

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

Том 7, № 1
Volume 7, No. 1
2019

БЕЗОПАСНОСТЬ И РИСК ФАРМАКОТЕРАПИИ

Рецензируемый научно-практический журнал
Федерального государственного бюджетного учреждения
«Научный центр экспертизы средств медицинского применения»
Министерства здравоохранения Российской Федерации

SAFETY AND RISK OF PHARMACOTHERAPY

Research and practice peer-reviewed journal
Federal State Budgetary Institution
«Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products»
of the Ministry of Health of the Russian Federation



Архив журнала размещен в российских и международных реферативных и индексных базах данных: «Российский индекс цитирования» (РИНЦ) «КиберЛенинка», «Соционет», Российской государственной библиотеке, Академии Google (Google Scholar), Dimensions, DOAJ, Open Archives Initiative, BASE, ResearchBib, WorldCat.

Пятилетний импакт-фактор РИНЦ — 0,538 (без самоцитирования).

К публикации принимаются статьи, подготовленные в соответствии с правилами для авторов, размещенными на сайте журнала www.risksafety.ru

Все статьи проходят рецензирование двумя рецензентами. Используется модель двойного слепого рецензирования.

Плата за публикацию статьи и рецензирование рукописи не взимается.
Ускоренная публикация не допускается.

Материалы заочных конференций не публикуются.

БЕЗОПАСНОСТЬ И РИСК ФАРМАКОТЕРАПИИ

Рецензируемый научно-практический журнал

«Безопасность и риск фармакотерапии» — это рецензируемый научно-практический журнал, который ориентирован на специалистов в сфере безопасности лекарственных средств для медицинского применения — клиницистов, фармакологов, специалистов экспертных учреждений, уполномоченных по фармаконадзору фармацевтических организаций, а также сотрудников центров доклинических и клинических исследований лекарственных препаратов, работников регуляторных и контрольно-надзорных органов в сфере обращения лекарственных средств, сотрудников научно-исследовательских институтов, преподавателей и студентов медицинских и фармацевтических вузов, врачей и провизоров в России и за рубежом. Основан в 2013 году.

Первый выпуск журнала «Безопасность лекарств» был осуществлен сотрудниками кафедры общей и клинической фармакологии РУДН в 1994 году. В 2006–2012 годах журнал носил название «Безопасность лекарств и фармаконадзор». Является единственным в России и в государствах-членах ЕАЭС периодическим изданием, посвященным одному из бурно развивающихся разделов клинической фармакологии — фармаконадзору (выявление, оценка и предотвращение нежелательных последствий применения лекарственных средств).

К рассмотрению в журнале принимаются научные статьи, тематика которых соответствует следующим группам научных специальностей: 14.03.06 Фармакология, клиническая фармакология, 14.01.00 Клиническая медицина.

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР:

Лепяхин Владимир Константинович, член-корр. РАН, д-р мед. наук, профессор,
ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России (Москва, Россия)

ЗАМЕСТИТЕЛИ ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА:

Романов Борис Константинович, д-р мед. наук, доцент,
ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России, РНИМУ им. Н.И. Пирогова (Москва, Россия)

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

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ:

Дроздов Владимир Николаевич, д-р мед. наук, профессор, Первый МГМУ им. И.М. Сеченова (Москва, Россия)

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

Максимов Максим Леонидович, д-р мед. наук, доцент, ГАУЗ «Республиканская клиническая больница» МЗ РТ (Казань, Россия)

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

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

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

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ:

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

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

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

Меркулов Вадим Анатольевич, д-р мед. наук, профессор, ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России, Первый МГМУ им. И.М. Сеченова (Москва, Россия)

Олефир Юрий Витальевич, д-р мед. наук, старший научный сотрудник, ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России (Москва, Россия)

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

Чельцов Виктор Владимирович, д-р мед. наук, профессор, РУДН (Москва, Россия)

ОТВЕТСТВЕННЫЙ СЕКРЕТАРЬ:

Корсун Лилия Владимировна, канд. биол. наук,
ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России (Москва, Россия)

НАУЧНЫЙ РЕДАКТОР:

Смирнова Юлия Анатольевна, канд. фарм. наук,
ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России (Москва, Россия)

РЕДАКТОР:

Шестакова Алина Павловна, ФГБУ «НЦЭСМП»
Минздрава России (Москва, Россия)

SAFETY AND RISK OF PHARMACOTHERAPY

[BEZOPASNOST' I RISK FARMAKOTERAPII]

Research and practice journal

«Safety and Risk of Pharmacotherapy» is a peer-reviewed scientific and practical journal aimed at specialists in the field of drug safety — clinical pharmacologists, specialists of expert institutions, pharmacovigilance commissioners of pharmaceutical organizations, as well researchers of preclinical and clinical trial centers, employees of regulatory and supervisory bodies in the sphere of medicinal products circulation, research institutes, teachers and students of medical and pharmaceutical universities, doctors and pharmacists in Russia and abroad. Was founded in 2013.

The first issue of the journal «Safety of medicines» was carried out by the teaching staff of the Department of General and Clinical Pharmacology of the Peoples' Friendship University of Russia in 1994, in 2006–2012 the journal was called «Safety of medicines and pharmacovigilance». This journal in Russia and member states of the Eurasian economic union devoted to the important parts of clinical pharmacology — drugs safety and pharmacovigilance (detection, assessment and prevention of undesirable consequences of the use of medicines).

Articles submitted for publication in the journal should pertain to one of the following specialist fields: 14.03.06 Pharmacology, Clinical Pharmacology, 14.01.00 Clinical Medicine.

EDITOR-IN-CHIEF:

Vladimir K. Lepakhin, Corr. Member of RAS, Dr. Sci. (Med.), Prof.,
Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products (Moscow, Russia)

DEPUTY EDITORS-IN-CHIEF:

Boris K. Romanov, Dr. Sci. (Med.), Assoc. Prof.,
Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products,
Pirogov Russian National Research Medical University (Moscow, Russia)

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

EDITORIAL BOARD:

Vladimir N. Drozdov, Dr. Sci. (Med.), Prof., Sechenov
First Moscow State Medical University (Moscow,
Russia)

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

Maxim L. Maksimov, Dr. Sci. (Med.), Assoc. Prof.,
Republican Clinical Hospital of the Ministry of Health
of the Republic of Tatarstan (Kazan, Russia)

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

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

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

EDITORIAL COUNCIL:

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

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

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

Vadim A. Merkulov, Dr. Sci. (Med.), Prof., Scientific
Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products,
Sechenov First Moscow State Medical University
(Moscow, Russia)

Yuri V. Olefir, Dr. Sci. (Med.), Senior Research
Associate, Scientific Centre for Expert Evaluation of
Medicinal Products (Moscow, Russia)

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

Viktor V. Cheltsov, Dr. Sci. (Med.), Prof., Peoples'
Friendship University of Russia (Moscow, Russia)

EXECUTIVE EDITOR:

Lilia V. Korsun, Cand. Sci. (Biol.),
Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products (Moscow, Russia)

SCIENCE EDITOR:

Yulia A. Smirnova, Cand. Sci. (Pharm.), Scientific
Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products
(Moscow, Russia)

EDITOR:

Alina P. Shestakova, Scientific Centre for Expert
Evaluation of Medicinal Products (Moscow, Russia)



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

БЕЗОПАСНОСТЬ И РИСК ФАРМАКОТЕРАПИИ

Том 7, № 1
Январь — март 2019

Рецензируемый научно-практический журнал
Федерального государственного бюджетного учреждения
«Научный центр экспертизы средств медицинского применения»
Министерства здравоохранения Российской Федерации

Редакторская колонка

К читателям

Б. К. Романов 5

Обзоры

Международный мониторинг безопасности вакцин

М. А. Дармостукова, И. И. Снегирева, Н. Ю. Вельц, А. С. Казаков, Р. Н. Аляутдин. 6

О зарегистрированных в постмаркетинговый период нежелательных реакциях лекарственных средств

Е. В. Шубникова, М. А. Дармостукова, Т. М. Букатина, Д. А. Каперко, Н. Ю. Вельц, А. С. Казаков, И. И. Снегирева, Е. О. Журавлева, Г. В. Кутехова 15

Синдром недостаточности питания у пожилых пациентов как осложнение лекарственной терапии — взгляд клинического фармаколога

А. П. Переверзев, О. Н. Ткачева, Ю. В. Котовская, О. Д. Остроумова 23

Мониторинг литературы для фармаконадзора

А. Г. Худошин, С. Скуй, Б. К. Романов 31

Оригинальные статьи

Образовательные потребности как отображение профессиональных интересов специалистов сферы обращения лекарственных средств

Н. Г. Голоенко, Р. И. Ягудина, А. Ю. Куликов, В. Г. Серпик, М. В. Проценко, П. А. Логвинюк 44

Свидетельство о регистрации средства массовой информации:
ПИ № ФС77-54707 от 17 июля 2013 г.

Учредитель: Федеральное государственное
бюджетное учреждение «Научный центр экспертизы
средств медицинского применения» Министерства
здравоохранения Российской Федерации

Издатель: ООО «НЭИКОН ИСП»
Юридический адрес: 115114, Москва,
ул. Летниковская, д. 4, стр. 5, офис 2.4
Тел./факс: +7 (499) 754-99-94
E-mail: isupport@neicon.ru
Сайт: <https://neicon.ru/>

Адрес редакции: 127051, Москва, Петровский б-р,
д. 8, стр. 2
E-mail: birf@expmed.ru
Тел.: +7 (495) 625-43-48, доб. 63-45
Сайт: www.risksafety.ru

Подписано в печать: 22.02.2019
Формат 60×90/8. Печ. л. 6,5
Бумага мелованная. Печать офсетная

© ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России, 2019



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

SAFETY AND RISK OF PHARMACOTHERAPY

Research and practice peer-reviewed journal

Vol. 7, No. 1

January — March 2019

Editor's Note

Editorial

B. K. Romanov 5

Reviews

Vaccine Safety International Monitoring

M. A. Darmostukova, I. I. Snegireva, N. Yu. Velts, A. S. Kazakov, R. N. Alyautdin 6

The Adverse Drug Reactions Registered During the Postmarketing Period

E. V. Shubnikova, M. A. Darmostukova, T. M. Bukatina, D. A. Kaperko, N. Yu. Velts,
A. S. Kazakov, I. I. Snegireva, E. O. Zhuravleva, G. V. Kutekhova 15

Malnutrition in Elderly Patients as a Complication of a Drug Therapy: Clinical Pharmacologist's Point of View

A. P. Pereverzev, O. N. Tkacheva, Yu. V. Kotovskaya, O. D. Ostroumova 23

Literature Monitoring for Pharmacovigilance

A. G. Khudoshin, X. Xu, B. K. Romanov 31

Original Articles

Learning Needs as a Reflection of Professional Interests among Health Experts

N. G. Goloenko, R. I. Yagudina, A. Yu. Kulikov, V. G. Serpik, M. V. Protsenko, P. A. Logvinyuk 44

Mass media registration certificate:

PI No. FS77-54707 of July 17, 2013

Founder: Federal State Budgetary Institution
«Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal
Products» of the Ministry of Health of the Russian
Federation

Publisher: «NEICON ISP» LLC

Registered office: 4/5 Letnikovskaya St., Moscow
115114, Russian Federation

Tel./fax: +7 (499) 754-99-94

E-mail: isupport@neicon.ru

Website: <https://neicon.ru/>

Postal address: 8/2 Petrovsky Blvd, Moscow
127051

E-mail: birf@expmed.ru

Tel.: +7 (495) 625-43-48, ext. 63-45

Website: www.risksafety.ru

Passed for printing: 22 February 2019

Format 60×90/8. Conventional printed sheets: 6,5

Enamel-paper. Offset printing

© Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products, 2019

Уважаемые читатели!

У журнала «Безопасность и риск фармакотерапии» — юбилей: 150 статей было опубликовано в нем с момента его появления в 2013 г. За эти годы произошли радикальные изменения фармаконадзорного «ландшафта» в России. Немногих энтузиастов дополнили первые эксперты по безопасности лекарственных средств, аттестованные комиссией Минздрава России, сотни уполномоченных по фармаконадзору и огромное количество врачей и ученых, активно участвующих в мониторинге эффективности и безопасности.

Поле приложения для системы фармаконадзора в России колоссальное: на 1 января 2019 г. Государственный реестр лекарственных средств Минздрава России содержал 43 542 записи, из них 25 687 зарегистрированных российских лекарственных препаратов, 17 855 — зарубежного производства, 2174 фармацевтические субстанции. В единый справочник-каталог лекарственных препаратов для осуществления закупок для обеспечения государственных и муниципальных нужд включено 6100 наименований лекарственных средств.

На веб-сайте Евразийского экономического союза в разделе «Общий рынок лекарственных средств» начала функционировать «Единая информационная база данных по выявленным нежелательным реакциям (действиям) на лекарственные средства, включающая сообщения о неэффективности лекарственных средств», однако по состоянию на начало 2019 г. она не содержала реальных сообщений.

Внесены изменения и дополнения в «Руководство по надлежащей практике фармаконадзора» Европейского агентства по лекарственным средствам — обновлены модули, добавлены новые разделы. Особый интерес для России представляет руководство по аспектам фармаконадзора для педиатрической популяции.

Международная база данных Vigibase последние несколько лет пополнялась рекордными темпами — более 2 млн сообщений о нежелательных реакциях лекарственных препаратов за 2017 г. и более 2,45 млн сообщений за 2018 г. Начиная с 1967 г. по 9 января 2019 г. в Vigibase собрано более 18,4 млн сообщений и 125 «сигналов» по лекарственной безопасности.

Эффективность мониторинга безопасности лекарственных препаратов напрямую зависит от активности фармпроизводителей, врачей, провизоров и пациентов. Только общими усилиями можно повысить безопасность лекарственных средств.

Редакция журнала надеется на дальнейший прогресс фармаконадзора в России и продолжение нашего плодотворного сотрудничества с авторами актуальных статей в данной области, представляющих интерес для всех работников здравоохранения России.

*Заместитель главного редактора
доктор медицинских наук
Б.К. Романов*

Международный мониторинг безопасности вакцин

*М. А. Дармостукова¹, И. И. Снегирева¹, Н. Ю. Вельц¹, А. С. Казаков^{1,2}, Р. Н. Аляутдин¹

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

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

Резюме. Вопрос безопасности вакцин является важным аспектом массовой иммунизации населения, так как нежелательные реакции, возникшие после вакцинации, приводят к снижению уровня доверия к программам иммунизации. Целью работы явился анализ информации о результатах мониторинга побочных проявлений после иммунизации вакцинами, которые входят в национальные прививочные календари США, Европейского союза, Японии, Китая, Южной Кореи, Индии. Особое внимание в работе уделено к тем вакцинам, которые не включены в календарь прививок, но представлены в Российской Федерации. Мониторинг информации в Европейском союзе, Японии и США позволил опровергнуть связь вакцинации против вируса папилломы человека с развитием аутоиммунных заболеваний. Мониторинг побочных проявлений после вакцинации ротавирусной вакциной I поколения в США, Европейском союзе и Индии позволил установить связь с развитием инвагинации кишечника и ограничить использование этой вакцины и рекомендовать вакцину II поколения. При противогриппозной вакцинации было выявлено поствакцинальное осложнение — нарколепсия, а при анализе осложнений менингококковой вакцинации — синдром Гийена-Барре. Также была проанализирована информация о различных осложнениях, связанных с вакцинацией против вирусного японского энцефалита, которая входит в национальные календари вакцинации стран Азии и Тихоокеанского региона — Китая, Индии, Японии, Южной Кореи. К основным осложнениям, зарегистрированным в Китае после введения вакцины против японского энцефалита в национальный прививочный календарь, относятся фебрильные судороги, тромбоцитопеническая пурпура, энцефалит и менингит. Проблемы безопасности вакцин, включенных в национальные календари вакцинации стран Европейского союза, США и Азиатско-Тихоокеанского региона, касаются в первую очередь вакцин, которые относительно недавно появились на фармацевтическом рынке.

Ключевые слова: вакцины; фармаконадзор вакцин; побочные проявления после иммунизации; ПППИ; VAERS; ротавирусная вакцина; нарколепсия; вакцина против вируса папилломы человека; вакцина против вируса японского энцефалита

Для цитирования: Дармостукова МА, Снегирева ИИ, Вельц НЮ, Казаков АС, Аляутдин РН. Международный мониторинг безопасности вакцин. *Безопасность и риск фармакотерапии*. 2019;7(1):6–14. <https://doi.org/10.30895/2312-7821-2019-7-1-6-14>

***Контактное лицо:** Дармостукова Мария Андреевна; Darmostukova@expmed.ru

Vaccine Safety International Monitoring

*M. A. Darmostukova¹, I. I. Snegireva¹, N. Yu. Velts¹,
A. S. Kazakov^{1,2}, R. N. Alyautdin¹

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

² Peoples' Friendship University of Russia,
6 Miklukho-Maklaya St., Moscow 117198, Russian Federation

Abstract. Vaccine safety is an important aspect of mass immunization of the population. Adverse reactions that occur following vaccination result in a decrease in public confidence. The aim of this research was to identify information on the development of adverse events after immunization with vaccines included into the national vaccination calendars of the USA, European Union (EU), Japan, China, South Korea and India. Particular attention was paid to vaccines that are not included in the vaccination calendar, but are presented in the Russian Federation. During monitoring of vaccination against human papillomavirus information in

the European Union, Japan and the United States, according the possible connection with development of autoimmune diseases was refuted. Monitoring of adverse events after vaccination with rotavirus vaccine I generation in the USA, EU and India, allowed to establish a link with the development of intestine invagination and limit the use of this medicinal product in favor of vaccine II generation. After starting vaccination against influenza was detected narcolepsy as a complication of this procedure; and when analyzing the complications of meningococcal vaccination Guillain — Barre syndrome was detected. We also analyzed information on various complications associated with vaccination against Japanese viral encephalitis, which was included into the national vaccination calendar of countries in Asia and the Pacific region — China, India, Japan, and South Korea. The main complications registered in the PRC after the introduction of Japanese encephalitis vaccine into the national vaccination calendar included: febrile seizures, thrombocytopenic purpura, encephalitis and meningitis. The main safety concerns about vaccines included into the national vaccination calendars of EU countries, the USA and the Asia-Pacific region concern vaccines that have recently appeared on the pharmaceutical market.

Key words: vaccines; vaccine pharmacovigilance; adverse events following immunization; AEFI; VAERS; rotavirus vaccine; narcolepsy; human papillomavirus vaccine; Japanese encephalitis virus vaccine

For citation: Darmostukova MA, Snegireva II, Vel'ts NYu, Kazakov AS, Alyautdin RN. Vaccine safety international monitoring. *Bezopasnost' i risk farmakoterapii = Safety and Risk of Pharmacotherapy*. 2019;7(1):6–14. <https://doi.org/10.30895/2312-7821-2019-7-1-6-14>

*Corresponding author: Mariya A. Darmostukova; Darmostukova@expmed.ru

В настоящее время вакцинация является самым массовым медицинским вмешательством и проводится здоровым людям, в том числе детям¹. В связи с этим медицинское сообщество и пациенты предъявляют высокие требования к препаратам, используемым при иммунизации населения. Эффективность и безопасность вакцин детально изучаются еще на дорегистрационном этапе, однако только на пострегистрационном этапе при использовании в широкой популяции можно выявить редкие нежелательные реакции (НР) [1, 2]. Вместе с тем вакцины способны вызывать НР, которые, с одной стороны, зависят от свойств препарата, с другой — от состояния физиологических систем и генетических особенностей человека. Многолетний мировой опыт вакцинопрофилактики инфекционных заболеваний свидетельствует, что не существует вакцин, введение которых не приводило бы к развитию реакций и осложнений [3, 4]. В связи с этим очевидна необходимость системы контроля за безопасностью вакцин в пострегистрационном периоде, т.е. фармаконадзор вакцин. Фармаконадзор вакцин является важным вкладом в оценку их безопасности и способствует поддержке доверия населения к программам иммунизации, поэтому существует необходимость проведения специального наблюде-

ния за побочными проявлениями после иммунизации (ПППИ).

