фторхинолонов, но и более редкие, такие как дисгликемия, аневризма аорты и расслоение аорты, отслоение сетчатки, и своевременно направлять информацию в Росздравнадзор.

Для предотвращения развития большинства НР необходимо при выборе конкретного препарата из группы фторхинолонов руководствоваться информацией в официальной ИМП и в утверждённых Минздравом России клинических рекомендациях по соответствующим нозологиям, тщательно оценивать соотношение польза-риск и соблюдать принцип разделения АБП на препараты первого выбора, альтернативные и резервные.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Участие авторов

Все авторы подтверждают соответствие своего авторства критериям ICMJE. Наибольший вклад распределён следующим образом: *Асецкая И. Л.* — анализ данных литературы, анализ и интерпретация результатов, написание и редактирование текста рукописи; *Зырянов С. К.* — разработка концепции исследования, утверждение окончательной версии рукописи для публикации; *Самсонова К. И.* — сбор и анализ данных, проведение расчётов, написание текста рукописи; *Бутранова О. И.* — анализ данных литературы, интерпретация результатов, редактирование текста рукописи; *Терехина Е. Н.* — обработка полученных результатов, участие в написание текста рукописи

ADDITIONAL INFORMATION

Conflict of interests

The authors declare no conflict of interest.

Authors' participation

All the authors confirm that they meet the ICMJE criteria for authorship. The most significant contributions were as follows. *Asets kaya IL* — analysed literature data, analysed and interpreted the study results, drafted and edited the manuscript; *Zyryanov SK* — conceptualised the study and approved the final version of the manuscript for publication; *Samsonova KI* — collected and analysed data, carried out calculations, and drafted the manuscript; *Butranova OI* — analysed literature data, interpreted the study results, and edited the manuscript; *Terekhina EN* — collected and analysed the study results and participated in drafting the manuscript.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Зырянов Сергей Кенсаринович — д. м. н., профессор, зав. кафедрой общей и клинической фармакологии ФГАОУ ВО РУДН, Россия, Москва, Российская Федерация; заместитель главного врача ГБУЗ «ГКБ № 24 ДЗМ», Москва, Российская Федерация

e-mail: zyryanov-sk@rudn.ru

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

РИНЦ SPIN-код: 2725-9981

Асеская Ирина Львовна — к. м. н., доцент кафедры общей и клинической фармакологии ФГАОУ ВО РУДН, Москва, Российская Федерация

e-mail: asetskaya-il@rudn.ru

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

РИНЦ SPIN-код: 1189-2854

Самсонова Кристина Ивановна — врач-клинический фармаколог клинической больницы Медси в Отрадном АО «Группа компаний «Медси»», Москва, Российская Федерация

Автор, ответственный за переписку

e-mail: skristyiv@mail.ru

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-0174-2765>

РИНЦ SPIN-код: 7368-3955

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

e-mail: butranova-oi@rudn.ru

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

РИНЦ SPIN-код: 6284-0777

Терёхина Елизавета Николаевна — ординатор 2-го года кафедры общей и клинической фармакологии ФГАОУ ВО РУДН, Москва, Российская Федерация; ведущий специалист 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

Sergey K. Zyryanov — Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of General and Clinical Pharmacology, RUDN University, Moscow, Russian Federation; Deputy Chief physician GKB No. 24 DZM, 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

Kristina I. Samsonova — clinical pharmacologist, MEDSI hospital Otradnoye, Moscow, Russian Federation

Corresponding author

e-mail: skristyiv@mail.ru

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-0174-2765>

RSCI SPIN-code: 7368-3955

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

Elizaveta N. Terekhina — 2nd year Resident of the Department of General and Clinical Pharmacology RUDN University, Moscow, Russian Federation; Leading specialist of the Pharmacovigilance Center, IMCEUAOSMP, Moscow, Russian Federation

e-mail: 1152230261@pfur.ru

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

RSCI SPIN-code: 9997-4685

Список литературы / References

1. Abbas M, Kashmiri K, Rehman IU, et al. Evaluation of healthcare professionals' understanding of fluoroquinolones' safety profile, usage, and boxed warnings in Pakistan. *J Pharm Policy Pract.* Nov 27 2023;16(1):154. doi:10.1186/s40545-023-00674-6.
2. Mallhi TH, Alanazi AS, Khan YH, et al. Assessment of Knowledge Regarding Safety Profile, Use, and Boxed Warnings of Fluoroquinolones Among Healthcare Professionals in Saudi Arabia: A Potential Implication for Drug Regulatory Authorities. *Front Med (Lausanne).* 2022;9:816320. doi:10.3389/fmed.2022.816320.
3. Куркова АА, Рачина СА, Козлов РС, и др. Исследование отпуска антимикробных препаратов аптечными организациями Российской Федерации во время пандемии COVID-19. *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия.* 2023;25(1):84-92. [Kurkova AA, Rachina SA, Kozlov RS, et al. Patterns of antimicrobial dispensing in community pharmacies in Russia during the COVID-19 pandemic. *Clinical Microbiology and Antimicrobial Chemotherapy.* 2023;25(1):84-92 (In Russ.)). doi: 10.36488/cmacc.2023.1.84-92.
4. Yoon J, Yug JS, Ki DY, et al. Characterization of Medication Errors in a Medical Intensive Care Unit of a University Teaching Hospital in South Korea. *J Patient Saf.* Jan 01 2022;18(1):1-8. doi: 10.1097/PTS.0000000000000878.
5. Mathews B, Thalody AA, Miraj SS, et al. Adverse Effects of Fluoroquinolones: A Retrospective Cohort Study in a South Indian Tertiary Healthcare Facility. *Antibiotics (Basel).* 2019 Jul 27;8(3):104. doi: 10.3390/antibiotics8030104.
6. Umarje SP, Alexander CG, Cohen AJ. Ambulatory Fluoroquinolone Use in the United States, 2015-2019. *Open Forum Infect Dis.* 2021 Oct 23;8(12):ofab538. doi: 10.1093/ofid/ofab538.