Согласно определению Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), побочное проявление после иммунизации — любое неблагоприятное с медицинской точки зрения проявление, которое возникает после иммунизации, но не обязательно имеет причинно-следственную связь с использованием вакцины². Как ПППИ может рассматриваться любое нарушение состояния здоровья, симптом или заболевание, а также отклонения в результатах лабораторного исследования. Причинами развития ПППИ могут быть не только антигенные компоненты, но и вспомогательные вещества, включая консерванты, адъюванты, а также производственные примеси. Даже незначительные изменения в производственном процессе могут оказать влияние на качество, эффективность и безопасность вакцин.

Вакцинопрофилактика является государственной политикой обеспечения общественного здоровья во всем мире, в том числе в Российской Федерации³. Различия в национальных календарях профилактических прививок обусловлены не только экономическими факторами, но также климатическими, культурными и эпидемиологическими особенностями.

¹ Миронов АН. Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств (иммунобиологические лекарственные препараты). Ч. 2. М.: Гриф и К; 2012.

² Definition and Application of Terms for Vaccine Pharmacovigilance. Report of CIOMS/WHO Working Group on Vaccine Pharmacovigilance; 2012.

³ Федеральный закон от 17 сентября 1998 г. № 157-ФЗ «Об иммунопрофилактике инфекционных болезней».

Целью исследования является анализ информации о результатах мониторинга побочных проявлений после иммунизации вакцинами, включенными в национальные календари вакцинации в США, странах Европейского союза (ЕС) и Азиатско-Тихоокеанского региона. Для достижения поставленной цели нами были сформулированы следующие задачи: провести сравнительную оценку организации мониторинга ПППИ и выявить различия в политике мониторинга в США, ЕС, Японии, Китае, Южной Корее, Индии.

В США с 1990 г. существует специальная программа мониторинга безопасности вакцин (Vaccine Adverse Event Reporting System, VAERS), работа которой регулируется Центром по контролю и профилактике заболеваний США (Centers for Disease Control and Prevention) и Управлением по контролю за качеством продуктов питания и лекарственных средств (Food and Drug Administration, FDA). Цель этой программы состоит в сборе и систематизации спонтанных сообщений о неблагоприятных событиях после введения любой вакцины, зарегистрированной в США. Аналогичная система действует и в странах ЕС — Европейский центр профилактики и контроля заболеваний (European Centre for Disease Prevention and Control), который на основании информации о ПППИ проводит дополнительный мониторинг безопасности вакцин [5–7].

Одним из классических примеров выявления новых НР является установленное VAERS увеличение количества сообщений о развитии инвагинации кишечника после прививки зарегистрированной ротавирусной вакциной, которая входит в национальные прививочные календари США и стран ЕС. На сегодняшний день вопрос о включении ротавирусной вакцины в национальный календарь профилактических прививок Российской Федерации остается открытым. Оборот первой разработанной ротавирусной вакцины был приостановлен в 1999 г. после обнаружения ассоциации с инвагинацией кишечника [8, 9]. Вакцины II поколения RotaTeq® (RV5) и Rotarix® (RV1) рекомендованы ВОЗ в качестве рутинной иммунизации.

Для обобщения информации о риске развития инвагинации, ассоциированной с применением ротавирусных вакцин, исследователями был проведен метаанализ опубликованной до мая 2017 года информации на основании баз данных MEDLINE, PubMed, EMBASE и Google Scholar [10]. При этом оценивалась взаимосвязь между применением ротавирусной вакцины и последующим развитием инвагинации кишечника как после приема первой дозы, так и после приема всех доз. В результате были получены данные о повышенном риске инвагинации в течение первых 7 дней после приема первой дозы вакцины и после приема всех доз ротавирусной вакцины. Во второй части этого исследования были проанализированы сообщения типа «случай-контроль», что позволило выявить повышенный риск инвагинации после первой дозы вакцины и, реже, после приема всех доз. Результаты этого метаанализа показывают, что применение ротавирусной вакцины связано с повышенным риском развития инвагинации, главным образом наблюдаемой после применения первой дозы вакцины.

После введения в гражданский оборот на территории стран ЕС пероральной вакцины для профилактики ротавирусной инфекции I поколения также стали появляться отдельные спонтанные сообщения о развитии инвагинации кишечника у детей, получивших эту вакцину. Было установлено, что частота инвагинаций кишечника составляла 11–21 случай на 100 000 вакцинаций [11, 12]. Такие выводы привели к ограничению использования этой вакцины в Европе. В настоящее время для вакцинации используется ротавирусная вакцина II поколения, пострестрационные исследования по безопасности которой показали, что нет достоверной причинно-следственной связи между вакцинацией и развитием данной НР⁴ [13].

Интерес вызывает тот факт, что аналогичные проблемы вакцинации против ротавирусной инфекции исследуются и в Индии, где плотность населения, особенности климата и культурных обычаев значительно отличаются от экономически развитых стран Запада. В этой стране действует программа бесплатной вакцинации, скоординированная с ВОЗ, и применяются вакцины против ротавирусной инфекции I и II поко-

⁴ Recommendation for rotavirus vaccination standards for infants in Germany. Bundesgesundheitsbl. 2013;56(7):955. <https://doi.org/10.1007/s00103-013-1776-4>

лений. V. Kalaiselvan и соавт. (2017) провели ретроспективное исследование сообщений о ПППИ после применения этих вакцин в 2011–2015 гг. и установили, что в редких случаях применение ротавирусной вакцины может приводить к развитию кишечной непроходимости [14].

В 2009 г. после возникновения эпидемии гриппа типа H1N1 профилактическая иммунизация против этого вируса была включена в национальный календарь прививок по всему миру, в том числе в Российской Федерации. После этого стали появляться сообщения о развитии нарколепсии у пациентов, которым вводили вакцины против вируса гриппа H1N1 [15, 16]. Метаанализ, проведенный на основании результатов нескольких клинических исследований в ЕС, наглядно продемонстрировал, что существовала достоверная причинно-следственная связь между вакцинацией и развитием нарколепсии у почти 200 детей из Швеции и Финляндии. Отдельные случаи отмечались также в Великобритании, Ирландии и Нидерландах. Частота развития нарколепсии, ассоциированной с вакциной против гриппа H1N1, составила 1 случай на 15 000 вакцинаций. Исследователи пришли к выводу, что гемагглютинин вируса H1N1 содержит участок из 13 аминокислот, схожий с гипокретином — нейропептидом, который поддерживает состояние бодрствования. В результате формирования иммунитета против вируса H1N1 вырабатываются антитела против собственного гипокретина, уменьшение количества которого приводит к развитию нарколепсии [17]. На сегодняшний день в Российской Федерации нарколепсия как побочное проявление после иммунизации не описана в инструкциях по медицинскому применению вакцин против вируса гриппа H1N1.

В странах ЕС, Японии и США распространена вакцинация детей и подростков женского пола против вируса папилломы человека (ВПЧ). Однако после увеличения частоты вакцинации против ВПЧ появилась настороженность в обществе, связанная с предположением, что вакцинация против ВПЧ может быть триггерным механизмом аутоиммунных заболеваний, в том числе системной красной волчанки, синдрома Гийена–Барре [18, 19]. С целью изучения взаимосвязи вакцинации и развития аутоиммунных заболеваний L. Grimaldi-Bensouda и соавт. (2017)

провели в Европе проспективное исследование на пациентках 11–25 лет, где изучали частоту развития таких аутоиммунных заболеваний, как центральная демиелинизация, рассеянный склероз, болезнь соединительной ткани, сахарный диабет I типа, аутоиммунный тиреоидит и идиопатическая тромбоцитопеническая пурпура. Была проведена оценка результатов вакцинации 1869 пациенток. Исследователи пришли к выводу, что нет достоверной связи между вакцинацией против ВПЧ и развитием аутоиммунных заболеваний [20].

По поводу взаимосвязи развития синдрома Гийена–Барре, аутоиммунного заболевания, характеризующегося полирадикуллопатией после перенесенной инфекции, с вакцинацией против ВПЧ мнения исследователей расходятся. В некоторых исследованиях показана высокая частота развития синдрома Гийена–Барре у пациенток, получавших данную вакцину; в других, наоборот, не было зарегистрировано ни одного случая развития данного состояния [21, 22]. По этой причине Европейский центр по контролю заболеваний проводит дополнительный мониторинг и анализ вакцины против ВПЧ.

Некоторые авторы пытались установить, связано ли развитие синдрома Гийена–Барре с вакцинацией против менингококковой инфекции. После регистрации первой менингококковой вакцины в системе VAERS появились сообщения о развитии синдрома Гийена–Барре у пациентов в поствакцинальном периоде с частотой 0,66 случая на 1 млн введений менингококковой вакцины. Для определения частоты этого осложнения было проведено ретроспективное когортное исследование с участием 12 млн граждан США, в котором наличие значимой связи между развитием синдрома Гийена–Барре и применением менингококковой вакцины не подтвердилось [23–25].

Как уже указывалось выше, программы вакцинации во всем мире являются частью государственной политики в области здравоохранения. В КНР бесплатная вакцинация является государственной программой, а также существует Система мониторинга информации о национальной программе иммунизации (China surveillance system of information on national immunization program, CSSINIP), в которой регистрируются НР после иммунизации.

В 2018 г. в международных средствах массовой информации (СМИ) была опубликована информация о выявлении некачественных вакцин для профилактики коклюша, дифтерии и столбняка в Китае. Было установлено, что препараты для проведения массовой вакцинации детей в КНР были произведены с нарушением технологии, а в некоторых случаях были изменены сроки годности. После введения некачественных препаратов развитие ПППИ было зарегистрировано у 350 детей, также было зафиксировано 2 летальных случая [26]. Но информация о структуре ПППИ недоступна в связи с жесткой государственной цензурой, ограничивающей распространение данных о ПППИ в СМИ и в сети Интернет. На сегодняшний день в КНР наблюдается кризис доверия к вакцинации по бесплатным государственным программам в связи с тем, что подобные некачественные вакцины выявлялись и ранее — в 2010 и 2013 годах [27].

На основании информации, которая имеется в CSSINIP, было установлено, что основной процент НР связан с коревой вакциной и вакцинами против коклюша, дифтерии и столбняка, а основные ПППИ — лихорадка и различные аллергические реакции [28].

В КНР сохраняется вакцинация живыми пероральными вакцинами для профилактики полиомиелита, применение которых

не рекомендовано ВОЗ, так как может приводить к серьезному поствакцинальному осложнению — вакциноассоциированному полиомиелиту. В 2018 г. W. Wu и соавт. опубликованы результаты анализа 157 случаев развития вакциноассоциированного полиомиелита в период 2010–2015 гг. Все случаи были связаны с применением трехвалентной оральной полиовакцины (ОПВ) у детей [29].

Представляет интерес спектр НР после иммунизации вакциной против вируса японского энцефалита (применяют живую аттенуированную и инактивированные вакцины), которая входит в национальные календари вакцинации стран Азии и Тихоокеанского региона: Китая, Индии, Японии, Южной Кореи (рис. 1). Вирус японского энцефалита — это флавивирус, специфическим переносчиком которого являются комары. К тому же роду относятся вирусы денге, желтой лихорадки и лихорадки Западного Нила. Заболевание может протекать в тяжелой форме с высокой температурой тела, головной болью, ригидностью затылочных мышц, дезориентацией, комой, судорогами, спастическим параличом и возможной смертью, летальность достигает 30 %. У реконвалесцентов в 20–30 % случаев встречаются когнитивные, поведенческие и неврологические нарушения. Лечение симптоматическое, специфического лечения не существует, поэто-

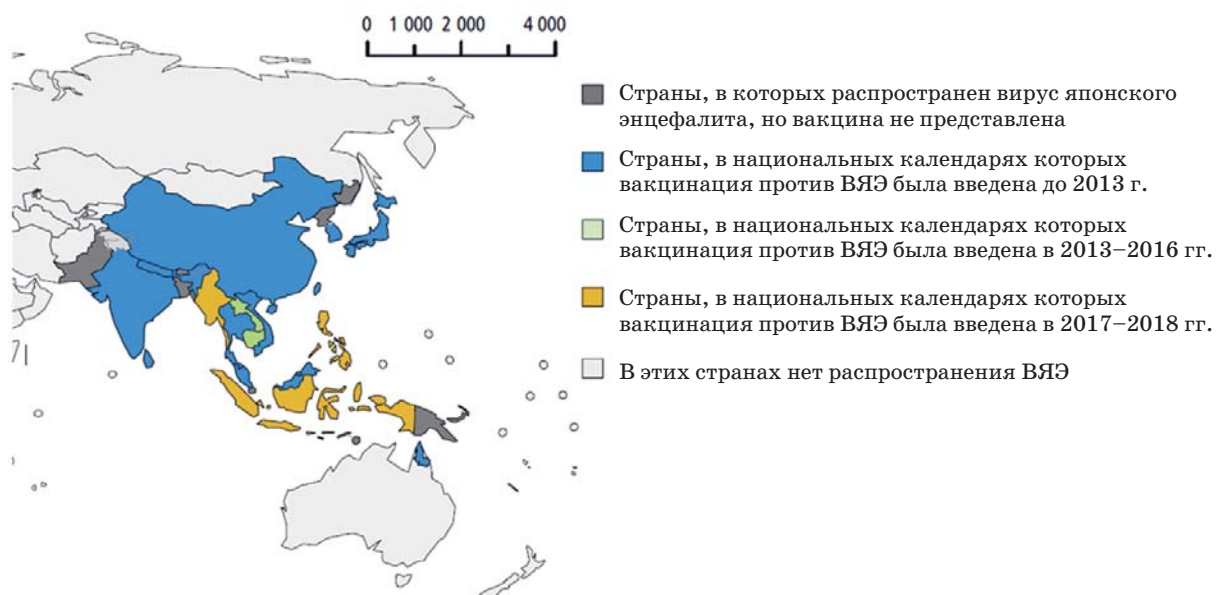


Рис. 1. Районы распространения вируса японского энцефалита (ВЯЭ) и вакцинации против японского энцефалита [31]

Fig. 1. Areas of the spread of Japanese encephalitis virus and vaccination [31]

му ВОЗ рекомендует включать вакцинацию против японского энцефалита в национальные программы иммунизации во всех районах, где это заболевание признается проблемой общественного здравоохранения⁵. К основным осложнениям, зарегистрированным в КНР после введения вакцины против японского энцефалита в национальный прививочный календарь, относятся фебрильные судороги, тромбоцитопеническая пурпура, энцефалит и менингит [30].

В Южной Корее в исследование по безопасности применения вакцин против японского энцефалита, которое провели Boo Young Kim и соавт. (2009), было включено 425 детей, и только у 20 детей наблюдались реакции в месте введения. Серьезных общих реакций зарегистрировано не было [32].

Японская система фармаконадзора изучает безопасность иммунизации детей в Японии против опаротитной вакциной, так как были зарегистрированы случаи развития асептического менингита у детей старше 3 лет, совпавшие по времени с вакцинацией. В ходе проспективного когортного исследования оценивали последствия иммунизации 21465 детей до 18 лет, которым проводили вакцинацию японской опаротитной вакциной следующим возрастным группам: до 1 года, 2 лет, 3–4 лет, 5 лет и старше. В результате были зарегистрированы 10 случаев асептического менингита, 551 случай воспаления слюнных желез, 844 случая лихорадки, 669 случаев тошноты, 757 — головной боли, 29 — судорог. Совокупная заболеваемость асептическим менингитом увеличивалась с возрастом (0,016, 0,021, 0,066 и 0,096 % соответственно). Статистически значимое различие наблюдалось при вакцинации детей до 3 лет и детей старше 3 лет (0,078 % против 0,018 %, OR 4,35 (95 % ДИ 1,05–18,2), $p = 0,04$). Исследователи пришли к выводу, что снизить риск развития асептического менингита у детей возможно при условии ранней вакцинации против опаротита (в возрасте до 3 лет) [33].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведен анализ информации о результатах мониторинга побочных проявлений после иммунизации вакцинами, включенными в национальные календари вакцинации

в США, странах ЕС и Азиатско-Тихоокеанского региона. При сравнительной оценке организации мониторинга ПППИ было выявлено, что методы наблюдения в США, ЕС и Японии отличаются от методов в Индии, КНР, Южной Корее. Мониторинг информации в ЕС, Японии и США позволил опровергнуть возможную связь вакцинации против вируса папилломы человека с развитием аутоиммунных заболеваний. Мониторинг побочных проявлений после вакцинации ротавирусной вакциной I поколения в США, ЕС и Индии позволил установить связь с развитием инвагинации кишечника и ограничить использование этого препарата в пользу вакцины II поколения. При противогриппозной вакцинации в странах ЕС было выявлено поствакцинальное осложнение — нарколепсия. Для Российской Федерации данная информация является актуальной, так как проводится ежегодная массовая вакцинация против гриппа, в том числе вакцинами иностранного производства.

При анализе осложнений менингококковой вакцинации показано, что развитие синдрома Гийена–Барре является дискуссионным вопросом. Поэтому специалистам в области здравоохранения следует обращать внимание на проявления полинейропатии при вакцинации против менингококковой инфекции, включенной в календарь профилактических прививок по эпидемическим показаниям Российской Федерации.

Была установлена связь вакцинации против вирусного японского энцефалита с развитием фебрильных судорог, тромбоцитопенической пурпуры, энцефалита и менингита.

Основные проблемы безопасности вакцин, включенных в национальные календари вакцинации стран ЕС, США и Азиатско-Тихоокеанского региона, касаются вакцин, которые относительно недавно появились на фармацевтическом рынке, и, следовательно, причинно-следственная связь между вакцинацией и осложнением подлежит дополнительному изучению.

Немаловажную роль играет также эпидемиология заболеваемости, по этой причине мониторинг осложнений вакцинации против вируса японского энцефалита в странах Азиатско-Тихоокеанского региона имеет приоритетное значение.

⁵ Японский энцефалит. Всемирная организация здравоохранения. <https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/japanese-encephalitis>

Изучение побочных проявлений после иммунизации той или иной вакциной подтверждает необходимость усовершенствования существующих систем мониторинга, в том числе с использованием международного опыта. Тщательный эпидемиологический надзор за безопасностью вакцин остается ключевым компонентом для всех программ иммунизации. Повышение информированности специалистов о последствиях вакцинации позволит регулировать процессы вакцинации в определенных популяционных группах, снизить частоту побочных проявлений после иммунизации и повысить уровень доверия населения к массовой вакцинации.

Благодарности. Работа выполнена в рамках государственного задания ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России № 056-00154-19-00 на проведение прикладных научных исследований (номер государственного учета НИР АААА-А18-118021590048-3).

Acknowledgements. The study reported in this publication was carried out as part of a publicly funded research project No. 056-00154-19-00 and was supported by the Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products (R&D public accounting No. АААА-А18-118021590048-3).