7. Burkhardt JE, Walterspiel JN, Schaad UB. Quinolone arthropathy in animals versus children. *Clin Infect Dis*. 1997 Nov;25(5):1196-204. doi: 10.1086/516119. Erratum in: *Clin Infect Dis*. 2017 Aug 1;65(3):533. doi: 10.1093/cid/cix452.
8. Barberán J, de la Cuerda A, Tejada González MI, et al. Safety of fluoroquinolones. *Rev Esp Quimioter*. 2024 Apr;37(2):127-133. doi: 10.37201/req/143.2023.
9. Algaidi SH, Alghamdi DI, Alghaffari SG, et al. Long-term Cardiovascular Adverse Events Induced by Fluoroquinolones: A Retrospective Case-control Study. *J Cardiovasc Pharmacol*. 2023 Nov 1;82(5):400-406. doi: 10.1097/FJC.0000000000001459.
10. Bolon B. Mini-Review: Toxic Tendinopathy. *Toxicol Pathol*. 2017 Oct;45(7):834-837. doi: 10.1177/0192623317711614.
11. Brown JP, Wing K, Leyrat C, et al. Association Between Fluoroquinolone Use and Hospitalization With Aortic Aneurysm or Aortic Dissection. *JAMA Cardiol*. 2023 Sep 1;8(9):865-870. doi: 10.1001/jamacardio.2023.2418.
12. Dourous A, Grabowski K, Stahlmann R. Safety issues and drug-drug interactions with commonly used quinolones. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*. 2015 Jan;11(1):25-39. doi: 10.1517/17425255.2014.970166.
13. Raguideau F, Lemaitre M, Dray-Spira R, Zureik M. Association Between Oral Fluoroquinolone Use and Retinal Detachment. *JAMA Ophthalmol*. 2016 Apr;134(4):415-21. doi: 10.1001/jamaophthalmol.2015.6205.
14. Rice LB. The Maxwell Finland Lecture: for the duration-rational antibiotic administration in an era of antimicrobial resistance and clostridium difficile. *Clin Infect Dis*. 2008 Feb 15;46(4):491-6. doi: 10.1086/526535.
15. FDA Drug Safety Communication: FDA advises restricting fluoroquinolone antibiotic use for certain uncomplicated infections; warns about disabling side effects that can occur together [05-12-2016]. Available from: <https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/fda-drug-safety-communication-fda-advises-restricting-fluoroquinolone-antibiotic-use-certain>. Ссылка активна на 23.04.2025 г.
16. Majalekar PP, Shirote PJ. Fluoroquinolones: Blessings Or Curses. *Curr Drug Targets*. 2020;21(13):1354-1370. doi: 10.2174/1389450121666200621193355.
17. Sharma V, Das R, Mehta DK, et al. Quinolone scaffolds as potential drug candidates against infectious microbes: a review. *Mol Divers*. 2025 Feb;29(1):711-737. doi: 10.1007/s11030-024-10862-4.
18. Guideline on good pharmacovigilance practices (GVP). Module VI — Collection, management and submission of reports of suspected adverse reactions to medicinal products (Rev 2). EMA/873138/2011 Rev 2*. EMA; 2017. Available from: <https://www.ema.europa.eu/en/documents/regulatory-procedural-guideline/guideline-good-pharmacovigilance-practices-gvp-module-vi-collection-management-and-submission-reports-suspected-adverse-reactions-medicinal-products-rev-2-en.pdf>. Ссылка активна на 23.04.2025 г.
19. Мурашко М.А., Пархоменко Д.В., Асеская И.Л., и др. Роль и практика фармаконадзора в российском здравоохранении. *Вестник Росздравнадзора*. 2014;(3):54-61. [Murashko MA, Parkhomenko DV, Asetskeya IL, et al. The role and practice of pharmacovigilance in Russian healthcare. *Bulletin of Roszdravnadzor*. 2014;(3):54-61 (In Russ.)]. EDN: SGLZZT.
20. Решение Совета Евразийской экономической комиссии от 03.11.2016 N 87 (ред. от 19.05.2022) «Об утверждении Правил надлежащей практики фармаконадзора Евразийского экономического союза». [Decision of the Council of the Eurasian Economic Commission dated 03.11.2016 N 87 (as amended on 19.05.2022) «Ob utverzhdenii Pravil nadlezhashchey praktiki farmakonadzora Yevraziyskogo ekonomicheskogo soyuza». (In Russ.)]. Доступен по: <https://roszdravnadzor.gov.ru/drugs/documents/42714>. Ссылка активна на 23.04.2025 г.
21. Naranjo CA, Busto U, Sellers EM, et al. A method for estimating the probability of adverse drug reactions. *Clin Pharmacol Ther*. 1981 Aug;30(2):239-45. doi: 10.1038/clpt.1981.154.
22. Lee EY, Knox C, Phillips EJ. Worldwide Prevalence of Antibiotic-Associated Stevens-Johnson Syndrome and Toxic Epidermal Necrolysis: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Dermatol*. 2023 Apr 1;159(4):384-392. doi: 10.1001/jamadermatol.2022.6378.
23. Зырянов С.К., Затолочина К.Э., Асеская И.Л. Левофлоксацин: анализ информации об осложнениях фармакотерапии отечественной базы данных спонтанных сообщений. *Антибиотики и Химиотерапия*. 2018;63(5-6):46-51. [Zyryanov SK, Zatolochina KE, Asetskeya IL. Levofloxacin: Analysis of Information on Adverse Reactions from Russian Spontaneous Report Database. *Antibiot Khimioter = Antibiotics and Chemotherapy*. 2018;63(5-6):46-51. (In Russ.)]. EDN: UWIXSI.
24. 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. *Bezopasnost' i risk farmakoterapii = Safety and Risk of Pharmacotherapy*. 2019;7(2):72-83. (In Russ.)]. doi: 10.30895/2312-7821-2019-7-2-72-83.
25. Ушкалова Е.А., Зырянов С.К. Левофлоксацин: соотношение «польза-риск». *Фарматека*. 2017;s2-17:36-42. [Ushkalova EA, Zyryanov SK. Levofloxacin: benefit-risk ratio. *Pharmateka*. 2017;s2-17:36-42. (In Russ.)].
26. Alshammari TM, Larrat EP, Morrill HJ, et al. Risk of hepatotoxicity associated with fluoroquinolones: a national case-control safety study. *Am J Health Syst Pharm*. 2014 Jan 1;71(1):37-43. doi: 10.2146/ajhp130165.
27. Bonaldo G, Andriani LA, D'Annibali O, et al. Cardiovascular safety of macrolide and fluoroquinolone antibiotics: An analysis of the WHO database of adverse drug reactions. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2019 Nov;28(11):1457-1463. doi: 10.1002/pds.4873.
28. Синопальников А.И. Моксифлоксацин: фокус на профиль безопасности. *Медицинский совет*. 2013;11:82-87. [Sinopalnikov AI. Moxifloxacin: fokus na profil' bezopasnosti. *Meditsinskij sovet*. 2013;11:82-87. (In Russ.)].
29. Rusu A, Munteanu AC, Arbănași EM, Uivarosi V. Overview of Side-Effects of Antibacterial Fluoroquinolones: New Drugs versus Old Drugs, a Step Forward in the Safety Profile? *Pharmaceutics*. 2023 Mar 1;15(3):804. doi: 10.3390/pharmaceutics15030804.



Портрет пациента с хронической сердечной недостаточностью с сохранённой фракцией выброса и оценка выживаемости с учётом коморбидной патологии

Шевцова В. И., Колпачева М. Г., Обоимова А. А., Сграбилова В. Е.

ФГБОУ ВО «Воронежский государственный медицинский университет имени Н. Н. Бурденко»,
Воронеж, Российская Федерация

Аннотация

Актуальность. Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) — клинический синдром, являющийся широко распространённым осложнением сердечно-сосудистых заболеваний. Известно, что большую часть пациентов с ХСН составляют лица с сохранённой фракцией выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ $\geq 50\%$) (ХСНсФВ). Количество таких больных увеличивается с каждым годом, при этом эффективной медикаментозной терапии данного заболевания не существует.

Цель. Составить портрет пациента, имеющего ХСНсФВ, и проанализировать показатели 10-летней выживаемости по шкале Charlson Comorbidity Index в когорте пациентов с учётом гендерного и возрастного признаков.

Материалы и методы. В исследовании приняли участие пациенты с ХСНсФВ. Учитывались демографические, анамnestические, лабораторные инструментальные данные. Оценка 10-летней выживаемости проводилась по шкале Charlson Comorbidity Index.

Результаты. Средний возраст исследуемых составил 62 ± 26 лет. Среди патологий сердечно-сосудистой системы преобладали гипертоническая болезнь — 274 чел. (100%), стенокардия — 184 чел. (67%), фибрилляция предсердий (ФП) — 100 чел. (36%). Среди исследуемых у 14 чел. (5% пациентов) в анамнезе имелась хроническая обструктивная болезнь лёгких (ХОБЛ), у 8 чел. (3%) — бронхиальная астма (БА). 88 исследуемых (33%) перенесли сердечно-сосудистую катастрофу. Среди всех исследуемых показатель 10-летней выживаемости по шкале Charlson Comorbidity Index менее 50% выявлен у 174 человек (63,5%), среди которых преобладают лица женского пола — 106 человек (39%).

Заключение. Портрет типичного пациента с ХСНсФВ: пациент мужского или женского пола в возрасте от 60 до 69 лет. Из сопутствующей патологии чаще всего имеющий избыточную массу тела/ожирение, гипертоническую болезнь, стенокардию, атеросклероз, ФП, сахарный диабет, перенёсший в анамнезе инфаркт миокарда и/или инсульт/транзиторную ишемическую атаку. Индекс выживаемости менее 50% по шкале Charlson Comorbidity Index чаще имеют женщины пожилого возраста (от 60 до 74 лет).

Ключевые слова: хроническая сердечная недостаточность; сохранённая фракция выброса левого желудочка; индекс Чарлсона; коморбидность

Для цитирования: Шевцова В. И., Колпачева М. Г., Обоимова А. А., Сграбилова В. Е. Портрет пациента с хронической сердечной недостаточностью с сохранённой фракцией выброса и оценка выживаемости с учётом коморбидной патологии. *Качественная клиническая практика*. 2025;(2):97–101. <https://doi.org/10.37489/2588-0519-2025-2-97-101>. EDN: LOHZJL

Поступила: 18.11.2024. В доработанном виде: 25.12.2024. Принята к печати: 10.02.2025. Опубликовано: 30.06.2025

Portrait of a patient with chronic heart failure with preserved ejection fraction and assessment of survival considering comorbid pathology

Veronica I. Shevcova, Marina G. Kolpacheva, Alina A. Oboimova, Valentina E. Sgrabilova
N. N. Burdenko Voronezh State Medical University, Voronezh, Russian Federation

Abstract

Introduction. Chronic heart failure (CHF) is a clinical syndrome that is a widespread complication of cardiovascular diseases. The majority of patients with CHF are individuals with a preserved left ventricular ejection fraction (LVEF $\geq 50\%$). The number of such patients is increasing every year, while there is no effective drug therapy for this disease.

Objective. To create a portrait of a patient with CHF and analyze the 10-year survival rates on the Charlson Comorbidity Index scale in a cohort of patients, considering gender and age characteristics.

Materials and methods. Patients with CHF participated in the study. Demographic, anamnestic, and laboratory instrumental data were considered. The 10-year survival rate was assessed using the Charlson Comorbidity Index scale.