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

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

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Авдеева ЖИ, Алпатова НА, Бондарев ВП, Волкова РА, Лонская НИ, Лебединская ЕВ и др. Вакцины с адъювантами. Доклинические исследования. *БИОпрепараты. Профилактика, диагностика, лечение*. 2015;(1):15–20. [Avdeeva ZI, Alpatova NA, Bondarev VP, Volkova RA, Lonskaya NI, Lebedinskaya EV, et al. Vaccines with adjuvants. Preclinical studies. *BIOPreparaty. Profilaktika, diagnostika, lechenie* = *BIOPreparations. Prevention, Diagnosis, Treatment*. 2015;(1):15–20 (In Russ.)] <https://doi.org/10.30895/2221-996X-2015-1-15-20>
2. Астахова АВ, Лепяхин ВК. *Лекарства. Неблагоприятные побочные реакции и контроль безопасности*. М.: Эксмо; 2008. [Astakhova AV, Lepakhin VK. *Adverse drug reactions and safety controls*. Moscow: Eksmo; 2008 (In Russ.)]
3. Медуницин НВ. *Вакцинология*. М.: Триада-Х; 2004. [Medunitsin NV. *Vaccinology*. Moscow: Triada-X; 2004 (In Russ.)]
4. Снегирева ИИ, Затолочина КЭ, Дармостукова МА, Аляутдин РН, Романов БК. Современные подходы к взаимозаменяемости вакцин. *Ведомости Научного центра экспертизы средств медицинского применения*. 2016;(4):3–8. [Snegireva II, Zatolochina KE, Darmostukova MA, Alyautdin RN, Romanov BK. Modern approaches to vaccines interchangeability. *Vedomosti Nauchnogo tsentra ekspertizy sredstv meditsinskogo primeneniya* = *The Bulletin of the Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products*. 2016;(4):3–8 (In Russ.)]
5. Rosenthal S, Chen R. The reporting sensitivities of two passive surveillance systems for vaccine adverse events. *Am J Public Health*. 1995;85(12):1706–9.
6. Stetler HC, Mullen JR, Brennan JP, Livengood JR, Orenstein WA, Hinman AR. Monitoring system for adverse events following immunization. *Vaccine*. 1987;5(3):169–74. [https://doi.org/10.1016/0264-410X\(87\)90094-6](https://doi.org/10.1016/0264-410X(87)90094-6)
7. Zhou W, Pool V, Iskander JK, English-Bullard R, Ball R, Wise RP, et al. Surveillance for safety after immunisation: Vaccine Adverse Event Reporting System (VAERS) — United States, 1991–2001. *MMWR Surveill Summ*. 2003;52(1):1–24.
8. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Postmarketing monitoring of intussusception after RotaTeq vaccination — United States, February 1, 2006 — February 15, 2007. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2007;56(10):218–22.
9. Haber P, Patel M, Izurieta HS, Baggs J, Gargiullo P, Weintraub E, et al. Postlicensure monitoring of intussusception after RotaTeq vaccination in the United States, February 1, 2006, to September 25, 2007. *Pediatrics*. 2008;121(6):1206–12. <https://doi.org/10.1542/peds.2007-3793>
10. Kassim P, Eslick GD. Risk of intussusception following rotavirus vaccination: An evidence based meta-analysis of cohort and case-control studies. *Vaccine*. 2017;35(33):4276–86. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2017.05.064>
11. Murphy TV, Gargiullo PM, Massoudi MS, Nelson DB, Jumaan AO, Okoro CA, et al. Intussusception among infants given an oral rotavirus vaccine. *N Engl J Med*. 2001;344(8):564–72. <https://doi.org/10.1056/NEJM20010223440804>
12. Murphy TV, Smith PJ, Gargiullo PM, Schwartz B. The first rotavirus vaccine and intussusception: epidemiological studies and policy decisions. *J Infect Dis*. 2003;187(8):1309–13. <https://doi.org/10.1086/374420>
13. Koch J, Wiese-Posselt M, Remschmidt C, Wichmann O, Bertelsmann H, Garbe E, et al. Background paper to the recommendation for routine rotavirus vaccination of infants in Germany. *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz*. 2013;56(7):957–84. <https://doi.org/10.1007/s00103-013-1777-3>
14. Kalaiselvan V, Thota P, Kumar V, Rathore MS, Thota A, Singh GN. Risk of intussusception with rotavirus vaccine. *Indian J Pediatr*. 2017;84(2):97–100. <https://doi.org/10.1007/s12098-016-2230-z>
15. Winstone AM, Stellitano L, Verity C, Andrews N, Miller E, Stowe J, Shneerson J. Clinical features of narcolepsy in children vaccinated with AS03 adjuvanted pandemic A/H1N1 2009 influenza vaccine in England. *Dev Med Child Neurol*. 2014;56(11):1117–23. <https://doi.org/10.1111/dmcn.12522>

16. Wijnans L, Lecomte C, de Vries C, Weibel D, Sammon C, Hviid A, et al. The incidence of narcolepsy in Europe: before, during, and after the influenza A (H1N1)pdm09 pandemic and vaccination campaigns. *Vaccine*. 2013;31(8):1246–54. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2012.12.015>
17. Johansen K, Brasseur D, MacDonald N, Nohynek H, Vandeputte J, Wood D, et al. Where are we in our understanding of the association between narcolepsy and one of the 2009 adjuvanted influenza A (H1N1) vaccines? *Biologicals*. 2016;44(4):276–80. <https://doi.org/10.1016/j.biologicals.2016.04.007>
18. Ito H, Noda K, Hirai K, Ukichi T, Furuya K, Kurosaka D. A case of systemic lupus erythematosus (SLE) following Human papillomavirus (HPV) vaccination. *Nihon Rinsho Meneki Gakkai Kaishi*. 2016;39(2):145–9. <https://doi.org/10.2177/jsci.39.145>
19. Inokuma Y, Sato Y, Masuda S. Adverse event reporting patterns of marketing authorization holders, healthcare professionals and patients in Japan: lessons learnt from the human papilloma virus vaccine. *Pharm Med*. 2018;32(2):123–129. <https://doi.org/10.1007/s40290-018-0230-1>
20. Grimaldi-Bensouda L, Rossignol M, Koné-Paut I, Krivitzky A, Lebrun-Frenay C, Clet J, et al. Risk of autoimmune diseases and human papilloma virus (HPV) vaccines: Six years of case-referent surveillance. *J Autoimmun*. 2017;79:84–90. <https://doi.org/10.1016/j.jaut.2017.01.005>
21. Souayah N, Michas-Martin PA, Nasar A, Krivitskaya N, Yacoub HA, Khan H, Qureshi AI. Guillain-Barré syndrome after Gardasil vaccination: data from Vaccine Adverse Event Reporting System 2006–2009. *Vaccine*. 2011;29(5):886–9. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2010.09.020>
22. Grimaldi-Bensouda L, Guillemot D, Godeau B, Bénichou J, Lebrun-Frenay C, Papeix C, et al. Autoimmune disorders and quadrivalent human papillomavirus vaccination of young female subjects. *J Intern Med*. 2014;275(4):398–408. <https://doi.org/10.1111/joim.12155>
23. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Update: Guillain-Barré syndrome among recipients of Menactra meningococcal conjugate vaccine — United States, June 2005 — September 2006. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2006;55(43):1177.
24. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Update: Guillain-Barré syndrome among recipients of Menactra meningococcal conjugate vaccine — United States, October 2005 — February 2006. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2006;55(13):364–6.
25. Velentgas P, Amato AA, Bohn RL, Chan KA, Cochran T, Funch DP, et al. Risk of Guillain-Barré syndrome after meningococcal conjugate vaccination. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2012;21(12):1350–8. <https://doi.org/10.1002/pds.3321>
26. Yuan X. China's vaccine production scare. *Lancet*. 2018;392(10145):371. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)31725-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)31725-2)
27. Qian Zhecheng. China panics over substandard vaccine scandal. *Sixth Tone*. 2018.
28. Ye Y, Wang CS, Ma YT, Lu MX, Zhang XX, Zhang YY, Guo WS. Surveillance of adverse events following immunization in Henan Province, China between 2010–2011. *CJCP*. 2013;15(6):466–71.
29. Wu W, Wang H, Li K, Pekka Nuorti J, Liu D, Xu D, et al. Recipient vaccine-associated paralytic poliomyelitis in China, 2010–2015. *Vaccine*. 2018;36(9):1209–13. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2018.01.019>
30. Wu W, Liu D, Li K, Nuorti JP, Nohynek HM, Xu D, et al. Post-marketing safety surveillance for inactivated and live-attenuated Japanese encephalitis vaccines in China, 2008–2013. *Vaccine*. 2017;35(29):3666–71. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2017.05.021>
31. Heffelfinger JD, Li X, Batmunkh N, Grabovac V, Diorditsa S, Liyanage JB, et al. Japanese encephalitis: surveillance and immunization in Asia and the Western Pacific, 2016. *Weekly Epidemiological Record*. 2017;92(23):323–31.
32. Boo Young Kim, Dong Hyun Kim, Hun Jae Lee, Soo Kyung Jung, Xiao Shan Li, Un Yeong Go, et al. Investigation on the frequency and severity of common adverse reactions of Japanese encephalitis vaccines. *Korean J Pediatr Infect Dis*. 2009;16(2):183–90. <https://doi.org/10.14776/kjpid.2009.16.2.183>
33. Muta H, Nagai T, Ito Y, Ihara T, Nakayama T. Effect of age on the incidence of aseptic meningitis following immunization with monovalent mumps vaccine. *Vaccine*. 2015;33(45):6049–53. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2015.09.068>

ОБ АВТОРАХ

Дармостукова Мария Андреевна, старший аналитик отдела экспертизы побочного действия МИБП Управления экспертизы безопасности лекарственных средств ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России. **ORCID:** <http://orcid.org/0000-0001-9662-3701>

Снегирева Ирина Илларионовна, канд. мед. наук, начальник отдела экспертизы побочного действия МИБП Управления экспертизы безопасности лекарственных средств ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России. **ORCID:** <http://orcid.org/0000-0002-7844-7043>

Вельц Наталья Юрьевна, канд. биол. наук, доцент, старший аналитик отдела методологии экспертного анализа Управления экспертизы безопасности лекарственных средств ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России. **ORCID:** <http://orcid.org/0000-0002-9514-6322>

Казakov Александр Сергеевич, канд. мед. наук, ведущий аналитик отдела методологии экспертного анализа Управления экспертизы безопасности лекарственных средств ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России, ассистент кафедры общей и клинической фармакологии РУДН. **ORCID:** <http://orcid.org/0000-0003-2665-796X>

Алытдин Ренад Николаевич, д-р мед. наук, профессор, начальник Управления экспертизы безопасности лекарственных средств ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России. **ORCID:** <http://orcid.org/0000-0002-4647-977X>

Статья поступила 22.01.2019
После доработки 18.02.2019
Принята к печати 22.02.2019

AUTHORS

Mariya A. Darmostukova, Senior Analyst of the Department for Evaluation of MIBPs Side Effects of the Division for Evaluation of Medicinal Products' Safety of the Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products. **ORCID:** <http://orcid.org/0000-0001-9662-3701>

Irina I. Snegireva, Cand. Sci. (Med.), Head of the Department for Evaluation of MIBPs Side Effects of the Division for Evaluation of Medicinal Products' Safety of the Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products. **ORCID:** <http://orcid.org/0000-0002-7844-7043>

Nataliya Y. Velts, Cand. Sci. (Biol.), Assistant Professor, Senior Analyst of the Department of Expert Analysis Methodology of the Division for Evaluation of Medicinal Products' Safety of the Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products. **ORCID:** <http://orcid.org/0000-0002-9514-6322>

Alexander S. Kazakov, Cand. Sci. (Med.), Leading Analyst of the Department of Expert Analysis Methodology of the Division for Evaluation of Medicinal Products' Safety of the Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products, Assoc. prof. of the Department of General and Clinical Pharmacology of the Peoples' Friendship University of Russia. **ORCID:** <http://orcid.org/0000-0003-2665-796X>

Renad N. Alyautdin, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Division for Evaluation of Medicinal Products' Safety of the Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products. **ORCID:** <http://orcid.org/0000-0002-4647-977X>

Article was received 22 January 2019
Revised 18 February 2019
Accepted for publication 22 February 2019

О зарегистрированных в постмаркетинговый период нежелательных реакциях лекарственных средств

*Е. В. Шубникова, М. А. Дармостукова, Т. М. Букатина, Д. А. Каперко, Н. Ю. Вельц,
А. С. Казаков, И. И. Снегирева, Е. О. Журавлева, Г. В. Кутехова

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

Резюме. Эффективность, безопасность и особенности биотрансформации любого препарата в полном объеме выявляются только при его широком применении, поэтому неотъемлемым компонентом фармаконадзора являются постмаркетинговые исследования фармакологических свойств лекарственных средств. Цель работы: изучение характера и частоты нежелательных реакций, зарегистрированных при применении лекарственных средств в постмаркетинговом периоде, а также обзор мер, принятых зарубежными регуляторными органами для обеспечения безопасности применения данных лекарственных средств. Приведены результаты мониторинга информации о безопасности лекарственных средств в постмаркетинговом периоде, используемых в клинической практике в течение различных временных интервалов: от нескольких лет (ателизумаб, даклизумаб) до нескольких десятиков лет (вальпроат, ретиноиды). В обзор были включены данные научных публикаций и решения регуляторных органов, опубликованные только в 2018 г. Рассмотрены рекомендации из зарубежных источников по рациональному использованию лекарственных средств, повышению соотношения «польза/риск» развития нежелательных реакций при применении лекарственных препаратов из разных терапевтических групп и/или необходимости внесения изменений в инструкции по их медицинскому применению в связи с изменением оценки профиля безопасности. Данные рекомендации будут полезны специалистам в области здравоохранения, уполномоченным по фармаконадзору в фармацевтических компаниях, а также ревматологам, онкологам, неврологам, психиатрам и врачам других специальностей, которые в своей практике используют атезолизумаб, тоцилизумаб, даклизумаб, помалидомид, вальпроат натрия и вальпроевую кислоту, ретиноиды, кларитромицин, ко-тримоксазол, цефалексин, гидроксикарбамид, ритонавир.

Ключевые слова: нежелательные реакции; постмаркетинговые исследования; профиль безопасности; лекарственные средства; инструкции по медицинскому применению; фармаконадзор

Для цитирования: Шубникова ЕВ, Дармостукова МА, Букатина ТМ, Каперко ДА, Вельц НЮ, Казаков АС, Снегирева ИИ, Журавлева ЕО, Кутехова ГВ. О зарегистрированных в постмаркетинговый период нежелательных реакциях лекарственных средств. *Безопасность и риск фармакотерапии*. 2019;7(1):15–22. <https://doi.org/10.30895/2312-7821-2019-7-1-15-22>

***Контактное лицо:** Шубникова Елена Владимировна; shubnikovaev@expmed.ru

The Adverse Drug Reactions Registered During the Postmarketing Period

*E. V. Shubnikova, M. A. Darmostukova, T. M. Bukatina, D. A. Kaperko, N. Yu. Velts,
A. S. Kazakov, I. I. Snegireva, E. O. Zhuravleva, G. V. Kutekhova

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

Abstract. Efficacy, safety and biotransformation features of any drug are fully revealed during widely using. Therefore, postmarketing studies of the pharmacological properties of drugs are an integral component of pharmacovigilance. The aim of this study was to evaluate the nature and frequency of drugs adverse reactions that have been reported in the post-marketing period, as well as a review of measures taken by foreign regulatory authorities to ensure the safety of use of these drugs. The results of monitoring the drug safety in the post-marketing period used in clinical practice during various time intervals are presented: from several years (atelizumab, daclizumab) to several decades (valproate, retinoids). The review included data from decisions of regulatory authorities, published in 2018. Recommendations from foreign sources on the rational use of drugs, ways to increase the benefit/risk ratio of adverse reactions when using drugs from

different therapeutic groups and/or the need for changes in the instructions on their medical use due to changes in the safety profile are considered. These recommendations will be helpful to healthcare professionals, as well as persons authorized for pharmacovigilance by pharmaceutical companies. Particularly, this information may be of interest to rheumatologists, oncologists, neurologists, psychiatrists, as well as other physicians who use atezolizumab, tocilizumab, daclizumab, pomalidomide, valproate sodium and valproic acid, retinoids, clarithromycin, co-trimoxazol, cefalexine, hydroxycarbamide, ritonavir.

Keywords: adverse reactions; postmarketing research; safety profile; drugs; instructions for medical use; pharmacovigilance

For citation: Shubnikova EV, Darmostukova MA, Bukatina TM, Kaperko DA, Velts NYu, Kazakov AS, Snegireva II, Zhuravleva EO, Kutekhova GV. The adverse drug reactions registered during the postmarketing period. *Bezopasnost' i risk farmakoterapii = Safety and risk of pharmacotherapy*. 2019;7(1):15–22. <https://doi.org/10.30895/2312-7821-2019-7-1-15-22>

*Corresponding author: Elena V. Shubnikova; shubnikovaev@expmed.ru

Постмаркетинговые исследования фармакологических свойств лекарственных средств (ЛС), включая нежелательные реакции, являются важным компонентом в программах фармаконадзора. Актуальность таких наблюдений в отношении новых ЛС очевидна, редкие побочные эффекты статистически не могут быть выявлены в период II–III фаз клинических исследований. Расширение показаний для применения уже известных препаратов является источником возможных осложнений фармакотерапии для ЛС, используемых в клинической практике в течение многих лет.

Целью работы явилось изучение характера и частоты нежелательных реакций, зарегистрированных при применении ЛС в постмаркетинговом периоде, а также обзор мер, принятых зарубежными регуляторными органами для обеспечения безопасности применения данных ЛС.

Приведены результаты мониторинга информации о безопасности ЛС в постмаркетинговом периоде, используемых в клинической практике в течение различных временных интервалов: от нескольких лет (например, ателизумаб, даклизумаб) до нескольких десятков лет (например, вальпроат, ретиноиды). В обзор были включены данные научных публикаций и решения регуляторных органов, опубликованные только в 2018 г.

ИННОВАЦИОННЫЕ ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ПРЕПАРАТЫ

В настоящее время происходят революционные изменения в области разработки противоопухолевых ЛС и иммунодепрессантов. Если раньше в этой области доминировали средства цитостатического действия, которые нарушали процессы деления клеток за счет взаимодействия с ДНК или органеллами, способными к делению, то в настоящее

время разработаны препараты, воздействующие на прецизионные механизмы взаимодействия иммунокомпетентных клеток.

Вместе с тем создание ЛС с принципиально новыми механизмами действия требует пристального внимания к безопасности этих препаратов, так как они могут быть источником потенциальной опасности развития новых нежелательных реакций.

Препарат атезолизумаб является гуманизированным моноклональным антителом из класса иммуноглобулинов G1, способных связываться с лигандом рецептора программируемой клеточной смерти 1 (PD-L1), который экспрессируется опухолевыми и инфильтрирующими опухоль иммунными клетками. Препарат предотвращает взаимодействие PD-L1 с белком программируемой клеточной смерти 1 (PD-1) и рецептором B7.1 на поверхности Т-лимфоцитов. Блокада рецептора PD-L1 способствует ингибированию противоопухолевого иммунного ответа в микроокружении опухоли. Связывание PD-L1 с рецепторами PD-1 и B7.1, обнаруженными на Т-клетках и антигенпредставляющих клетках, подавляет активность цитотоксических Т-клеток, пролиферацию Т-клеток и продукцию цитокинов. Высвобождение ингибирования PD-L1/PD-1-опосредованного иммунного ответа включает активацию противоопухолевого иммунного ответа. Атезолизумаб применяется для лечения местнораспространенного или метастатического уротелиального рака и местнораспространенного или метастатического немелкоклеточного рака легкого у взрослых.

J. Zilliox и соавт. (2018) описали случай перфорации подвздошной кишки при использовании этого препарата для лечения рака мочевого пузыря [1]. В феврале 2018 г. Министерство здравоохранения Канады (Health Canada) сообщило о нескольких случаях тя-

желого миокардита у пациентов, принимавших атезолизумаб. Специалистам здравоохранения рекомендовано контролировать у пациентов, принимающих атезолизумаб, появление симптомов миокардита. Следует отказаться от терапии атезолизумабом у пациентов с миокардитом. Пациенту необходимо сообщать врачу о таких симптомах, как боль в грудной клетке, тахикардия, одышка, отеки ног и повышенная утомляемость¹.

Недавно созданный иммуносупрессор даклизумаб — гуманизированное моноклональное антитело, действующее как антагонист рецепторов интерлейкина-2 (ИЛ-2) путем связывания с альфа-цепочкой рецептора ИЛ-2 на поверхности активированных Т-лимфоцитов, — был одобрен в 2016 г. Управлением по контролю за качеством продуктов питания и лекарственных средств (Food and Drug Administration, FDA) для лечения рецидивирующих форм рассеянного склероза.

В марте 2018 г. специалисты Комитета по оценке рисков в сфере фармаконадзора (Pharmacovigilance Risk Assessment Committee, PRAC) Европейского агентства по лекарственным средствам (European Medicines Agency, EMA) приступили к срочному пересмотру данных о безопасности даклизумаба. Решение было принято после анализа 12 сообщений о развитии у пациентов, принимавших даклизумаб, тяжелых воспалительных заболеваний головного мозга, включая энцефалит и менингоэнцефалит² [2]. Ранее даклизумаб был под наблюдением экспертов в связи с сообщениями о развитии тяжелых повреждений печени.

Рекомендовано немедленно приостановить распространение и отозвать с рынка даклизумаб. Специалистам здравоохранения следует связаться с пациентами, принимающими даклизумаб, отменить препарат и предложить альтернативное лечение³.

Препарат той же группы, тоцилизумаб — рекомбинантное гуманизированное монокло-

нальное антитело, избирательно связывается и подавляет рецепторы ИЛ-6 из подкласса иммуноглобулинов IgG₁. ИЛ-6 — цитокин, продуцируется различными типами клеток, стимулирует секрецию иммуноглобулинов, активацию Т-клеток, выработку белков острой фазы в печени и гемопоэз. ИЛ-6 участвует в патогенезе воспалительных заболеваний, остеопороза и новообразований. Тоцилизумаб применяется для лечения ревматоидного артрита и активного полиартрикулярного ювенильного идиопатического артрита.

В марте 2018 г. FDA на основании результатов пострегистрационных исследований приняло решение о дополнении инструкции по медицинскому применению ЛС, содержащих тоцилизумаб, информацией о риске развития панкреатита⁴.

Новый иммуномодулятор с прямой антимиеломной тумороцидной активностью помалидомид угнетает стромальные клетки, поддерживающие рост опухолевых клеток миеломы. Препарат также тормозит ангиогенез, блокируя миграцию и адгезию клеток эндотелия. Применяется в комбинации с дексаметазоном для лечения взрослых пациентов с рецидивирующей и рефрактерной множественной миеломой.

В марте 2018 г. FDA на основании результатов пострегистрационных исследований [3] приняло решение о дополнении инструкции по медицинскому применению ЛС, содержащих помалидомид, информацией о риске развития DRESS синдрома, синдрома Стивенса–Джонсона и синдрома Лайелла, а также интерстициального поражения легких⁵.

Синдром Стивенса–Джонсона и токсический эпидермальный некролиз (синдром Лайелла) — тяжелые системные аллергические реакции замедленного типа, варианты единого патологического процесса, протекающего с эрозивным поражением слизистых оболочек и распространенными кожными

¹ Tecentriq (atezolizumab) — Risk of Myocarditis. Health Canada; 2018. <http://www.healthycanadians.gc.ca/recall-alert-rappel-avis/hc-sc/2018/65990a-eng.php>

² EMA review of Zinbryta confirms medicine's risks outweigh its benefits (EMA/286850/2018). EMA; 2018. <https://www.ema.europa.eu/medicines/human/referrals/zinbryta>

³ Там же.

⁴ Actemra (BLA-125276) (Tocilizumab). Safety-related Labeling Changes Approved by FDA Center for Drug Evaluation and Research (CDER). FDA; 2018.

⁵ Pomalyst (NDA-204026) (Pomalidomide). Safety-related Labeling Changes Approved by FDA Center for Drug Evaluation and Research. 03/20/2018 (SUPPL-17). FDA; 2018. <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/safetylabelingchanges/index.cfm?event=searchdetail.page&DrugNameID=367>

повреждениями. Оба варианта потенциально опасны для жизни пациента.

DRESS синдром — это реакция гиперчувствительности на ЛС, сопровождающаяся лихорадкой, кожной сыпью, лимфаденопатией, эозинофилией, поражением внутренних органов (гепатит, интерстициальная нефропатия и интерстициальное заболевание легких), которая развивается в течение 2–6 недель после начала применения препарата [3].

ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ПРЕПАРАТЫ, ИСПОЛЬЗУЕМЫЕ В КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ БОЛЕЕ 5 ЛЕТ

Постмаркетинговые наблюдения выявляют нежелательные реакции не только инновационных препаратов, но и препаратов, которые находятся на рынке длительное время. Применение современных методов детекции и валидации сигналов позволяет обнаружить нежелательные реакции, встречающиеся достаточно редко, но относящиеся к серьезным нежелательным реакциям: смерть; состояние, угрожающее жизни; состояние, требующее госпитализации; утрата трудоспособности; досрочное прерывание беременности.

Антиконвульсант вальпроат натрия применяется в клинической практике с 60-х годов двадцатого века. Препарат повышает уровень гамма-аминомасляной кислоты (ГАМК) в центральной нервной системе, подавляя ГАМК-трансферазу и уменьшая ее обратный захват в тканях головного мозга. В результате этого снижается возбудимость и судорожная готовность моторных зон головного мозга. Вальпроат натрия способствует улучшению психического состояния и настроения больных. Применяется для лечения эпилепсии, биполярных расстройств и профилактики мигрени.

В феврале 2018 г. специалисты PRAC/EMA на основании анализа безопасности применения вальпроата у беременных женщин опубликовали новые рекомендации в связи с высоким риском негативного влияния препарата на развитие плода⁶. Исследования, проведенные во Франции, показали, что у детей, матери которых принимали вальпроат во время беременности, наблюдаются

серьезные нарушения развития и поведения (в 30–40 % случаев), а также врожденные мальформации (в 10 % случаев) [4].

Рекомендовано не использовать вальпроат для лечения мигрени и биполярных расстройств у женщин репродуктивного возраста и беременных. Не следует назначать препарат женщинам репродуктивного возраста с эпилепсией. Если вальпроат применяется, то необходимо регулярно проводить тесты на беременность. На упаковке препаратов, содержащих вальпроат, требуется поместить визуальное предупреждение о рисках во время беременности⁷ [4].

Несмотря на многочисленные клинические исследования эффективности ЛС на основе ретиноидов и широкое применение в дерматологии, их безопасность до сих пор является предметом обсуждения. Ретиноиды — структурные аналоги витамина А (ретинола) — влияют на развитие и деление эпителиальных клеток, стимулируют создание новых кровеносных сосудов и выработку коллагена. Применяются для лечения акне, псориаза, онкологических заболеваний.

Обзор данных о безопасности ретиноидов был начат специалистами PRAC/EMA в 2016 г. в связи с повышенным риском нейropsychических заболеваний. В феврале 2018 г. были введены новые рекомендации по их применению. Анализ данных показал, что применение пероральных ретиноидов во время беременности может оказать отрицательное воздействие на развитие плода. Поэтому беременным женщинам следует воздержаться от приема ретиноидов. Кроме того, женщины репродуктивного возраста не должны использовать ретиноиды (ацитретин, третиноин, изотретиноин) при несоблюдении мер по предупреждению беременности. Следует проводить тесты на беременность до, во время и после лечения ретиноидами.

PRAC/EMA рекомендует внести в инструкции предупреждение о риске развития нейropsychических расстройств (депрессия, тревога, изменение настроения) при приеме ретиноидов как в пероральной лекарственной форме, так и в виде кремов, гелей для кожи⁸.

⁶ New measures to avoid valproate exposure in pregnancy endorsed (EMA/375438/2018). EMA; 2018. https://www.ema.europa.eu/documents/referral/valproate-article-31-referral-new-measures-avoid-valproate-exposure-pregnancy-endorsed_en-0.pdf

⁷ Там же.

⁸ Updated measures for pregnancy prevention during retinoid use (EMA/261767/2018). EMA; 2018. https://www.ema.europa.eu/documents/referral/retinoid-article-31-referral-updated-measures-pregnancy-prevention-during-retinoid-use_en.pdf

Антибактериальные препараты в своем большинстве являются для человека малотоксичными веществами. В процессе клинических исследований, проводимых для регистрации препарата, можно выявить наиболее частые проблемы с переносимостью, а более редкие и тяжелые нежелательные реакции выявляются лишь через несколько месяцев и даже лет после внедрения препарата в медицинскую практику.

Например, результаты десятилетнего наблюдения за пациентами с ишемической болезнью сердца в рамках крупномасштабного клинического испытания CLARICOR показали повышенный риск смерти у данных пациентов при применении кларитромицина в течение двух недель [5].

Кларитромицин — макролидный антибактериальный препарат, подавляет синтез белка в микробной клетке, связываясь с 50S субъединицей рибосомы. Имеет широкий спектр антимикробной активности, включая грамположительные, грамотрицательные и анаэробные микроорганизмы. Применяется для лечения инфекционных заболеваний, вызванных чувствительными к кларитромицину возбудителями.

В феврале 2018 г. FDA опубликовало предупреждение о повышенном риске развития нарушений работы сердца и летального исхода при применении кларитромицина у пациентов с заболеваниями сердечно-сосудистой системы. Специалистам здравоохранения рекомендовано оценивать индивидуальное соотношение польза/риск до назначения кларитромицина, особенно у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями в анамнезе, в том числе при применении короткого курса терапии, а также рассматривать возможность применения других антибактериальных средств⁹.

Ко-тримоксазол [сульфаметоксазол + триметоприм] — комбинированный антимикробный препарат широкого спектра действия из группы сульфаниламидов. Применяется в клинической медицине с 1969 г. Сульфаметоксазол — структурный аналог парааминобензойной кислоты (ПАБК), нарушает образование дигидрофолиевой кислоты,

блокирует включение ПАБК в ее молекулу. Триметоприм усиливает действие сульфаметоксазола, препятствуя образованию активной формы фолиевой кислоты, ответственной за белковый обмен и деление микробной клетки. Ко-тримоксазол блокирует две последовательные стадии синтеза пуринов и, как следствие, нуклеиновых кислот из них, в результате чего подавляются рост и размножение микроорганизмов. Применяется для лечения инфекций, вызванных чувствительными микроорганизмами.

В феврале 2018 г. FDA на основании результатов пострегистрационных исследований приняло решение о дополнении инструкций по медицинскому применению ЛС, содержащих ко-тримоксазол, информацией о риске развития метаболического ацидоза¹⁰.

Цефалексин — цефалоспориновый антибиотик первого поколения. Действует бактерицидно, нарушая синтез клеточной стенки микроорганизмов. Препарат активен в отношении грамположительных микроорганизмов: *Staphylococcus* spp., *Streptococcus pneumoniae*, *Corynebacterium diphtheriae*; грамотрицательных микроорганизмов: *Neisseria meningitidis*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Shigella* spp., *Salmonella* spp., *Escherichia coli*. Применяется при инфекционно-воспалительных заболеваниях, вызванных чувствительными к препарату микроорганизмами.

В марте 2018 г. PRAC/EMA на основании результатов пострегистрационных исследований сообщил о риске развития острого генерализованного экзематозного пустулеза при применении ЛС, содержащих цефалексин. Острый генерализованный экзематозный пустулез (acute generalised exanthematous pustulosis, AGEP) обычно проявляется острой лихорадкой (выше 38 °C) и кожными высыпаниями в виде мелких пустул на фоне эритемы. Характерны нейтрофилез, умеренная эозинофилия. Появляется, как правило, в течение нескольких часов после применения причинно-значимых лекарств.

Регуляторный орган PRAC/EMA рекомендует дополнить инструкции по медицинскому применению ЛС, содержащих цефалексин, информацией о риске развития острого

⁹ FDA Drug Safety Communication: FDA review finds additional data supports the potential for increased long-term risks with antibiotic clarithromycin (Biaxin) in patients with heart disease. FDA; 2018.

¹⁰ Bactrim (NDA-018374) (Sulfamethoxazole; Trimethoprim). Safety-related Labeling Changes Approved by FDA Center for Drug Evaluation and Research. 02/09/2018 (SUPPL-26). FDA; 2018. <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/safetylabelingchanges/index.cfm?event=searchdetail.page&DrugNameID=883>

генерализованного экзематозного пустулеза. В случае появления у пациента кожных реакций специалистам здравоохранения следует отменить препарат и назначить альтернативное лечение¹¹.

Цитостатики, которые используют в клинической медицине более 50 лет, по-прежнему являются объектом изучения их нежелательных свойств.

Было показано, что противоопухолевый препарат гидроксикарбамид способен вызывать лекарственную волчанку. Лекарственная волчанка — обратимый волчаночно-подобный синдром, связанный с приемом ЛС. Клинические проявления сходны с системной красной волчанкой и включают лихорадку, артралгии, миалгии, эритему, плеврит, гепатомегалию, гломерулонефрит. Постановка диагноза системной красной волчанки основывается на характерных лабораторных данных (определении в крови антинуклеарного фактора, антинуклеарных антител, клеток красной волчанки — *Lupus erythematosus cells*, LE-клеток) и выявлении связи симптоматики с приемом некоторых ЛС. Обычно проявления лекарственной волчанки исчезают после отмены причинно-значимого препарата.

Гидроксикарбамид является производным мочевины, S-фазоспецифичное средство, селективно ингибирует рибонуклеотидредуктазу — ключевой фермент, участвующий в биосинтезе ДНК. Препарат нарушает синтез ДНК, не оказывая влияния на синтез белка и РНК, что приводит к цитотоксическому эффекту. Снижает содержание трифосфатов в опухолевых клетках, задерживает их рост в состоянии интерфазы. Применяется для лечения остеомиелофиброза, хронического миелолейкоза, эритремии, меланомы, эссенциальной тромбоцитопении, рака шейки матки, злокачественных опухолей головы и шеи.

В феврале 2018 г. PRAC/EMA на основании результатов пострегистрационных исследований принял решение о дополнении инструкций по медицинскому применению ЛС, содержащих гидроксикарбамид, информацией о риске развития лекарственной волчанки¹².

Важным направлением деятельности регуляторных органов является контроль за действием комбинированных препаратов и монопрепаратов, используемых в комбинациях. Чаще всего осложнения при таком виде терапии возникают в случае ингибирования или индукции микросомальных ферментов печени, что проявляется изменением активности другого одновременно вводимого препарата. В последние годы активно исследуется влияние генетического полиморфизма на фармакокинетику комбинированных препаратов.

Например, ритонавир — антиретровирусный препарат, ингибирует протеазы вируса иммунодефицита человека (ВИЧ) типов ВИЧ-1 и ВИЧ-2, приводя к синтезу незрелых ВИЧ частиц, неспособных инициировать развитие инфекции.

В феврале 2018 г. PRAC/EMA на основании результатов пострегистрационных исследований принял решение о дополнении инструкций по медицинскому применению ЛС, содержащих ритонавир, информацией о возможном взаимодействии с левотироксином. Совместное применение ингибиторов протеазы и левотироксина может снизить эффективность левотироксина и привести к развитию гипотиреоза.

Левотироксин — синтетический левовращающий изомер тироксина. Применяется для лечения гипотиреоза, смешанного и токсического зоба, аутоиммунных тиреоидитов, эутиреоидной гиперплазии щитовидной железы, кретинизма.

Специалистам здравоохранения рекомендовано контролировать у пациентов, принимающих левотироксин, уровень тиреотропного гормона в течение первого месяца после начала лечения и при завершении терапии ритонавиром. Кроме того, пациенту следует сообщить врачу, если он принимает или недавно принимал левотироксин¹³.

Таким образом, новые нежелательные реакции при использовании как инновационных ЛС, так и применяемых в течение многих лет, могут регистрироваться в течение всего периода их оборота. Практика пока-

¹¹ PRAC recommendations on signals Adopted at the 5–8 March 2018 PRAC meeting (EMA/PRAC/136563/2018). EMA; 2018. https://www.ema.europa.eu/documents/prac-recommendation/prac-recommendations-signals-adopted-5-8-march-2018-prac-meeting_en.pdf

¹² PRAC recommendations on signals. Adopted at the 5–8 February 2018 PRAC meeting (EMA/PRAC/59224/2018 Rev). EMA; 2018. https://www.ema.europa.eu/documents/prac-recommendation/prac-recommendations-signals-adopted-5-8-february-2018-prac-meeting_en.pdf

¹³ Там же.

зывает, что постмаркетинговые исследования являются актуальными вне зависимости от времени и гражданского оборота ЛС. Этот факт повышает значимость спонтанного репортирования о нежелательных реакциях на фармакотерапию. Как следствие, регуляторным органам и выполняющим фармаконадзор подразделениям фармацевтических производителей следует контролировать информацию о нежелательном действии ЛС вне зависимости от времени их выхода на рынок.

Благодарности. Работа выполнена в рамках государственного задания ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России № 056-00154-19-00 на проведение прикладных научных исследований (номер государственного учета НИР АААА-А18-118021590048-3).

Acknowledgements. The study reported in this publication was carried out as part of a publicly funded research project No. 056-00154-19-00 and was supported by the Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products (R&D public accounting No. АААА-А18-118021590048-3).

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

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

ОБ АВТОРАХ

Шубникова Елена Владимировна, канд. мед. наук, старший аналитик отдела методологии экспертного анализа Управления экспертизы безопасности лекарственных средств ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России. **ORCID:** <http://orcid.org/0000-0002-2888-5993>

Дармостукова Мария Андреевна, старший аналитик отдела экспертизы побочного действия МИБП Управления экспертизы безопасности лекарственных средств ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России. **ORCID:** <http://orcid.org/0000-0001-9662-3701>

Букатина Татьяна Михайловна, канд. мед. наук, старший аналитик отдела методологии экспертного анализа Управления экспертизы безопасности лекарственных средств. **ORCID:** <http://orcid.org/0000-0002-7597-2926>

Каперко Дмитрий Алексеевич, старший аналитик отдела методологии экспертного анализа Управления экспертизы безопасности лекарственных средств ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России. **ORCID:** <http://orcid.org/0000-0003-4478-1219>

Вельц Наталья Юрьевна, канд. биол. наук, доцент, старший аналитик отдела методологии экспертного анализа Управления экспертизы безопасности лекарственных средств ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России. **ORCID:** <http://orcid.org/0000-0002-9514-6322>

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Zilliox J, DiLizia M, Schaheen B, Rustin R, Krupski TL. Ileal perforation in the setting of atezolizumab immunotherapy for advanced bladder cancer. *Can J Urol*. 2018;25(5):9525–6.
2. Devlin M, Swayne A, Newman M, O’Gorman C, Brown H, Ong B, et al. A case of immune-mediated encephalitis related to daclizumab therapy. *Mult Scler*. 2018;1352458518792403. <https://doi.org/10.1177/1352458518792403>
3. Gajic S, Callahan EC, Brown JK, Elicker B, Ley B, Blanc PD. Pulmonary toxicity associated with pomalidomide. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2018;22(11):1383–6. <https://doi.org/10.5588/ijtld.18.0244>
4. Cartocci V, Tonini C, Di Pippo T, Vuono F, Schiavi S, Marino M, et al. Prenatal exposure to valproate induces sex-, age-, and tissue-dependent alterations of cholesterol metabolism: Potential implications on autism. *J Cell Physiol*. 2019;234(4):4362–74. <https://doi.org/10.1002/jcp.27218>
5. Inghammar M, Nibell O, Pasternak B, Melbye M, Svanström H, Hviid A. Long-Term Risk of Cardiovascular Death With Use of Clarithromycin and Roxithromycin: A Nationwide Cohort Study. *Am J Epidemiol*. 2018;187(4):777–85. <https://doi.org/10.1093/aje/kwx359>

AUTHORS

Elena V. Shubnikova, Cand. Sci. (Med.), Senior Analyst of the Department of Expert Analysis Methodology of the Division for Evaluation of Medicinal Products’ Safety of the Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products. **ORCID:** <http://orcid.org/0000-0002-2888-5993>

Mariya A. Darmostukova, Senior Analyst of the Department for Evaluation of MIBPs Side Effects of the Division for Evaluation of Medicinal Products’ Safety of the Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products. **ORCID:** <http://orcid.org/0000-0001-9662-3701>

Tatyana M. Bukatina, Cand. Sci. (Med.), Senior Analyst of the Department of Expert Analysis Methodology of the Division for Evaluation of Medicinal Products’ Safety of the Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products. **ORCID:** <http://orcid.org/0000-0002-7597-2926>

Dmitry A. Kaperko, Senior Analyst of Department of Expert Analysis Methodology of the Division for Evaluation of Medicinal Products’ Safety of the Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products. **ORCID:** <http://orcid.org/0000-0003-4478-1219>

Nataliya Yu. Velts, Cand. Sci. (Biol.), Assistant Professor, Senior Analyst of the Department of Expert Analysis Methodology of the Division for Evaluation of Medicinal Products’ Safety of the Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products. **ORCID:** <http://orcid.org/0000-0002-9514-6322>

Казakov Александр Сергеевич, канд. мед. наук, ведущий аналитик отдела методологии экспертного анализа Управления экспертизы безопасности лекарственных средств ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России. ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-2665-796X>

Снегирева Ирина Илларионовна, канд. мед. наук, начальник отдела экспертизы побочного действия МИБП Управления экспертизы безопасности лекарственных средств ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-7844-7043>

Журавлева Евгения Олеговна, начальник отдела экспертного анализа безопасности лекарственных средств Управления экспертизы безопасности лекарственных средств ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-5165-3808>

Кутехова Галина Викторовна, аналитик 1 категории отдела экспертного анализа безопасности лекарственных средств Управления экспертизы безопасности лекарственных средств ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-0522-0307>

Статья поступила 01.11.2018
После доработки: 10.12.2018
Принята к печати 22.02.2019

Alexander S. Kazakov, Cand. Sci. (Med.), Leading Analyst of the Department of Expert Analysis Methodology of the Division for Evaluation of Medicinal Products' Safety of the Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products. ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-2665-796X>

Irina I. Snegireva, Cand. Sci. (Med.), Head of the Department for Evaluation of MIBPs Side Effects of the Division for Evaluation of Medicinal Products' Safety of the Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-7844-7043>

Eugeniya O. Zhuravleva, Head of the Department for Expert Analysis of Medicinal Products' Safety of the Division for Evaluation of Medicinal Products' Safety of the Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-5165-3808>

Galina V. Kutekhova, Analyst of the 1st category of the Department for Expert Analysis of Medicinal Products' Safety of the Division for Evaluation of Medicinal Products' Safety of the Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-0522-0307>

Article was received 1 November 2018
Revised: 10 December 2018
Accepted for publication 22 February 2019

Синдром недостаточности питания у пожилых пациентов как осложнение лекарственной терапии — взгляд клинического фармаколога

*А. П. Переверзев, О. Н. Ткачева, Ю. В. Котовская, О. Д. Остроумова

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования
«Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова»
Министерства здравоохранения Российской Федерации,
обособленное структурное подразделение «Российский геронтологический научно-клинический центр»,
ул. 1-я Леонова, д. 16, Москва, 129226, Российская Федерация

Резюме. Синдром недостаточности питания (мальнутриция) — состояние пациента, нередко встречающееся у пациентов пожилого и старческого возраста. Оно ассоциировано с высоким риском ухудшения состояния, удлинения периода госпитализации и риском летального исхода. Прием некоторых лекарственных средств может повышать риск развития мальнутриции, особенно у пациентов пожилого и старческого возраста. Цель данной работы — анализ и систематизация данных о причинах развития мальнутриции, в том числе фармакологических факторов риска у пациентов пожилого и старческого возраста, а также обобщение существующих способов коррекции данного состояния. Выявлено, что ключевой причиной развития лекарственно-индуцированной мальнутриции может стать прием пациентами лекарственных средств, которые снижают аппетит, вызывают тошноту и рвоту, изменяют вкусовые и обонятельные ощущения, обладают антихолинергической активностью. Применение фармакологических (дополнительное назначение лекарственных средств для симптоматической терапии, изменение дозы, депрескрайбинг лекарственных препаратов и т. д.) и нефармакологических (диетотерапия, добавление в пищу искусственных и идентичных натуральным ароматизаторов и т. д.) методов лечения может способствовать уменьшению рисков развития мальнутриции, а также улучшению состояния пациентов с уже развившимся данным патологическим состоянием.