Results. The average age of the subjects was 62 ± 26 years. Among the pathologies of the cardiovascular system, hypertension prevailed — 274 people (100%), angina pectoris — 184 people (67%), and atrial fibrillation (AF) — 100 people (36%). Among the studied 14 people. (5% of patients) had a history of chronic obstructive pulmonary disease (COPD), 8 people (3%) had bronchial asthma (BA). 88 subjects (33%) suffered a cardiovascular catastrophe. Among all the studies, the 10-year survival rate on the Charlson Comorbidity Index scale of less than 50% was detected in 174 people (63.5%), among whom 106 women predominated (39%).

Conclusion. Portrait of a typical patient with CHF: male or female patient aged 60–69 years. Of the concomitant pathologies, most often those who are overweight / obese, hypertension, angina pectoris, atherosclerosis, AF, diabetes mellitus, who have had a history of myocardial infarction and/or stroke/transient ischemic attack. Older women (from 60 to 74 years old) are more likely to have a survival index of less than 50% on the Charlson Comorbidity Index scale.

Keywords: chronic heart failure; preserved left ventricular ejection fraction; Charlson index; comorbidity

For citation: Shevtsova VI, Kolpacheva MG, Oboimova AA, Sgrabilova VE. Portrait of a patient with chronic heart failure with preserved ejection fraction and assessment of survival considering comorbid pathology. *Kachestvennaya klinicheskaya praktika* = *Good Clinical Practice*. 2025;(2):97–101. (In Russ.). <https://doi.org/10.37489/2588-0519-2025-2-97-101>. EDN: LOHZJL

Received: 18.11.2024. **Revision received:** 25.12.2024. **Accepted:** 10.02.2025. **Published:** 30.06.2025.

Введение / Introduction

Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) — клинический синдром, являющийся широко распространённым осложнением сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ). При ХСН происходит ремоделирование миокарда и нарушается его функция, что сопровождается нарушением выброса и наполнения кровью желудочков сердца. Несмотря на непрерывное совершенствование методов лечения и профилактики ХСН количество больных с каждым годом продолжает увеличиваться, приближаясь к масштабам неинфекционной пандемии [1].

Известно, что большую часть пациентов с ХСН составляют лица с сохранённой фракцией выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ $\geq 50\%$) (ХСНсФВ) [2]. Показатель пятилетней выживаемости таких больных около 50%, при этом эффективной медикаментозной терапии, влияющей на него, не существует [2]. Количество больных с ХСНсФВ увеличивается с возрастом, следовательно, повышается число сопутствующих состояний у одного пациента. Наиболее частые из них — избыточная масса тела/ожирение, артериальная гипертензия (АГ), сахарный диабет (СД), хроническая болезнь почек (ХБП) [3]. Отдельное внимание уделяется нутритивному статусу пациента, наличию снижения массы тела и саркопении, особенно у лиц пожилого возраста [4]. Коморбидная патология способствует снижению приверженности к терапии и трудностям своевременной диагностики [3].

Для анализа выживаемости пациентов используются различные методы. Одним из них является Индекс коморбидности Чарлсон (Charlson Comorbidity Index). Он включает оценку наиболее часто встречающихся сопутствующих патологий, таких как наличие инфаркта миокарда, ХСН, инсульта, язвенной болезни желудка, сахарного диабета и других. На основе этих данных рассчитывается вероятность 10-летней выживаемости.

Цель исследования / Objective

Составить портрет пациента, имеющего ХСНсФВ, и проанализировать показатели 10-летней выживаемости по шкале Charlson Comorbidity Index в когорте пациентов с учётом гендерного и возрастного признаков.

Материалы и методы / Materials and methods

В ходе исследования был проведён ретроспективный анализ 274 электронных медицинских карт амбулаторных пациентов БУЗ ВО ВГКП №4 и БУЗ ВО ВГП №10. Критерием включения в исследование являлось наличие у пациента ХСНсФВ. Учитывались следующие показатели: возраст, пол, данные ЭХО-КГ (ФВ, размеры камер сердца), уровень гемоглобина, глюкозы, общего холестерина, ЛНП, ЛВП, триглицеридов, наличие перенесённых и хронических заболеваний в анамнезе. Оценка 10-летней выживаемости

проводилась по шкале Charlson Comorbidity Index. Для обработки полученных данных использовалась программа Microsoft Office Excel. Признаки с распределением, отличным от нормального, описывались в виде Me [Q25; Q75], где Me — медиана, Q25 и Q75 — 25-й и 75-й квартили, соответственно.