Ключевые слова: лекарственные средства; пожилые; пациенты; безопасность; нежелательные реакции; мальнутриция; синдром недостаточности питания

Для цитирования: Переверзев АП, Ткачева ОН, Котовская ЮВ, Остроумова ОД. Синдром недостаточности питания у пожилых пациентов как осложнение лекарственной терапии — взгляд клинического фармаколога. *Безопасность и риск фармакотерапии*. 2019;7(1):23–30. <https://doi.org/10.30895/2312-7821-2019-7-1-23-30>

***Контактное лицо:** Переверзев Антон Павлович; acchirurg@mail.ru

Malnutrition in Elderly Patients as a Complication of a Drug Therapy: Clinical Pharmacologist's Point of View

*A. P. Pereverzev, O. N. Tkacheva, Y. V. Kotovskaya, O. D. Ostroumova

Pirogov Russian National Research Medical University
of the Ministry of Health of the Russian Federation,
Russian Clinical and Research Center of Gerontology,
16, 1-st Leonova St., Moscow 129226, Russian Federation

Abstract. Malnutrition is a patient's condition with high relevance and importance for elderly patients (most often seen in very old patients >80 years old), since it is associated with a high risk of progressive worsening of their state, prolongation of hospitalization and death. Exposure to some drugs may increase the risk of malnutrition, especially in elderly patients. The purpose of this work is to provide an overview of the causes of malnutrition, focusing on the pharmacological risk factors, as well as to highlight the existing methods of correction of this condition. The authors show that one of the key reasons for developing drug-induced malnutrition is the patients exposure to drugs, that reduce appetite, cause nausea and vomiting, change taste and olfactory sensations, and have anticholinergic effects. Use of pharmacological (additional prescription of drugs for symptomatic therapy, changing the dose, deprescribing drugs, etc.), and non-pharmacological (diet therapy, adding artificial and natural identical flavors, etc.) treatment methods may help to improve state of patients with already developed pathological condition.

Key words: drugs; elderly; patients; safety; adverse drug reactions; malnutrition

For citation: Pereverzev AP, Tkacheva ON, Kotovskaya YuV, Ostroumova OD. Malnutrition in elderly patients as a complication of a drug therapy: clinical pharmacologist's point of view. *Bezopasnost' i risk farmakoterapii* = *Safety and Risk of Pharmacotherapy*. 2019;7(1):23–30. <https://doi.org/10.30895/2312-7821-2019-7-1-23-30>

***Corresponding author:** Anton P. Pereverzev; acchirurg@mail.ru

Синдром недостаточности питания (мальнутриция) — состояние пациента, возникающее в результате недостаточного питания или нарушений всасывания/усвоения пищи, что приводит к изменению состава тела (уменьшение сухой/тощей массы) и массы клеток тела, снижению физической и умственной функции, а также к ухудшению прогноза исхода заболевания. Своевременная диагностика и коррекция данного состояния особенно актуальны для пациентов пожилого и старческого возраста, поскольку мальнутриция наиболее часто наблюдается у пациентов старше 80 лет и ассоциирована с высоким риском ухудшения состояния, удлинения госпитализации и летального исхода [1].

Цель работы — анализ и систематизация данных о причинах развития мальнутриции, в том числе фармакологических факторах риска у пациентов пожилого и старческого возраста, а также обобщение существующих способов коррекции данного состояния.

Поиск информации осуществлялся в открытых источниках научной литературы и медицинской документации; были проведены ее систематизация и анализ.

Объекты исследования: научные статьи, руководства и методические рекомендации по фармакотерапии пациентов пожилого и старческого возраста, материалы баз данных лекарственных средств (ЛС), инструкции по применению ЛС.

Для диагностики мальнутриции в настоящий момент применяются два способа, в основе которых лежат определение антропометрических показателей и индекса массы тела (табл. 1).

Выделяют три степени тяжести мальнутриции в зависимости от показателей массы тела:

- легкая (показатели массы тела в пределах 85–90 % от идеальной массы тела¹);
- средняя (показатели массы тела в пределах 75–85 % от идеальной массы тела);
- тяжелая (показатели массы тела в пределах <75 % от идеальной массы тела)².

Клиническое значение мальнутриции заключается в тесной связи между этим состоянием и негативными исходами у пациентов:

- увеличение риска развития инфекционных заболеваний;
- увеличение риска стрессовых язв;
- увеличение продолжительности пребывания в стационаре;
- удлинение периода выздоровления после острого заболевания;
- увеличение риска летального исхода [3].

С точки зрения клинической фармакологии важно то, что мальнутриция приводит к снижению количества белка в плазме крови, а значит, при приеме ЛС большее его количество будет находиться в свободной форме. В свою очередь, это может привести к увеличению эффективности ЛС³ и необходимости коррекции дозы или отмены/замены препарата.

Изменение фармакодинамики и фармакокинетики особенно актуально для ЛС, имеющих высокую степень связи с белками плазмы крови (варфарин, тестостерон, тиопентал натрия и др.). Также снижение количества

Таблица 1. Способы диагностики мальнутриции [2]

Table 1. Diagnostic criteria of malnutrition [2]

Способ 1	Способ 2
ИМТ <18,5 кг/м ²	Непреднамеренное снижение массы тела более чем на 10 % за любой период времени или на 5 % за три предшествующих месяца в сочетании с (один из двух вариантов): 1) ИМТ <20 кг/м ² у лиц младше 70 лет и ИМТ <22 кг/м ² у лиц старше 70 лет; 2) индекс сухой массы <15 кг/м ² у женщин и <17 кг/м ² у мужчин

Примечание: ИМТ — индекс массы тела.

¹ Идеальная масса тела — масса тела, которая статистически достоверно сочетается с наибольшей продолжительностью жизни; зависит от роста человека, его пола и особенностей телосложения; может быть рассчитана по методу Devine, Robinson и др. <https://www.mdcalc.com/ideal-body-weight-adjusted-body-weight>

² Ткачева ОН, Фролова ЕВ, Яхно НН, ред. Гериатрия: национальное руководство. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2018. (Серия «Национальные руководства»).

³ Эффективность в фармакологии — это величина эффекта ЛС. (Аляутдин Р. Н., ред. Фармакология: учебник. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2015.)

Таблица 2. Пример лекарственных средств, которые могут снижать аппетит [4]

Table 2. Example of drugs that may decrease appetite [4]

Фармакологическая группа	Лекарственное средство
Психостимуляторы	Метилфенидат, амфетамин и др.
Противоопухолевые препараты	Цисплатин, доксорубицин, фторурацил, 6-меркаптопурин
Противосудорожные препараты	Фенитоин (также может изменять вкусовые ощущения и вызывать диспепсию)
Антидепрессанты	Флуоксетин
Лекарственные средства для лечения сердечно-сосудистых заболеваний	Каптоприл, дигоксин, дилтиазем
Препараты пищевых волокон	Псиллиум, метилцеллюлоза и др.

белка в плазме крови может приводить к отекам и требовать дополнительного назначения диуретиков, что будет способствовать росту полипрагмазии и повышать риск развития нежелательных реакций (НР) вследствие межлекарственных взаимодействий.

Как правило, мальнотриция возникает у пациентов в результате голодания и при некоторых заболеваниях, приводящих к нарушению всасывания питательных веществ (мальабсорбция, панкреатит и т. д.). У пациентов пожилого и старческого возраста причинами мальнотриции могут стать проблемы с пережевыванием пищи, дисфагия, депрессия, социальная изоляция, бедность и процесс старения в целом [1]. Однако в некоторых случаях мальнотриция может являться осложнением фармакотерапии. Прием некоторых ЛС может снижать аппетит, вызывать дисфагию, тошноту, рвоту, вызывать нарушения вкусовых ощущений. Все эти факторы как в совокупности, так и по отдельности могут приводить к развитию мальнотриции⁴ [4].

ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СРЕДСТВА, СНИЖАЮЩИЕ АППЕТИТ, КАК ФАКТОР РИСКА ВОЗНИКНОВЕНИЯ МАЛЬНУТРИЦИИ

Чувство голода и насыщения регулируется гипоталамусом. Среди его подкорковых ядер локализуется пищевой центр, включающий в себя центр голода (вентролатеральное гипоталамическое ядро) и центр насыщения (вентромедиальное ядро). В центре голода преимущественно локализуются норадренергические синапсы, а в центре насыщения — серотонинергические синапсы. Действие фармакологических групп и отдельных ЛС

на концентрацию нейромедиаторов в данных синапсах влияет на аппетит, приводит к снижению потребления пищи, а, следовательно, в ряде случаев и к мальнотриции. Так, прием психостимуляторов, а также некоторых селективных ингибиторов обратного захвата серотонина, например, флуоксетина, снижает чувство голода и способствует уменьшению массы тела⁵ (табл. 2) [4].

ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СРЕДСТВА, ВЫЗЫВАЮЩИЕ ТОШНОТУ И РВОТУ, КАК ФАКТОР РИСКА ВОЗНИКНОВЕНИЯ МАЛЬНУТРИЦИИ

За рвотный акт отвечают два функционально различных центра, локализованных в продолговатом мозге: рвотный центр в дорсальной части латеральной ретикулярной формации и хеморецепторная триггерная зона в ромбовидной ямке в четвертом желудочке. Рвотный центр отвечает за координированную активность скелетных мышц и гладкомышечных органов во время рвоты. К нему поступает афферентация от желудочно-кишечного тракта и других частей тела, от верхних отделов ствола мозга и корковых центров, от вестибулярного аппарата, а также от хеморецепторной триггерной зоны.

Хеморецепторная триггерная зона (основной нейромедиатор — дофамин) не обеспечивает координированный рвотный акт, а лишь запускает его, посылая импульсы к рвотному центру продолговатого мозга. Раздражителями хеморецепторной триггерной зоны могут стать токсины, токсические метаболиты, а также некоторые ЛС. Так, препараты леводопы, превращаясь в дофамин в центральной нервной системе, стимулируют до-

⁴ Барановский АЮ, ред. Диетология. Руководство. СПб.: Питер; 2017.

⁵ grls.rosminzdrav.ru

Таблица 3. Пример лекарственных средств, которые могут вызывать тошноту и рвоту в терапевтических дозах [5]

Table 3. Example of drugs that may cause vomiting and nausea [5]

Фармакологическая группа	Лекарственное средство
Анальгетики и нестероидные противовоспалительные лекарственные средства	Ацетилсалициловая кислота Нестероидные противовоспалительные средства Опиаты
Средства, влияющие на сердечно-сосудистую систему	Дигоксин Антиаритмические средства Антигипертензивные средства: бета-блокаторы, блокаторы кальциевых каналов, диуретики
Агонисты дофаминовых рецепторов	Леводопа Бромокриптин
Антибактериальные лекарственные средства	Эритромицин Тетрациклин Сульфониламиды Противотуберкулезные средства Ацикловир
Противоопухолевые средства	Цисплатин Этопозид Метотриксат Цитарабин Фторурацил Тамоксифен
Препараты для терапии заболеваний центральной нервной системы	Противосудорожные средства Противопаркинсонические средства
Прочие лекарственные средства	Эстрогены (особенно в высоких дозах) Оральные контрацептивы Сульфасалазин Азатиоприн Пероральные сахароснижающие лекарственные средства

фаминергические синапсы и могут вызывать у пациента тошноту и рвоту. Другим ярким примером ЛС, способного вызывать тошноту и рвоту, является дигоксин. Данный препарат обладает узким терапевтическим окном, и тошнота, рвота и потеря аппетита являются частой реакцией на прием данного препарата даже в малых дозах, усиливаясь с повышением дозы⁶. Примеры фармакологических групп и отдельных ЛС, способных вызывать тошноту и рвоту даже в терапевтическом диапазоне доз, представлены в таблице 3.

ИЗМЕНЕНИЕ ВКУСОВЫХ И ОБОНЯТЕЛЬНЫХ ОЩУЩЕНИЙ ВСЛЕДСТВИЕ ФАРМАКОТЕРАПИИ КАК ФАКТОР РИСКА РАЗВИТИЯ МАЛЬНУТРИЦИИ

Другим потенциальным механизмом развития мальнотриции на фоне лекарственной

терапии является изменение вкусовых и обонятельных ощущений. Горький, металлический вкус во рту и полное отсутствие вкусовых ощущений, вызванные приемом ЛС, приводят к снижению удовольствия от приема пищи, а в тяжелых случаях — отвращению к продуктам питания и, как следствие, к уменьшению их потребления (табл. 4).

АНТИХОЛИНЕРГИЧЕСКИЕ ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СРЕДСТВА КАК ФАКТОР РИСКА РАЗВИТИЯ МАЛЬНУТРИЦИИ

Многие часто применяемые ЛС обладают антихолинергической активностью (блокада М-холинорецепторов), которая проявляется НР периферического и центрального генеза, в том числе способствующими развитию мальнотриции. Так, вследствие снижения экзокринной функции желез на фоне блока-

⁶ grls.rosminzdrav.ru

Таблица 4. Пример лекарственных средств, которые могут изменять вкусовые и обонятельные ощущения [6]
Table 4. Example of drugs that may cause change in taste and smell [6]

Фармакологическая группа	Лекарственное средство
Антибактериальные лекарственные средства	Ампициллин Макролиды Хинолоны и фторхинолоны Триметоприм Тетрациклин Метронидазол
Препараты для терапии заболеваний центральной нервной системы	Противопаркинсонические лекарственные средства Стимуляторы центральной нервной системы Препараты для терапии мигрени Миорелаксанты центрального действия
Средства, влияющие на сердечно-сосудистую систему	Статины Диуретики Антиаритмические средства
Средства для лечения эндокринных заболеваний	Большинство тиреотропных лекарственных средств
Психотропные лекарственные средства	Антидепрессанты Антипсихотические средства Анксиолитические средства Гипнотические средства Препараты для лечения маний
Прочие лекарственные средства	Антигистаминные средства

ды М-холинорецепторов у пациентов развиваются сухость слизистых, в том числе ротовой полости, жажда, затруднения жевания, глотания. Возможно также ослабление восприятия вкуса и текстуры пищи, возникновение повреждений слизистой, заболеваний периодонта, ускорение разрушения зубов, снижение аппетита. Очевидно, что совокупность этих осложнений может способствовать развитию мальнутриции, особенно у «хрупких» пациентов пожилого и старческого возраста.

Для профилактики и коррекции этих и других НР, вызванных антихолинергическим действием ЛС, рекомендуется проведение оптимизации фармакотерапии, включающей минимизацию антихолинергической нагрузки (anticholinergic burden)⁷. С этой целью рекомендуется применять шкалы антихолинергической нагрузки, наиболее популярной из которых является шкала когнитивной антихолинергической нагрузки (АСВ — Anticholinergic Cognitive Burden Scale) (табл. 5). Интерпретировать рейтинг ЛС, вошедших в шкалу антихолинергиче-

ской нагрузки АСВ, следует следующим образом:

Уровень 1: препараты имеют потенциальные антихолинергические свойства, о чем свидетельствуют экспериментальные исследования по оценке связывания ЛС с М-холинорецепторами;

Уровень 2: при применении ЛС, как правило, в высоких дозах, иногда отмечались антихолинергические НР (по данным клинических исследований);

Уровень 3: при применении ЛС в средних дозах наблюдались явные антихолинергические нежелательные побочные реакции вплоть до делирия (по данным клинических исследований).

Определение величины антихолинергической нагрузки особенно актуально для пациентов пожилого и старческого возраста, так как наличие полиморбидности, а также полипрагмазии будет способствовать повышению риска развития НР. Так, назначение одного ЛС с антихолинергическим потенциалом, соответствующим уровню 1, может быть клинически незначимо, но суммарные

⁷ Фармакотерапия у лиц пожилого и старческого возраста. Методические руководства. МР103. Министерство здравоохранения Российской Федерации; 2018. <http://democenter.nitrosbase.com/clinrecalg5/Files/recomend/%D0%9C%D0%A0103.PDF>
Сычев ДА, ред. Полипрагмазия в клинической практике: проблема и решения. Учебное пособие для врачей. СПб.: ЦОП «Профессия»; 2016.

Таблица 5. Шкала антихолинергической нагрузки ACB⁸

Table 5. Anticholinergic Cognitive Burden Scale (ACB)⁸

Уровень 1	Уровень 2	Уровень 3
Алпразолам	Амантадин	Амитриптилин
Арипипразол	Препараты белладонны	Атропин
Атенолол	Карбамазепин	Хлорфенирамин
Бупропион	Меперидин	Хлорпромазин
Каптоприл		Клемастин
Цетиризин		Кломипрамин
Хлорталидон		Клозапин
Циметидин		Дизопирамид
Кодеин		Доксиламин
Колхицин		Гидроксизин
Дезлоратадин		Гиосциамин
Диазепам		Метоклопрамид
Дигоксин		Оланзапин
Дипиридамол		Пароксетин
Фентанил		Перфеназин
Фуросемид		Кветиапин
Флувоксамин		Скополамин
Галоперидол		Тиоридазин
Гидралазин		
Гидрокортизон		
Изосорбид		
Левовитеризин		
Лоперамид		
Лоратадин		
Метопролол		
Морфин		
Нифедипин		
Преднизон		
Хинидин		
Ранитидин		
Рisperидон		
Теofilлин		
Триамтерен		
Венлафаксин		
Варфарин		

эффекты двух-трех препаратов могут привести к развитию осложнений, в том числе к мальнотриции.

КОРРЕКЦИЯ МАЛЬНУТРИЦИИ

Коррекция мальнотриции представляет собой комплексный процесс, требующий участия врачей различных специальностей: диетологов, клинических фармакологов, те-

рапевтов, гериатров и др. Можно выделить две основные группы мероприятий по коррекции мальнотриции: нефармакологические и фармакологические.

Нефармакологические методы включают в себя диетотерапию, добавление в пищу искусственных и идентичных натуральным ароматизаторов и т. д. К фармакологическим методам относятся дополнительное назна-

⁸ Там же.

Таблица 6. Потенциальные причины развития лекарственно-индуцированной мальнотриции у пациентов пожилого и старческого возраста и возможные методы их коррекции [7]

Table 6. Potential causes of drug induced malnutrition in elderly patients and methods of their correction [7]

Причины	Возможные пути решения
Прием лекарственных средств, снижающих аппетит	<ul style="list-style-type: none"> • Отмена/замена лекарственных средств, снижающих аппетит • Коррекция дозы, кратности введения и способа применения препарата • Назначение орексигенных лекарственных препаратов • Коррекция диеты • Депрескрайбинг • Назначение продуктов лечебного или дополнительного питания
Прием лекарственных средств, вызывающих тошноту и рвоту	<ul style="list-style-type: none"> • Отмена/замена лекарственных средств, вызывающих тошноту и рвоту • Коррекция дозы, кратности введения и способа применения препарата • Депрескрайбинг • Назначение противорвотных лекарственных средств
Прием лекарственных средств, вызывающих изменение вкусовых и обонятельных ощущений	<ul style="list-style-type: none"> • Отмена/замена лекарственных средств, вызывающих изменение вкусовых и обонятельных ощущений • Назначение витаминов А и В₃ • Добавление в пищу искусственных и идентичных натуральным ароматизаторов • Коррекция диеты • Назначение продуктов лечебного или дополнительного питания • Депрескрайбинг
Антихолинергические лекарственные средства	<ul style="list-style-type: none"> • Отмена антихолинергических лекарственных средств • Замена лекарственных средств с антихолинергической активностью на препараты из той же фармакологической группы, не обладающие антихолинергическим действием • Депрескрайбинг

чение ЛС для симптоматической терапии (противорвотные препараты, орексигенные средства и т. д.), коррекция дозы, кратности введения и способа применения препарата, замена (по возможности) или отмена ЛС, депрескрайбинг⁹ и т. д. (табл. 6).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, у пациентов пожилого и старческого возраста вследствие процессов старения, а также некоторых заболеваний, проявляющихся нарушением жевания, глотания, усвоения пищи, может возникать патологическое состояние мальнотриции.

Клиническое значение мальнотриции заключается в тесной связи с увеличением частоты инфекций, стрессовых язв, увели-

чением продолжительности пребывания в стационаре, увеличением риска летального исхода.

Одним из факторов риска развития мальнотриции является прием ЛС, снижающих аппетит, вызывающих тошноту и рвоту, изменение вкусовых и обонятельных ощущений, обладающих антихолинергическим действием.

Эффективными способами коррекции мальнотриции являются оптимизация фармакотерапии, включающая медикаментозные способы (дополнительное назначение ЛС для симптоматической терапии, изменение дозы, депрескрайбинг и т. д.), а также использование немедикаментозных методов лечения (диетотерапия, добавление в пищу

⁹ Депрескрайбинг — это часть надлежащей практики назначения ЛС (good prescribing), которая представляет собой ее обратную сторону — практику отмены или уменьшения дозы ЛС, которые недостаточно эффективны или применение которых у данного пациента более не представляется необходимым (не несет дополнительной пользы, но увеличивает фармакологическую нагрузку). Использование депрескрайбинга в гериатрической практике позволяет снизить риски развития ИР у пожилых пациентов, улучшить прогноз и исход заболевания, а также оптимизировать финансовые затраты на лечение.

искусственных и идентичных натуральным ароматизаторов т.д.). Рациональный подход к назначению фармакотерапии пожилым пациентам может способствовать уменьшению рисков развития мальнутриции, а также улучшению состояния пациентов с уже имеющимся данным патологическим состоянием.

Благодарности. Работа выполнена без спонсорской поддержки.

Acknowledgements. The study was performed without external funding.

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

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

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Cederholm T, Barazzoni R, Austin P, Ballmer P, Biolo G, Bischoff SC, et al. ESPEN guidelines on definitions and terminology of clinical nutrition. *Clin Nutr.* 2017;36(1):49–64. <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2016.09.004>

ОБ АВТОРАХ

Переверзев Антон Павлович, канд. мед. наук, научный сотрудник лаборатории гериатрии ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н. И. Пирогова Минздрава России ОСП РГНКЦ, член Российской ассоциации геронтологов и гериатров (РАГГ). **ORCID:** <https://orcid.org/0000-0001-7168-3636>

Ткачева Ольга Николаевна, д-р мед. наук, проф., директор ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н. И. Пирогова Минздрава России ОСП РГНКЦ, главный внештатный специалист-гериатр Минздрава России, президент РАГГ. **ORCID:** <https://orcid.org/0000-0002-4193-688X>

Котовская Юлия Викторовна, д-р мед. наук, проф., заместитель директора по научной работе ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н. И. Пирогова Минздрава России ОСП РГНКЦ, член РАГГ, член расширенного правления Европейского общества гериатрической медицины. **ORCID:** <https://orcid.org/0000-0002-1628-5093>

Остроумова Ольга Дмитриевна, д-р мед. наук, проф., заведующая лабораторией клинической фармакологии и фармакотерапии ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н. И. Пирогова Минздрава России ОСП РГНКЦ, член РАГГ. **ORCID:** <https://orcid.org/0000-0002-0795-8225>

Статья поступила 06.02.2019

После доработки 11.02.2019

Принята к печати 22.02.2019

2. Cederholm T, Bosaeus I, Barazzoni R, Bauer J, Van Gossom A, Klek S, et al. Diagnostic criteria for malnutrition — an ESPEN consensus statement. *Clin Nutr.* 2015;34(3):335–40. <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2015.03.001>
3. Agarwal E, Miller M, Yaxley A, Isenring E. Malnutrition in the elderly: a narrative review. *Maturitas.* 2013;76(4):296–302. <https://doi.org/10.1016/j.maturitas.2013.07.013>
4. Барановский АЮ. Взаимодействие лекарств и пищи. *Практическая диетология.* 2014;1(9). [Baranovskij AYU. The interaction of drugs and food. *Prakticheskaya dietologiya = Practical dietetics.* 2014;1(9) (In Russ.)]
5. Aung TY, Soo S. Drugs induced nausea and vomiting: an overview. *IOSR Journal of Pharmacy and Biological Sciences.* 2016;11(3):5–9.
6. Douglass R, Heckman G. Drug-related taste disturbance: a contributing factor in geriatric syndromes. *Can Fam Physician.* 2010;56(11):1142–7.
7. Volkert D, Beck AM, Cederholm T, Cruz-Jentoft A, Goisser S, Hooper L, et al. ESPEN guideline on clinical nutrition and hydration in geriatrics. *Clin Nutr.* 2018;38(1):10–47. <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2018.05.024>

AUTHORS

Anton P. Pereverzev, Cand. Sci. (Med.), Researcher of the Geriatrics Laboratory of the Pirogov Russian National Research Medical University, Russian Clinical and Research Center of Gerontology, Member of the Russian Association of Gerontologists and Geriatricians (RAGG). **ORCID:** <https://orcid.org/0000-0001-7168-3636>

Olga N. Tkacheva, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Pirogov Russian National Research Medical University, Russian Clinical and Research Center of Gerontology, Chief Specialist — Geriatrician of the Ministry of Health of Russia, President of RAGG. **ORCID:** <https://orcid.org/0000-0002-4193-688X>

Yulia V. Kotovskaya, Dr. Sci. (Med.), Professor, Deputy Director for Science of the Pirogov Russian National Research Medical University, Russian Clinical and Research Center of Gerontology, Member of RAGG, Full Board Member of the European Geriatric Medicine Society. **ORCID:** <https://orcid.org/0000-0002-1628-5093>

Olga D. Ostroumova, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Laboratory of Clinical Pharmacology and Pharmacotherapy of Pirogov Russian National Research Medical University, Russian Clinical and Research Center of Gerontology, Member of RAGG. **ORCID:** <https://orcid.org/0000-0002-0795-8225>

Article was received 6 February 2019

Revised 11 February 2019

Accepted for publication 22 February 2019

Мониторинг литературы для фармаконадзора

*А. Г. Худошин¹, С. Сюй¹, Б. К. Романов²

¹ Elsevier B.V., ул. Радарвег, д. 29, Амстердам, 1043 NX, Нидерланды

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

Резюме. Мониторинг литературы является необходимым и важным источником получения информации для фармаконадзора. Правила надлежащей практики фармаконадзора Евразийского экономического союза требуют использовать биомедицинские реферативные базы данных, содержащие максимальное количество источников по мониторируемому препарату, что обуславливает необходимость выбора такой базы данных. Целью работы является сравнение применимости баз данных медицинской литературы, рекомендованных для мониторинга информации в рамках фармаконадзора, с точки зрения покрытия и функциональных возможностей. В работе показаны обязательные требования к системам поиска данных и инструменты оценки их эффективности. Представлены результаты анализа покрытия и приведено сравнение результатов поиска в базах MEDLINE®, Embase® и eLibrary по 35 препаратам. Показано, что поиск в базе данных Embase® обеспечивает максимальное количество источников литературы. Также показана применимость специализированного конструктора поисковых запросов PV Wizard для разработки стратегий поиска для фармаконадзора, обеспечивающих его полноту и чувствительность.

Ключевые слова: фармаконадзор; мониторинг литературы; Embase; PV Wizard; MEDLINE, eLibrary, стратегия поиска; нежелательные реакции; побочные реакции; специальные ситуации

Для цитирования: Худошин АГ, Сюй С, Романов БК. Мониторинг литературы для фармаконадзора. *Безопасность и риск фармакотерапии*. 2019;7(1):31–43. <https://doi.org/10.30895/2312-7821-2019-7-1-31-43>

***Контактное лицо:** Худошин Андрей Григорьевич; a.khudoshin@elsevier.com

Literature Monitoring for Pharmacovigilance

*A. G. Khudoshin¹, X. Xu¹, B. K. Romanov²

¹ Elsevier B.V., 29 Radarweg, 1043 NX Amsterdam, The Netherlands

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

Abstract. Literature monitoring is a complicated aspect of pharmacovigilance. The guidelines on good practice of pharmacovigilance of the Eurasian Economic Union recommend the using of a biomedical reference database containing the maximum number of sources for the monitored drugs, which necessitates the selection of such a database. The aim of the paper is to compare the coverage and functionality of international databases of medical publications recommended for monitoring literature within pharmacovigilance in terms of coverage and functionality. The paper analyzes the coverage and presents the comparison of the results of the search in the databases Embase®, MEDLINE® and eLibrary for 35 drugs. It has been shown that the search in the Embase® database provides the maximum number of sources. In addition, the paper shows the applicability special PV Wizard functionality which facilitate the building of search strategies with high recall, sensitivity and compliance.

Key words: pharmacovigilance; literature monitoring; Embase; MEDLINE; eLibrary; PV Wizard; search strategies; adverse drug reaction; special situation

For citation: Khudoshin AG, Xu X, Romanov BK. Literature monitoring for pharmacovigilance. *Bezopasnost' i risk farmakoterapii = Safety and risk of pharmacotherapy*. 2019;7(1):31–43. <https://doi.org/10.30895/2312-7821-2019-7-1-31-43>

***Corresponding author:** Andrey G. Khudoshin; a.khudoshin@elsevier.com

Публикации в рецензируемых медицинских журналах являются вторым по значимости источником информации о нежелательных реакциях (НР) для Европейского агентства по лекарственным средствам (European Medicines Agency, ЕМА)¹.

Ж. Кlose и соавт. [5] отмечают необходимость сочетания систематического мониторинга литературы с методом спонтанных сообщений и анализом административных решений регуляторных органов для оценки безопасности лекарственных средств (ЛС).

При этом расхождение данных о распределении частоты встречаемости НР по терминам Медицинского словаря для регуляторной деятельности (Medical Dictionary for Regulatory Activities, MedDRA), полученных из литературы и из спонтанных сообщений, может достигать 45 % [5].

В работе Y. K. Loke и соавт. [6] проведен сравнительный анализ частоты встречаемости НР на амиодарон из трех источников, включая данные медицинских журналов, отчеты о клинических исследованиях и информацию в базе данных VigiBase Уппсальского центра ВОЗ по международному мониторингу лекарственных средств. Установлено, что распределение рангового порядка и относительных частот НР достоверно различаются между этими тремя источниками данных, поскольку каждый набор данных компилирует информацию по-разному.

Держатели регистрационных удостоверений (ДРУ) обязаны осуществлять систематический (не реже 1 раза в неделю) мониторинг, включающий глобальные справочные базы данных медицинской литературы.

Эти требования включены в международные и локальные нормативные документы, в частности, «Правила надлежащей практики фармаконадзора» ЕМА² и «Правила надлежащей практики фармаконадзора Евразийского экономического союза», утвержденные Советом Евразийской экономиче-

ской комиссии³, «Отраслевая инструкция: планирование фармаконадзора Е2 Е» Управления по контролю за качеством продуктов питания и лекарственных средств США⁴.

В правилах надлежащей практики фармаконадзора (Good pharmacovigilance practices, GVP) ЕМА⁵ и Евразийского экономического союза (ЕАЭС)⁶ указаны (в разделе 7.1.1.1.2) такие базы данных, как MEDLINE®, Embase®, Excerpta Medica, а также местные источники информации для стран, где обращается зарегистрированное ЛС.

Целью настоящей работы является сравнение применимости международных баз данных медицинской литературы, рекомендованных для мониторинга информации в рамках фармаконадзора, с точки зрения покрытия и функциональных возможностей.

ОБЯЗАТЕЛЬНЫЕ ЭЛЕМЕНТЫ СИСТЕМЫ МОНИТОРИНГА ЛИТЕРАТУРЫ

Система мониторинга медицинской литературы должна учитывать нормативные требования, а также включать в себя пять следующих элементов⁷.

1. Источники данных

Комплексный поиск данных должен обеспечивать получение сведений из разнообразных источников, таких как полные публикации и рефераты, материалы научных совещаний и конференций, результаты систематических обзоров и метаанализа, данные о продукции компаний-конкурентов, патенты, диссертации и тезисы, постеры, письма в редакции журналов, данные клинических исследований, регуляторные отчеты, спонтанные сообщения, неспециализированные издания, а также неопубликованные материалы (включая отчеты о клинических случаях, данные по безопасности и др.). В результате добавления этих сведений базы данных Embase®, MEDLINE®, Scopus ежегодно пополняются миллионами новых записей.

¹ Good pharmacovigilance practices. EMA. http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/document_listing/document_listing_000345.jsp

² Там же.

³ Решение Совета Евразийской экономической комиссии от 3 ноября 2016 г. № 87 «Об утверждении Правил надлежащей практики фармаконадзора Евразийского экономического союза».

⁴ Guidance for Industry: E2E Pharmacovigilance Planning. FDA, 2005. <https://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/ucm073107>

⁵ Там же.

⁶ Решение Совета Евразийской экономической комиссии от 3 ноября 2016 г. № 87 «Об утверждении Правил надлежащей практики фармаконадзора Евразийского экономического союза».

⁷ Best practices for building pharmacovigilance search strategies. Elsevier, 2018. https://www.elsevier.com/___data/assets/pdf_file/0008/759788/PLS-PV-AN-Best-practice-PV-search-strategy-WEB.pdf

2. Разработка оптимальной стратегии поиска в источниках данных

Разработка оптимальной стратегии поиска состоит в отборе источников информации и инструментов поисковых запросов для обеспечения оптимального баланса между всесторонним охватом данных и ограничением излишне объемных результатов поиска («баланс полноты и точности»).

Такая стратегия может свести к минимуму риск пропуска упоминаний о соответствующих НР и обеспечить приемлемую управляемость процесса.

3. Мониторинг журналов, издаваемых на государственных и национальных языках

В большинстве случаев поиск на государственных и национальных языках (например, в базе данных eLibrary) не является сложной проблемой и скорее служит гарантией охвата всех релевантных журналов и статей.

4. Комплаинс ДРУ и регуляторных органов

В 2015 году при ЕМА начала функционировать Служба мониторинга медицинской литературы (Medical Literature Monitoring, MLM)⁸. В своей работе MLM использует Embase®, Международные фармацевтические рефераты (International Pharmaceutical Abstracts, IPA) и базу данных AMED для выполнения надлежащего мониторинга данных по 400 ЛС. Также MLM использует базу данных EudraVigilance — систему управления сбором и оценкой информации о подозреваемых НР на разрабатываемые ЛС, которые находятся на этапе клинических исследований, или на ЛС, зарегистрированные в европейских странах.

Цель деятельности MLM заключается в облегчении нагрузки, возлагаемой на ДРУ. Она достигается благодаря повышению эффективности анализа отчетности о НР, улучшению качества данных за счет устранения дубликатов сообщений, поддержке действий национальных регуляторных органов и ДРУ по выявлению сигналов, а также путем создания прозрачной процедуры достижения соответствия нормативным требованиям. Служба MLM охватывает ограниченное количество активных веществ, поэтому ее деятельность не освобождает всех ДРУ от обязанности осуществлять мониторинг литературы.

5. Инспекции и аудиты

Мониторинг литературы является элементом критического процесса фармаконадзора, поэтому этот процесс включается в программу инспекций и аудитов даже при отсутствии конкретного предписания от регуляторных органов. ДРУ обязаны составлять записи в соответствии со стандартными операционными процедурами. Записи должны содержать сведения о стратегиях поиска, об использованных базах данных, о датах и результатах поиска, а также о внутренних аудитах системы менеджмента качества.

БАЛАНС ПОЛНОТЫ И ТОЧНОСТИ В РЕЗУЛЬТАТАХ ПОИСКА

Разработка стратегии мониторинга литературы невозможна без измерения эффективности этой стратегии⁹.

Для измерения характеристик качества стратегий поиска следует использовать два понятия: «полнота» и «точность» [8].

1. Полнота — это процент присутствующих в результатах поиска релевантных статей от их общего числа. Полнота, равная 100%, означает, что ни одна статья, содержащая сообщение о НР, не будет пропущена.

Для проверки показателя полноты стратегии поиска отраслевые специалисты в качестве стандарта применяют массивы данных «золотого стандарта» (GOLD dataset), которые включают все релевантные статьи, извлеченные из имеющихся у ДРУ баз данных по безопасности за определенный промежуток времени.

Если такая база содержит сведения, полученные в процессе скрининга литературы в период, например, за три года, то из нее выбираются данные, полученные в течение трех месяцев (причем разных месяцев для каждого года из трех), которые группируются в рамках одного массива GOLD dataset.

Массив GOLD dataset затем используется как стандарт при проверке результатов, полученных с помощью применяемой стратегии поиска. Если она позволяет извлечь все имеющиеся в массиве данные — значит полнота поиска составляет 100 %.

⁸ Monitoring of medical literature and entry of adverse reaction reports into EudraVigilance. EMA. http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general_content_000633.jsp

⁹ Best practices for building pharmacovigilance search strategies. Elsevier, 2018. https://www.elsevier.com/__data/assets/pdf_file/0008/759788/PLS-PV-AN-Best-practice-PV-search-strategy-WEB.pdf

2. Точность — это доля релевантных статей в общем объеме результатов поиска.

Использование стратегий с малой точностью ведет к извлечению большого количества нерелевантных статей, что снижает эффективность процесса их сортировки. Тем не менее в ряде случаев увеличение точности не может быть достигнуто без риска пропуска релевантной статьи. Итоговая цель при мониторинге литературы состоит в создании формулы поиска, обеспечивающей 100 % полноту при максимально высокой (насколько это возможно) степени точности.

Разработка успешной стратегии поиска требует использования обширных баз данных с подробной индексацией ЛС, хорошего понимания имеющихся в них областей метаданных (например, торговых наименований), а также глубоких знаний в области синтаксиса языка поисковых запросов. Информированность о характеристиках ЛС и его известных взаимодействиях способствует оптимизации стратегии поиска.

Результаты поиска в текстовом виде могут содержать несколько сотен строк. Как правило, ДРУ необходимо параллельно проводить мониторинг десятков (а иногда и сотен) наименований ЛС. Поэтому мониторинг литературы, обеспечивающий надежные и воспроизводимые результаты, требует существенных ресурсов.