Результаты и обсуждение / Results and discussion

В анализ были включены 274 больных ХСНсВФ, среди которых 134 (49%) мужчины и 140 (51%) женщин. Средний возраст исследуемых составил 62 ± 26 лет.

При оценке ЭхоКГ оценивались такие показатели как фракция выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ), конечный диастолический и конечный систолический размер (КДР, КСР), размеры левого предсердия (ЛП), толщина межжелудочковой перегородки (МЖП), задней стенки левого желудочка (ЗСЛЖ), базальный диаметр правого желудочка (ПЖ), размер аорты (АО) и лёгочной артерии (ЛА). Данные отражены в таблице 1.

Таблица 1
Данные эхокардиографии пациентов, Me [Q25; Q75]
Table 1
Echocardiography data of patients, Me [Q25; Q75]

Показатель	Me [Q25; Q75]
ФВ ЛЖ	54 [52; 55]
КДР	51 [48; 55]
КСР	36 [33; 39]
МЖП	11 [10; 13]
ЗСЛЖ	10 [8; 11]
ПЖ	28 [26; 30]
АО	33 [29; 36]
ЛА	21 [20; 23]
ЛП	40 [36; 44]

Среди патологий сердечно-сосудистой системы у исследуемых преобладали гипертоническая болезнь — 274 чел. (100%), стенокардия — 184 чел. (67%), фибрилляция предсердий — 100 чел. (36%). Различные нарушения ритма и заболевания периферических сосудов были зарегистрированы с одинаковой частотой у 34 чел. (12%). Кардиомиопатии встречались у 10 чел. (3,6%), варикозное расширение вен нижних конечностей (ВРВНК) у 12 чел. (4%). Атеросклеротические изменения обнаружались у 158 чел. (58%). У 88 чел. (32%) был инфаркт

миокарда (ИМ) в анамнезе, у 68 чел. (24,8%) — инсульт/транзиторная ишемическая атака (ТИА). Заболевания щитовидной железы и СД, последний из которых является независимым фактором риска развития СН, имелись у 16 чел. (6%) и 72 чел. (26%) соответственно.

Известно, что заболевания дыхательной системы значительно отягощают течение ХСН [6]. Среди исследуемых у 14 чел. (5% пациентов) в анамнезе имелась хроническая обструктивная болезнь лёгких (ХОБЛ), у 8 чел. (3%) — бронхиальная астма (БА). 132 чел. (48% всех исследуемых) перенесли COVID-19. Установка диагноза ХОБЛ у больных с ХСН имеет свои трудности в связи со сходной клинической картиной, а также с возможной гипердиагностикой у пациентов с сочетанием данных заболеваний. По результатам популяционных исследований риск смерти от сердечно-сосудистых причин у пациентов с ХОБЛ в 2–3 раза выше и составляет примерно 50% от общего количества в структуре смертности [6].

У 70 человек (22,3%) в анамнезе имелась солидная опухоль, у 16 человек (6%) гастрит и у 8 (3%) — язвенная болезнь желудка. Хроническая болезнь почек (ХБП) встречалась у 16 исследуемых (6%), железодефицитная анемия (ЖДА) — у 14 человек (5%). 6 человек (2%) имели различные заболевания печени, 2 человека (0,7%) — заболевания соединительной ткани.

Избыточная масса тела значительно влияет на течение, прогрессирование, тяжесть заболевания ССС [7]. Были получены следующие результаты: из всех исследуемых большинство имели избыточную массу тела — 120 исследуемых (44%), из них 68 человек (25%) — лица женского пола и 52 (19%) — мужского. Ожирение различной степени выявили у 106 человек (39%), среди них 60 исследуемых (22%) женского пола и 39 (17%) — мужского. Нормальный индекс массы тела имели 48 человек (17%).

Несмотря на значительные успехи в лечении ишемической болезни сердца (ИБС) и острого инфаркта миокарда (ИМ) за последние два десятилетия, ИМ остаётся одной из самых частых причин СН [8]. 88 исследуемых (33%) перенесли сердечно-сосудистую катастрофу, среди которых лиц мужского пола было 62 человека (23%). Перенесённый ИМ чаще встречался у лиц пожилого возраста — 48 человек (18%), наименьшее количество случаев отмечалось у пациентов старческого возраста — 18 человек (7%).