СРАВНЕНИЕ ПОКРЫТИЯ БАЗ ДАННЫХ МЕДИЦИНСКОЙ ЛИТЕРАТУРЫ MEDLINE®, EMBASE® И ELIBRARY

Б. К. Романов и соавт. [9] указывают, что при подготовке Периодического отчета по безопасности (ПОБ) поиск в литературе публикаций, содержащих важную информацию о безопасности применения ЛС, должен включать сведения баз данных MEDLINE®, eLibrary и Embase® за отчетный период.

Эти базы данных содержат максимальное количество ссылок на статьи, имеющие отношение к мониторируемому лекарственному препарату^{10, 11}.

Рассмотрим покрытие баз данных биомедицинской литературы MEDLINE® и Embase®, упоминаемых в правилах надлежащей практики фармаконадзора, действующих в странах ЕС и ЕАЭС, и базы данных eLibrary, содержащей русскоязычные журналы, а также проведем сравнение количества ссылок на статьи, полученных при поиске по 35 ЛС.

Embase® содержит более 32 миллионов записей и покрывает больше источников по сравнению с MEDLINE®: более 8000 медицинских журналов¹² против более 5200 журналов в MEDLINE®¹³. Embase индексирует материалы и рефераты 7000 научных конференций¹⁴. Особенностью Embase® является использование при индексировании Emtree® — специализированного словаря-справочника по медико-биологическим наукам, обеспечивающего последовательные описания медицинской информации по различным типам литературы.

Сравнение Emtree® и специализированного словаря MeSH®, используемого при индексации в MEDLINE®, показывает, что первый содержит более чем в 2,5 раза больше предпочтительных терминов и более чем в три раза больше терминов ЛС¹⁵, что должно служить более полному извлечению релевантных записей для решения задач фармаконадзора при использовании Embase®. В отличие от словаря MeSH, который актуализируется один раз в год, словарь Emtree® актуализируется три раза в год путем ввода сведений о новых ЛС, заболеваниях и процедурах.

База данных eLibrary является мультидисциплинарной и содержит более 28 миллионов записей по 69 рубрикам. К сожалению, авторам не известны точные данные о количестве уникальных записей в рубрике 76.00.00 Медицина и здравоохранение, в которой содержится не менее 530 тысяч выпусков журналов, что не позволяет корректно сравнивать покрытие eLibrary и международных баз данных.

В отличие от биомедицинских баз Embase® и MEDLINE®, записи в eLibrary не индекси-

¹⁰ Good pharmacovigilance practices. ЕМА, 2018.

¹¹ Решение Совета Евразийской экономической комиссии от 3 ноября 2016 г. № 87 «Об утверждении Правил надлежащей практики фармаконадзора Евразийского экономического союза».

¹² Where can I find a complete list of the journals in Embase? Elsevier, 2018. https://service.elsevier.com/app/answers/detail/a_id/18877/c/10547/supporthub/embase/

¹³ Journals currently indexed in MEDLINE. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/nlmcatalog?term=currentllyindexed>

¹⁴ Which conferences are covered in Embase? Elsevier, 2018. https://service.elsevier.com/app/answers/detail/a_id/18932/c/10547/supporthub/embase/

¹⁵ A Comparison of Emtree® and MeSH®. Elsevier, 2015. http://supportcontent.elsevier.com/Support_Hub/Embase/Files_&_Attachments/4685-Embase_White_Paper_Comparison_of_Emtree_and_MeSH_July_2015.pdf

Рис. 1. PV Wizard — специальная поисковая форма, интегрированная в базу Embase®

Fig. 1. The PV Wizard is a dedicated search form integrated into Embase

руются с использованием специализированного словаря, что существенно осложняет мониторинг литературы в рамках фармаконадзора, поскольку требует учитывать в строке поиска МНН, генерические, торговые и другие названия ЛС. Например, поиск по торговому наименованию *Herceptin* и по его МНН *Trastuzumab* в eLibrary дает 7171 и 21382 записи соответственно. Достоинством eLibrary является возможность свободного доступа.

Для сравнения применимости MEDLINE®, Embase® и eLibrary для систематического обзора литературы в рамках фармаконадзора по критерию «максимальное количество ссылок на статьи, имеющие отношение к мониторируемому ЛС» в настоящей работе проанализированы результаты поиска по 35 ЛС (МНН или комбинация МНН) (табл. 1).

Поисковая строка, использованная для поиска в MEDLINE® и Embase®, сформирована автоматически с использованием встроенных функций баз на основании МНН, поисковая строка в eLibrary включала английское и русское написание МНН.

В среднем Embase® позволяет найти в 3,3 раза больше источников литературы, чем MEDLINE®. Таким образом, количество источников, полученных в Embase®, превос-

ходит количество источников, найденных в базах MEDLINE® или eLibrary для каждого из проанализированных ЛС. Это может быть связано с несколькими причинами: в Embase® индексируется больше журналов, чем в MEDLINE®; в Embase® больше записей, чем в eLibrary; в Embase® индексируются конференции; в Embase® используется более полное таксономическое дерево Emtree®.

Таким образом, для 35 исследованных ЛС можно рекомендовать использовать базу данных Embase® как инструмент мониторинга литературы.

PV WIZARD: ФОРМИРОВАНИЕ ПОИСКОВЫХ ЗАПРОСОВ НА ОСНОВЕ ПЕРЕДОВЫХ ПРАКТИК ОТРАСЛИ

Объединение и индексация всех данных медицинских журналов и научных конференций в рамках единой базы создает основу для мониторинга литературы. Но для успешного осуществления фармаконадзора необходима эффективная поисковая стратегия, обеспечивающая обнаружение всех релевантных статей.

Поисковая форма PV Wizard (рис. 1) — это интуитивный конструктор запросов, интегрированный в базу Embase® с целью облегчения разработки стратегий поиска при осуществлении фармакологического надзора¹⁶.

¹⁶ Best practices for building pharmacovigilance search strategies. Elsevier, 2018. https://www.elsevier.com/_data/assets/pdf_file/0008/759788/PLS-PV-AN-Best-practice-PV-search-strategy-WEB.pdf

Таблица 1. Сравнение результатов поиска в Embase®, MEDLINE® и eLibrary по 35 лекарственным средствам
Table 1. Comparison of search results in Embase®, MEDLINE®, and eLibrary of 35 drugs

МНН	Строка поиска			Результаты поиска		
	MEDLINE	Embase	eLibrary	MEDLINE	Embase	eLibrary
Нимесулид	nimesulide [Supplementary Concept] OR “nimesulide” [All Fields]	‘nimesulide’	nimesulide OR Нимесулид	1656	4634	4194
Ксилометазолин	xylometazoline [Supplementary Concept] OR “xylometazoline” [All Fields]	‘xylometazoline’	xylometazoline OR Ксилометазолин	289	1311	781
Иматиниб	“imatinib mesylate” [MeSH Terms] OR (“imatinib” [All Fields] AND “mesylate” [All Fields]) OR “imatinib mesylate” [All Fields] OR “imatinib” [All Fields]	imatinib’	imatinib OR Иматиниб	14 164	39 756	13 638
Аспарагиназа	asparaginase [MeSH Terms] OR “asparaginase” [All Fields]	‘asparaginase’	asparaginase OR Аспарагиназа	5457	15 423	3738
Октреотид	octreotide [MeSH Terms] OR “octreotide” [All Fields]	octreotide’	octreotide OR Октреотид	9921	22 778	7390
Флударабин	fludarabine [Supplementary Concept] OR “fludarabine” [All Fields]	‘fludarabine’	fludarabine OR Флударабин	5493	25 955	5649
Интерферон бета-1а	“interferon beta-1a” [MeSH Terms] OR (“interferon” [All Fields] AND “beta-1a” [All Fields]) OR “interferon beta-1a” [All Fields] OR (“interferon” [All Fields] AND “beta” [All Fields] AND “1a” [All Fields]) OR “interferon beta 1a” [All Fields]	‘beta1a interferon’	beta1a interferon OR Интерферон бета-1а	2201	7179	74
Темозоломид	temozolomide [Supplementary Concept] OR “temozolomide” [All Fields]	‘temozolomide’	temozolomide OR Темозоломид	6501	22 076	9583
Аминосалициловая кислота	aminosalicylic acid [MeSH Terms] OR (“aminosalicylic” [All Fields] AND “acid” [All Fields]) OR “aminosalicylic acid” [All Fields]	‘aminosalicylic acid’	aminosalicylic acid OR Аминосалициловая кислота	6346	15 318	3831
Теризидон	terizidone [Supplementary Concept] OR “terizidone” [All Fields]	‘terizidone’	terizidone OR Теризидон	50	420	137
Оксалиплатин	oxaliplatin [Supplementary Concept] OR “oxaliplatin” [All Fields]	oxaliplatin	oxaliplatin OR Оксалиплатин	10 005	34 945	16 187
Золедроновая кислота	zoledronic acid [Supplementary Concept] OR “zoledronic acid” [All Fields]	zoledronic acid’	zoledronic acid OR Золедроновая кислота	4300	14 952	5312

МНН	Строка поиска			Результаты поиска		
	MEDLINE	Embase	eLibrary	MEDLINE	Embase	eLibrary
Паклитаксел	paclitaxel [MeSH Terms] OR “paclitaxel” [All Fields]	‘paclitaxel’	paclitaxel OR Паклитаксел	33 613	98 393	52 753
Кетамин	ketamine [MeSH Terms] OR “ketamine” [All Fields]	‘ketamine’	ketamine OR Кетамин	18 108	38 878	22 537
Бикалутамид	bicalutamide [Supplementary Concept] OR “bicalutamide” [All Fields]	Bicalutamide	Bicalutamide OR Бикалутамид	1606	5799	1873
Изониазид + Этамбутол	(“isoniazid” [MeSH Terms] OR “isoniazid” [All Fields]) AND (“drug combinations” [MeSH Terms] OR (“drug” [All Fields] AND “combinations” [All Fields]) OR “drug combinations” [All Fields] OR (“drug” [All Fields] AND “combination” [All Fields]) OR “drug combination” [All Fields]) AND (“ethambutol” [MeSH Terms] OR “ethambutol” [All Fields])	‘isoniazid’/’drug combination’/ ‘ethambutol’ OR ‘ethambutol plusisoniazid’/exp	ethambutol isoniazid OR Изониазид Этамбутол	1362	4203	3019
Фентанил	fentanyl [MeSH Terms] OR “fentanyl” [All Fields]	fentanyl’	fentanyl OR Фентанил	23 137	63 058	14 073
Апротинин	aprotinin [MeSH Terms] OR “aprotinin” [All Fields]	‘aprotinin’	aprotinin OR Апротинин	8136	14 452	12 811
Бусерелин	buserelin [MeSH Terms] OR “buserelin” [All Fields]	buserelin’	buserelin OR Бусерелин	2409	5182	1858
Бикалутамид	bicalutamide [Supplementary Concept] OR “bicalutamide” [All Fields]	bicalutamide’	bicalutamide OR Бикалутамид	1606	5799	1873
Филграстим	filgrastim [MeSH Terms] OR “filgrastim” [All Fields]	filgrastim’	filgrastim OR Филграстим	2582	5399	3089
Азитромицин	azithromycin [MeSH Terms] OR “azithromycin” [All Fields]	azithromycin’	azithromycin OR Азитромицин	8097	31 960	10 158
Лефлуномид	leflunomide [Supplementary Concept] OR “leflunomide” [All Fields]	leflunomide’	leflunomide OR Лефлуномид	2243	10 824	3065
Ибупрофен	ibuprofen [MeSH Terms] OR “ibuprofen” [All Fields]	ibuprofen’	ibuprofen OR Ибупрофен	13 630	48 120	19 907
Адалимумаб	“adalimumab” [MeSH Terms] OR “adalimumab” [All Fields]	adalimumab’	adalimumab OR Адалимумаб	7008	28 549	6150
Инфликсимаб	“infliximab” [MeSH Terms] OR “infliximab” [All Fields]	‘infliximab’	infliximab OR Инфликсимаб	13 208	45 326	12 168

Продолжение таблицы 1

МНН	Строка поиска			Результаты поиска		
	MEDLINE	Embase	eLibrary	MEDLINE	Embase	eLibrary
Инсулин гларгин	“insulin glargine” [MeSH Terms] OR (“insulin” [All Fields] AND “glargine” [All Fields]) OR “insulin glargine” [All Fields]	‘insulin glargine’	insulin glargine OR Инсулин гларгин	2580	9454	2803
Ритуксимаб	“rituximab” [MeSH Terms] OR “rituximab” [All Fields]	‘rituximab’	rituximab OR Ритуксимаб	20 058	59 927	15 655
Бевацизумаб	“bevacizumab” [MeSH Terms] OR “bevacizumab” [All Fields]	‘bevacizumab’	bevacizumab OR Бевацизумаб	15 852	52 000	23 226
Сальметерол + Флютиказона пропионат	“fluticasone-salmeterol drug combination” [MeSH Terms] OR (“fluticasone-salmeterol” [All Fields] AND “drug” [All Fields] AND “combination” [All Fields]) OR “fluticasone-salmeterol drug combination” [All Fields] OR (“fluticasone” [All Fields] AND “salmeterol” [All Fields] AND “drug” [All Fields] AND “combination” [All Fields]) OR “fluticasone salmeterol drug combination” [All Fields]	fluticasone propionate plus salmeterol	fluticasone propionate plus salmeterol OR Сальметерол Флютиказон пропионат	925	3334	206
Трастузумаб	“trastuzumab” [MeSH Terms] OR “trastuzumab” [All Fields]	‘trastuzumab’	trastuzumab OR Трастузумаб	9836	35 714	21 998
Розувастатин	“rosuvastatin calcium” [MeSH Terms] OR (“rosuvastatin” [All Fields] AND “calcium” [All Fields]) OR “rosuvastatin calcium” [All Fields] OR “rosuvastatin” [All Fields]	‘rosuvastatin’	rosuvastatin OR Розувастатин	3397	13 526	8006
Экулизумаб	eculizumab [Supplementary Concept] OR “eculizumab” [All Fields]	‘eculizumab’	eculizumab OR Экулизумаб	1369	4205	859
Софосбувир	“sofosbuvir” [MeSH Terms] OR “sofosbuvir” [All Fields]	‘sofosbuvir’	sofosbuvir OR Софосбувир	2147	7377	1936
Этанерцепт	“etanercept” [MeSH Terms] OR “etanercept” [All Fields]	‘etanercept’	etanercept OR Этанерцепт	7789	28 716	7932

Создатели PV Wizard в сотрудничестве со специалистами фармацевтической отрасли опирались на передовой опыт квалифицированных пользователей баз данных.

Конструктор включает предварительно кодированные термины поиска, которые

описывают контент, имеющий отношение к фармаконадзору, например НР.

Использование PV Wizard позволяет упростить и ускорить процесс разработки эффективных стратегий. При этом осуществление мониторинга литературы становится доступ-

ным даже для начинающих специалистов в области фармаконадзора. PV Wizard будет полезен и для крупных компаний, сталкивающихся с необходимостью одновременного мониторинга большого числа ЛС, и для производителей воспроизведенных ЛС, на которых также возложена ответственность за информирование пациентов о потенциальных рисках.

Конструктор поисковых запросов PV Wizard позволяет использовать интуитивный поэтапный подход при вводе терминов поиска. Термины, которые описывают НР, подвергнуты предварительной кодировке, их можно либо выбрать из «выпадающего» меню, либо ввести вручную.

Применение Emtree® поддерживает процесс поиска оптимальных терминов и их синонимов. Кроме того, если ЛС включено в перечень Службы MLM, то поиск информации из этой базы данных можно осуществлять напрямую в поисковой папке на сайте Embase.com. Выбор логических операторов происходит автоматически, с применением корректного синтаксиса. На каждом этапе в процессе формирования запроса имеется возможность проверить текущую стратегию поиска и количество обнаруженных записей. После подтверждения поисковой стратегии по показателям полноты и точности для автоматизации поиска возможно подключение оповещений по электронной почте. История оповещений, результаты поиска и подробная информация о запросе сохраняются в задокументированном виде, что отвечает требованиям, предъявляемым при проведении аудитов.

На рисунке 2 приведен пример поискового запроса, сформированного с использованием конструктора PV Wizard. На рисунке 3 показан схематический подход к разработке стратегии поиска.

Практический пример: формирование поискового запроса для ЛС с МНН парацетамол с использованием PV Wizard

На первом этапе формирования поискового запроса для целей фармаконадзора поиск по ЛС ведется в сочетании с такими подзаголовками, как «нежелательная реакция», «токсичность препарата» или «взаимодействие препарата». Расширение поиска с использованием всех альтернативных вариантов наименований ЛС позволяет добиться лучшего охвата. Теоретически такой подход применяется для достижения 100% показателя, но при этом точность поиска будет очень низкой.



Рис. 2. Пример поискового запроса для парацетамола, сформированного с использованием PV Wizard

Fig. 2. Example of a search query for paracetamol built using PV Wizard

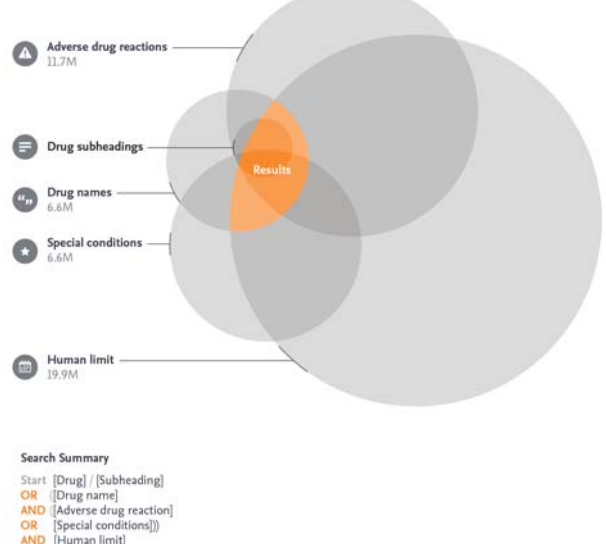


Рис. 3. Схематическое изображение стратегии поиска с использованием PV Wizard

Fig. 3. Schematic illustration of a search strategy using PV Wizard

PV Wizard - Alternative Drug Names

Quick PICO **PV Wizard** Advanced Drug Disease Device Article Authors

225 variants for Paracetamol

ALL ☒

4 acetamidophenol ☒

4 acetaminophenol ☒

4 acetylamino phenol ☒

4 hydroxyacetanilide ☒

4' hydroxyacetanilide ☒

a-mol ☒

abenol ☒

acamol ☒

acamoli forte suppositories for kids ☒

acenol ☒

acephen ☒

acet suppositories ☒

Drug name Alternative drug names Adverse drug reactions Special situations Human limit

Paracetamol:de OR + 225 variants

225 variants for Paracetamol from Emtree have been added to your search (see the panel on the left)

+ Add more alternative drug names Reset form

EMA's MLM searches >

Search in:

☐ :tn Tradename

☐ :tn,ti Tradename or title

☒ :tn,ti,ab Tradename, title or abstract

☐ :all All fields

Search details

Summary:

[drug]/[subheading] OR [drug]-induced:de,ab,ti OR [drug]:de OR [variants]:tn,ti,ab

Full search strategy

Рис. 4. Перечень альтернативных названий лекарственного препарата в PV Wizard

Fig. 4. The list of drug alternative names in PV Wizard

PV Wizard - Adverse Drug Reactions

Quick PICO **PV Wizard** Advanced Drug Disease Device Article Authors

Find best term

Emtree

chemicals and drugs

cardiovascular agent

vasoactive agent

antimigraine agent

paracetamol

analgesic, antiinflammatory, antirheumatic and an...

analgesic agent

antipyretic analgesic agent

paracetamol

organic compound

functional group

functional groups containing oxygen

hydroxyl group

phenol derivative

paracetamol

carboxyl group

amide

paracetamol

Drug name Alternative drug names Adverse drug reactions Special situations Human limit