Сопутствующая патология значительно снижает благоприятный прогноз пациентов, способствуя прогрессированию основного заболевания. В нашем

исследовании для оценки коморбидности мы использовали модифицированный индекс Charlson [9].

На основании его расчёта были определены показатели 10-летней выживаемости (табл. 2).

Таблица 2

Процент 10-летней выживаемости по шкале Charlson Comorbidity Index

Table 2

Percentage of 10-year survival on the Charlson Comorbidity Index scale

Процент выживаемости	Общее кол-во		Мужчины		Женщины	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
0%	86	31	26	9	60	22
2%	36	13	18	7	18	7
21%	52	19	24	8,7	28	10,2
53%	58	21	36	13	22	8
77%	28	10	16	6	12	4
90%	12	4	12	4	0	0
96%	2	0,7	2	0,7	0	0

Среди всех исследуемых показатель 10-летней выживаемости более 50% выявлен у 100 человек (36,5%), среди которых 34 женщины (12,4%) и 66 мужчин (24,1%), преимущественно пожилого возраста. Показатель менее 50% выявлен у 174 человек (63,5%), среди которых преобладают лица женского пола — 106 человек (39%), средний возраст для обоих полов — 67 ± 7 лет.

Ограничения исследования / Study limitation

Малый размер выборки пациентов, что требует увеличения количества респондентов в дальнейших исследованиях.

Выводы / Conclusion

Согласно данным нашего исследования портрет типичного пациента с ХСНсФВ: пациент мужского или женского пола в возрасте от 60 до 69 лет. Из сопутствующей патологии чаще всего имеющий избыточную массу тела/ожирение, гипертоническую болезнь, стенокардию, атеросклероз, ФП, СД, перенёсший в анамнезе ИМ и/или инсульт/ТИА.

Индекс выживаемости менее 50% по шкале Charlson Comorbidity Index в когорте пациентов с учётом гендерного и возрастного признаков чаще имеют женщины пожилого возраста (от 60 до 74 лет).

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. Шевцова В. И. — разработка модели, финальное утверждение рукописи; Колпачева М. Г. — анализ и интерпретация результатов; Обоимова А. А., Сграбилова В. Е. — написание текста.

ADDITIONAL INFORMATION

Conflict of interests

The authors state that there is no conflict of interest.

Authors' participation

All the authors made a significant contribution to the preparation of the paper, read and approved the final version of the article before publication. Shevtsova VI — development of the model, final approval of the manuscript; Kolpacheva MG — analysis and interpretation of the results; Oboimova AA, Sgrabilova VE — writing the text.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Шевцова Вероника Ивановна — к. м. н., доцент кафедры инфекционных болезней и клинической иммунологии ФГБОУ ВО ВГМУ им. Н. Н. Бурденко Минздрава России, Воронеж, Российская Федерация
ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-1707-436X>
РИНЦ SPIN-код: 1393-7808

Колпачева Марина Геннадьевна — ассистент кафедры поликлинической терапии ФГБОУ ВО ВГМУ им. Н. Н. Бурденко Минздрава России, Воронеж, Российская Федерация

Автор, ответственный за переписку

e-mail: marina.kolpacheva.1997@mail.ru

ORCID: <https://orcid.org/0009-0000-4851-9766>

РИНЦ SPIN-код: 8381-0600

Обоимова Алина Александровна — студент 6 курса лечебного факультета ФГБОУ ВО ВГМУ им. Н. Н. Бурденко Минздрава России, Воронеж, Российская Федерация
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2775-6188>

Сграбилова Валентина Евгеньевна — студент 6 курса лечебного факультета ФГБОУ ВО ВГМУ им. Н. Н. Бурденко Минздрава России, Воронеж, Российская Федерация

ORCID: <https://orcid.org/0009-0004-9185-1544>

ABOUT THE AUTHORS

Veronica I. Shevcova — Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Infectious Diseases and Clinical Immunology, N. N. Burdenko Voronezh State Medical University MoH Russia, Voronezh, Russian Federation
ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-1707-436X>
RSCI SPIN code: 1393-7808

Marina G. Kolpacheva — Assistant of the Department of Polyclinic Therapy, N. N. Burdenko Voronezh State Medical University MoH Russia, Voronezh, Russian Federation

Corresponding author

e-mail: marina.kolpacheva.1997@mail.ru

ORCID: <https://orcid.org/0009-0000-4851-9766>

RSCI SPIN code: 8381-0600

Alina A. Oboimova — 6th year student of the Faculty of Medicine, N. N. Burdenko Voronezh State Medical University MoH Russia, Voronezh, Russian Federation
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2775-6188>

Valentina E. Sgrabilova — 6th year student of the Faculty of Medicine, N. N. Burdenko Voronezh State Medical University MoH Russia, Voronezh, Russian Federation
ORCID: <https://orcid.org/0009-0004-9185-1544>

Список литературы / References

1. Ларина В.Н., Скиба И.К. Перспективы прогнозирования и профилактики ухудшения течения хронической сердечной недостаточности: аналитический обзор. *Российский кардиологический журнал*. 2024;29(9):5854. [Larina VN, Skiba IK. Prospects for predicting and preventing the heart failure deterioration: an analytical review. *Russian Journal of Cardiology*. 2024;29(9):5854. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2024-5854>. EDN: NLOUYV.
2. Галявич А.С., Терешенко С.Н., Ускач Т.М., и др. Хроническая сердечная недостаточность. Клинические рекомендации 2024. *Российский кардиологический журнал*. 2024;29(11):6162. [Galyavich AS, Tereshchenko SN, Uskach TM, et al. 2024 Clinical practice guidelines for Chronic heart failure. *Russian Journal of Cardiology*. 2024;29(11):6162. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2024-6162>. EDN: WKIDLJ.
3. Драпкина О. М., Концевая А. В., Калинина А. М., и др. Коморбидность пациентов с хроническими неинфекционными заболеваниями в практике врача-терапевта. Евразийское руководство. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2024;23(3):3996. [Drapkina OM, Kontsevaya AV, Kalinina AM, et al. Comorbidity of patients with noncommunicable diseases in general practice. Eurasian guidelines. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2024;23(3):3996. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2024-3996>. EDN: AVZLPJ.
4. Шевцова В.И., Пашкова А.А., Колпачева М.Г. и др. Уровень биомаркера Галектин-3 у пациентов с хронической сердечной недостаточностью. *Научно-медицинский вестник Центрального Черноземья*. 2024;(96):75-81. [Shevtsova VI, Pashkova AA, Kolpacheva MG, et al. The level of the biomarker Galectin-3 in patients with chronic heart failure. *Scientific and Medical Bulletin of the Central Chernozem region*. 2024(96):75-81. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.18499/1990-472X-2024-25-2-75-81>. EDN: XLPNKQ.
5. Кобалава Ж.Д., Конради А.О., Недогода С.В., и др. Клинические рекомендации 2024. *Российский кардиологический журнал*. 2024;29(9):6117. [Kobalava ZhD, Konradi AO, Nedogoda SV, et al. 2024 Clinical practice guidelines for Hypertension in adults. *Russian Journal of Cardiology*. 2024;29(9):6117. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2024-6117>. EDN: GUEWLU.
6. Ding N, Shah AM, Blaha MJ, et al. Cigarette Smoking, Cessation, and Risk of Heart Failure With Preserved and Reduced Ejection Fraction. *J Am Coll Cardiol*. 2022 Jun 14;79(23):2298-2305. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2022.03.377>.
7. Драпкина О.М., Скрипникова И.А., Яралиева Э.К., Мясников Р.П. Состав тела у пациентов с хронической сердечной недостаточностью. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2022;21(12):3451. [Drapkina OM, Skripnikova IA, Yaraliev EA, Myasnikov RP. Body composition in patients with heart failure. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2022;21(12):3451. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2022-3451>.
8. Jenča D, Melenovský V, Stehlik J, et al. Heart failure after myocardial infarction: incidence and predictors. *ESC Heart Fail*. 2021 Feb;8(1):222-237. doi: 10.1002/ehf2.13144.
9. Charlson M, Wells MT, Ullman R, et al. The Charlson comorbidity index can be used prospectively to identify patients who will incur high future costs. *PLoS One*. 2014 Dec 3;9(12):e112479. doi: 10.1371/journal.pone.0112479.



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



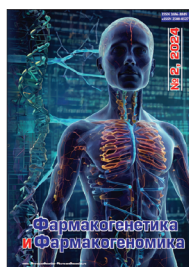
Журнал «Качественная клиническая практика» публикует материалы по планированию и проведению клинических исследований лекарственных средств, фармакоэкономике, фармакоэпидемиологии, биомедицинской этике, фармаконадзору, которые используются в преподавательской работе во многих медицинских ВУЗах.

Сайт журнала: www.clinvest.ru



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.pharmacokinetica.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



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



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