'adverse drug reaction'/exp OR 'adverse drug reaction'/lnk OR adverse:de,ab,ti OR ((side OR undesirable OR unwanted) NEXT/2 (effect* OR reaction* OR event* OR outcome*)) :de,ab,ti OR 'side effect'/lnk OR 'side effect'/exp OR 'complication'/lnk OR 'complication'/exp OR 'complication':de,ab,ti OR 'worsening':de,ab,ti OR 'case report':de,ab,ti OR 'pharmacovigilance':de,ab,ti OR 'postmarketing surveillance'/exp OR 'drug interaction'/lnk OR 'drug interaction'/exp OR 'toxicity'/exp OR 'drug toxicity':lnk OR 'toxicity':de,ab,ti OR 'intox':de,ab,ti OR 'safety':de,ab,ti OR 'poison':de,ab,ti OR 'pharmacotox':de,ab,ti OR 'neurotox':de,ab,ti OR 'cardiotox':de,ab,ti OR 'nephrotox':de,ab,ti OR 'hepatotox':de,ab,ti OR 'immunotox':de,ab,ti OR 'immunocytotox':de,ab,ti OR 'cytotox':de,ab,ti OR 'carcinogen':de,ab,ti OR 'cancerogen':de,ab,ti OR 'mutagen':de,ab,ti OR 'terato':de,ab,ti OR 'fatal outcome'/exp OR 'death'/exp OR 'death':de,ab,ti OR 'suicide'/exp OR 'suicid':de,ab,ti OR 'mortal':de,ab,ti OR 'fatal':de,ab,ti OR 'risk'/exp OR 'nocebo':de,ab,ti OR 'lethal concentration'/exp OR 'iatrogenic disease'/exp OR 'fertility'/exp OR 'substance-related disorders'/exp OR 'chemically induced':de,ab,ti

Clear query Reset form

EMA's MLM searches >

Search in:

☐ :tn Tradename

☐ :tn,ti Tradename or title

☒ :tn,ti,ab Tradename, title or abstract

☐ :all All fields

Search details

Summary:

(([drug]/[subheading] OR [drug]-induced:de,ab,ti) OR (([drug]:de OR [variants]:tn,ti,ab) AND ([adverse drug reactions]))

Full search strategy

Рис. 5. Перечень предварительно кодированных поисковых терминов нежелательных реакций в PV Wizard

Fig. 5. The list of pre-coded search terms of adverse drug reactions in PV Wizard

PV Wizard - Special Situations Select Language ▼

Quick PICO **PV Wizard** Advanced Drug Disease Device Article Authors

Find best term Q ↓

- Entree
 - anatomical concepts
 - biological functions
 - biomedical disciplines, science and art
 - chemical, physical and mathematical phenomena
 - chemicals and drugs**
 - diseases
 - geographic names
 - groups by age and sex
 - health care concepts
 - named groups of persons
 - organisms
 - procedures, parameters and devices
 - society and environment
 - types of article or study

EMA's MLM searches >

Drug name Alternative drug names Adverse drug reactions **Special situations** Human limit

'pregnancy'/exp OR 'pregnant':de,ab,ti OR 'pregnanc':de,ab,ti OR 'pregnancy complication'/exp OR 'pregnancy disorder'/exp OR 'abortion'/exp OR 'abortion':de,ab,ti OR 'lactation'/exp OR 'breastfeeding':de,ab,ti OR 'breast milk':de,ab,ti OR 'reproduction'/de OR 'fetus'/de OR 'embryo'/de OR 'prenatal':de,ab,ti OR 'perinatal':de,ab,ti OR 'newborn':de,ab,ti OR 'parameters concerning the fetus, newborn and pregnancy'/exp OR 'aged'/exp OR 'elderly':de,ti,ab OR 'geriatric':ti,ab OR ((environmental OR occupational) NEXT/1 exposure*):de,ab,ti OR 'compassionate use':de,ab,ti OR (named NEXT/1 (use OR patient*)):ab,ti OR 'inappropriate prescri*':de,ab,ti OR 'drug metabolism'/exp OR 'organ dysfunction':de,ab,ti OR 'organ failure':de,ab,ti OR 'hypersensitivity':de,ab,ti OR allerg*:de,ab,ti OR 'counterfeit':de,ab,ti OR 'falsified drug':de,ab,ti OR ('unavailab*' NEAR/2 drug):de,ab,ti OR 'drug resistance'/exp OR 'drug resistance':de,ab,ti OR 'withdrawal syndrome'/de OR (drug* NEAR/3 (withdrawal OR toleran* OR interact* OR exposure* OR induc* OR resist* OR ineff* OR nonrespon* OR unrespon*)):de,ab,ti OR 'drug tolerance'/exp OR ((drug* OR treatment) NEXT/1 (failure* OR contraindication*)):de,ab,ti OR 'medication error'/exp OR (near NEXT/1 miss*):ab,ti OR ineff*:ti OR nonrespon*:ti OR unrespon*:ti OR (lack OR no OR non OR 'not') NEXT/2 (eff* OR respon*)):ab,ti OR 'device failure':de,ab,ti OR manufacturing near/3 (error OR fault OR mistake OR failure OR contamination OR impurity) OR 'patient compliance'/exp OR overdos*:de,ab,ti OR 'drug abuse'/exp OR abus*:de,ab,ti OR misus*:de,ab,ti OR 'off label':de,ab,ti OR unlicensed:de,ab,ti

Clear query Reset form

Search details

Summary:

(([drug]/[subheading] OR [drug]-induced:de,ab,ti) OR (([drug]:de OR [variants]:tn,ti,ab) AND ((adverse drug reactions) OR ([special situations]))))

Full search strategy

Рис. 6. Перечень предварительно кодированных поисковых терминов особых ситуаций в PV Wizard

Fig. 6. The list of pre-coded search terms of special situations in PV Wizard

Исходя из необходимости достижения баланса полноты и точности, в конструктор PV Wizard включены дополнительные индексрующие термины, которые сужают область поиска. Речь идет о поиске таких слов и/или словосочетаний, как «нежелательные эффекты» или «осложнения», а также информации об особых ситуациях («беременность», «ошибка применения») и дополнительных сведениях, например, возраст (взрослые/дети) или пол. Комбинация логических операторов и операторов определения релевантности дает пересечения, содержащие все возможные записи с важной информацией по безопасности применительно к данному ЛС.

С помощью PV Wizard можно быстро, за несколько минут, сформировать поисковый запрос для парацетамола¹⁷.

Шаг 1. Зайти на сайт Embase.com, открыть конструктор PV Wizard. Ввести название продукта (в данном случае — «парацетамол») в графу «Наименование лекарственного средства» (Drug name). Далее выбираются важные подзаголовки для поиска в сочетании с названием, они представляют собой термины из словаря-справочника Entree®, используе-

мые в качестве источников дополнительной информации о контексте (например: «нежелательная реакция», «взаимодействие препарата» или «токсичность препарата») (рис. 1).

Шаг 2. Нажать «Следующий шаг» (Next step) для просмотра предлагаемого перечня альтернативных названий данного ЛС. Этот перечень можно добавить в поисковый запрос как в полном объеме, так и частично (путем удаления отдельных позиций), а также с добавлением отсутствующих названий. Словарь-справочник Entree® предлагает список всех возможных синонимов, что облегчает редактирование в ручном режиме (рис. 4).

Шаг 3. Нажать «Следующий шаг» (Next step), чтобы открыть «окно» термина «Нежелательная реакция» (Adverse drug reaction). Здесь содержится подборка предварительно кодированных поисковых терминов, составленная совместно с отраслевыми экспертами. При необходимости в нее могут быть внесены изменения (рис. 5).

Шаг 4. Нажать «Следующий шаг» (Next step) для ввода из имеющегося перечня тех терминов, которые описывают особые ситуации (рис. 6).

¹⁷ Best practices for building pharmacovigilance search strategies. Elsevier; 2018. https://www.elsevier.com/__data/assets/pdf_file/0008/759788/PLS-PV-AN-Best-practice-PV-search-strategy-WEB.pdf

Шаг 5. Нажать «Следующий шаг» (Next step), чтобы перейти к не обязательной для заполнения графе, в которой можно указать термины поиска, описывающие дополнительные сведения. На этой же странице можно сузить область поиска, указав конкретные временные рамки.

Вышеуказанные пять шагов автоматически комбинируются с помощью логических операторов. В процессе формирования запроса на экран выводятся сведения о текущем поиске, а также подсчитываемое в режиме реального времени количество записей. Полные данные о результатах поиска служат в качестве отправной точки для дальнейшей работы. Как уже говорилось выше, важным моментом при формировании запроса является проверка терминов поиска по таким показателям, как полнота и точность.

Завершение формирования запроса подтверждается сообщением по электронной почте, после чего автоматически включается режим поиска. Все поступающие оповещения можно извлечь и сохранить (например, для последующей проверки). Словарь-справочник Emtree® обновляется три раза в год. Как следствие, стратегия поиска также нуждается в регулярном пересмотре для того, чтобы удостовериться, что она позволяет получать результаты, соответствующие предварительно определенным качественным характеристикам.

Опциональный инструмент «Поиск в ЕМА MLM» дает возможность пользователям искать информацию по 400 группам активных веществ, включенным в перечень MLM. 300 из них получены химическим путем, а остальные 100 имеют растительное происхождение.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Скрининг медицинской литературы является важной составной частью одного из критических процессов фармаконадзора.

Разработка стратегии поиска одновременно представляет собой очень значимую и непростую задачу. Для ее решения требуются знания, опыт и навыки, а также использование наиболее полных медико-биологических реферативных баз данных. Сравнение результатов поиска по 35 препаратам в Embase®, MEDLINE® и eLibrary показало преимущество Embase® с точки зрения количества релевантных записей. Согласно

правилам надлежащей практики фармаконадзора ЕАЭС и ЕС, база Embase® должна быть рекомендована для мониторинга литературы в рамках фармаконадзора. Добавление в базу Embase® конструктора запросов PV Wizard в качестве нового поискового инструмента значительно упростило и ускорило разработку эффективных стратегий поиска, обеспечивающих соответствие установленным нормативным требованиям.

Благодарности. Авторы выражают благодарность компании Elsevier B. V. за предоставление доступа к базе данных Embase®. Работа выполнена без финансовой поддержки.

Acknowledgements. The authors express their gratitude to Elsevier B. V. for providing access to Embase® database. Study reported in this publication was done without any financial support.

Конфликт интересов. Авторы статьи А. Г. Худошин и С. Сюй являются сотрудниками группы компаний RELX — разработчика Embase®.

Conflict of interest. The authors A. G. Khudoshin and X. Xu are employees of RELX group — Embase® developer.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Pontes H, Clément M, Rollason V. Safety signal detection: the relevance of literature review. *Drug Saf.* 2014;37(7):471–9. <https://doi.org/10.1007/s40264-014-0180-9>
2. Lazarou J, Pomeranz BH, Corey PN. Incidence of adverse drug reactions in hospitalized patients: a meta-analysis of prospective studies. *JAMA.* 1998;279(15):1200–5. <https://doi.org/10.1001/jama.279.15.1200>
3. Alsaleh FM, Alzaid SW, Abahussain EA, Bayoud T, Lemay J. Knowledge, attitude and practices of pharmacovigilance and adverse drug reaction reporting among pharmacists working in secondary and tertiary governmental hospitals in Kuwait. *Saudi Pharm J.* 2017;25(6):830–7. <https://doi.org/10.1016/j.jsps.2016.12.004>
4. Saha L. Role of Pharmacovigilance in Drug Development. *Enliven: Pharmacovigil Drug Saf.* 2014;1(1): e002.
5. Klose J, Fröhling S, Kroth E, Dobmeyer T, Noltling A. Safety information from spontaneous and literature adverse reaction reports: a comparison. *Ther Innov Regul Sci.* 2013;47(2):248–55. <https://doi.org/10.1177/0092861512463920>
6. Loke YK, Derry S, Aronson JK. A comparison of three different sources of data in assessing the frequencies of adverse reactions to amiodarone. *Br J Clin Pharmacol.* 2004;57(5):616–21. <https://doi.org/10.1111/j.0306-5251.2003.02055.x>
7. dos Anjos J. New challenges in pharmacovigilance: the EMA's Medical Literature Monitoring initiative. 2015. Available from: <https://www.elsevier.com>

- com/connect/new-challenges-in-pharmacovigilance-the-emas-medical-literature-monitoring-initiative
8. Sampson M, McGowan J, Cogo E, Grimshaw J, Moher D, Lefebvre C. An evidence-based practice guideline for the peer review of electronic search strategies. *J Clin Epidemiol.* 2009;62(9):944–52. <https://doi.org/10.1016/j.jclinepi.2008.10.012>
 9. Романов БК, Аляутдин РН, Глаголев СВ, Поливанов ВА, Крашенинников АЕ. Подготовка

периодического отчета по безопасности лекарственного препарата. *Безопасность и риск фармакотерапии.* 2018;6(1):6–10. [Romanov BK, Alyautdin RN, Glagolev SV, Polivanov VA, Krasheninnikov AE. Preparation of a periodic safety update report. *Bezopasnost' i risk farmakoterapii = Safety and Risk of Pharmacotherapy.* 2018;6(1):6–10 (In Russ.)]. <https://doi.org/10.30895/2312-7821-2018-6-1-6-10>

ОБ АВТОРАХ

Худошин Андрей Григорьевич, канд. хим. наук, директор направления химико-биологических решений Elsevier S&T в России, Иране и странах СНГ. **ORCID:** <http://orcid.org/0000-0002-4249-6249>

Сюй Суан, менеджер по маркетингу Embase и Quosa в Elsevier. **Scopus Author ID:** 8212006900

Романов Борис Константинович, д-р мед. наук, доцент, заместитель генерального директора по научной работе ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России. **ORCID:** <http://orcid.org/0000-0001-5429-9528>

Статья поступила 12.11.2018

После доработки 23.01.2019

Принята к печати 22.02.2019

AUTHORS

Andrey G. Khudoshin, Cand. Sci. (Chem.), Elsevier Life Science Solution Business development manager in Russia, Iran and CIS countries. **ORCID:** <http://orcid.org/0000-0002-4249-6249>

Xuanyan Xu, Embase & Quosa Marketing Manager Elsevier. **Scopus Author ID:** 8212006900

Boris K. Romanov, Dr. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Deputy General Director for Scientific Research of the Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products. **ORCID:** <http://orcid.org/0000-0001-5429-9528>

Article was received 12 November 2018

Revised 23 January 2019

Accepted for publication 22 February 2019

Образовательные потребности как отображение профессиональных интересов специалистов сферы обращения лекарственных средств

*Н. Г. Голоенко, Р. И. Ягудина, А. Ю. Куликов, В. Г. Серпик, М. В. Проценко,
П. А. Логвинюк

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

Резюме. Создание единого рынка лекарственных средств в рамках Евразийского экономического союза требует единых правил обращения лекарственных средств. Следовательно, специалисты в области обращения лекарственных средств должны знать и разбираться в новых законодательных требованиях. Для повышения ответственности организации за качество и безопасность лекарственных средств, а также, в случае необходимости, своевременного принятия мер, направленных на повышение безопасности лекарственных средств, держатели регистрационных удостоверений должны создать и обеспечить условия для эффективного функционирования системы фармаконадзора внутри организации. Цель работы заключалась в выявлении образовательных потребностей специалистов системы фармаконадзора путем проведения социологического исследования. В результате проведенного социологического исследования была выявлена недостаточная информированность специалистов фармаконадзора в отношении правил оформления и сроков подачи документов по фармаконадзору. Результаты исследования позволили сделать следующие выводы: уровень скрытой образовательной потребности анкетированных составил от 23 до 65 %, что свидетельствует о высокой потребности в обучении. Респонденты нуждались в дополнительном разъяснении некоторых тем по системе фармаконадзора; большая часть опрошенных (более 80 %) выразили желание пройти обучение по фармаконадзору.

Ключевые слова: фармаконадзор; лекарственный препарат; исследуемый лекарственный препарат; отчет по безопасности разрабатываемого (исследуемого) лекарственного препарата; периодический отчет по безопасности; сообщения о нежелательной реакции

Для цитирования: Голоенко НГ, Ягудина РИ, Куликов АЮ, Серпик ВГ, Проценко МВ, Логвинюк ПА. Образовательные потребности как отображение профессиональных интересов специалистов сферы обращения лекарственных средств. *Безопасность и риск фармакотерапии*. 2019;7(1):44–52. <https://doi.org/10.30895/2312-7821-2019-7-1-44-52>

*Контактное лицо: Голоенко Наталья Григорьевна; Goloenko@expmed.ru

Learning Needs as a Reflection of Professional Interests among Health Experts

*N. G. Goloenko, R. I. Yagudina, A. Yu. Kulikov, V. G. Serpik, M. V. Protsenko,
P. A. Logvinuk

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

Abstract. Eurasian Economic Union claims single rules for pharmaceutical circulation it will the ground for organizing the single pharmaceutical market. Because of such changes all the specialist from pharmaceutical market have to know all the new legislations. For the purpose of raise the organization responsibilities for quality and safety pharmaceuticals. Market autorotation holder have to create pharmacovigilance system. In connection with it the framework of the social survey was to find out the educational needs in pharmacovigilance among the health experts. The results of polling showed that experts had difficulties in preparing pharmacovigilance documents. Major of the pollees expressed a wish to complete educational training which will be dedicated to the system of pharmacovigilance. The social survey results shows: converts educational needs among the pollees from 23 to 65 %, it points that experts want to get more additional information and some practical cases for understanding some issues in pharmacovigilance system through workshops, educational programs.

Key words: pharmacovigilance; medicinal product; investigational medicinal product, development safety update report; periodic safety update report; adverse reaction report

For citation: Goloenko NG, Yagudina RI, Kulikov AY, Serpik VG, Protsenko MV, Logvinyuk PA. Learning needs as a reflection of professional interests among health experts. *Bezopasnost' i risk farmakoterapii = Safety and Risk of Pharmacotherapy*. 2019;7(1):44–52. <https://doi.org/10.30895/2312-7821-2019-7-1-44-52>

***Corresponding author:** Natalya G. Goloenko; Goloenko@expmed.ru

С целью создания единого рынка лекарственных средств в рамках Евразийского экономического союза (ЕАЭС) на основании Договора от 29 мая 2014 г. «О Евразийском экономическом союзе» было подписано «Соглашение о единых принципах и правилах обращения лекарственных средств в рамках Евразийского экономического союза». Для Российской Федерации Соглашение стало обязательным с 12 февраля 2016 г. на основании Федерального закона от 31 января 2016 г. № 5-ФЗ «О ратификации Соглашения о единых принципах и правилах обращения лекарственных средств в рамках Евразийского экономического союза». В Соглашении регламентировано, что до 31 декабря 2025 г. все лекарственные средства должны быть приведены в соответствие с едиными союзными требованиями. К таким требованиям ЕАЭС относятся в том числе утвержденные Решением Совета Евразийской экономической комиссии от 3 октября 2016 г. № 87 (далее — Решение Совета ЕЭК от 03.10.2016 № 87) «Правила надлежащей практики фармаконадзора Евразийского экономического союза». Данные Правила предписывают создание системы фармаконадзора держателям регистрационных удостоверений с целью повышения ответственности организации за качество и безопасность лекарственных средств, а также для своевременного принятия, в случае необходимости, мер, направленных на повышение безопасности лекарственных средств.

Следует отметить, что вопросами фармаконадзора занимались многие ученые. Так, за период 2009–2017 гг. была изучена активность населения в системе фармаконадзора, что позволило выявить низкий уровень вовлеченности населения. Помимо этого, была проведена оценка знаний врачей в системе фармаконадзора. Результаты данного исследования показали необходимость повышения качества образовательных программ по фармаконадзору. Отдельно была изучена организационная система фармаконадзора в фармацевтической компании с позиции

распределения полномочий и координации фармацевтической деятельности [1–3].

Однако исследования уровня знаний структуры документов, сроков предоставления информации и требований нормативного законодательства, регламентирующего мониторинг эффективности и безопасности лекарственных препаратов (ЛП), среди сотрудников фармацевтических компаний, отвечающих за качество и безопасность лекарственных средств, не проводились. В связи с этим цель работы заключалась в выявлении образовательных потребностей специалистов системы фармаконадзора путем проведения социологического исследования. Для оценки образовательных потребностей был применен метод социологического исследования — опрос (анкетирование).

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследовании были использованы две группы методов: информационно-аналитические и социологические.

Информационно-аналитические методы включали обзор и анализ нормативной документации. Материалами исследования являлись следующие законы, приказы, решения и письма:

1. Федеральный закон от 12 апреля 2010 г. № 61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств».
2. Приказ Федеральной службы по надзору в сфере здравоохранения от 15 февраля 2017 г. № 1071 «Об утверждении Порядка осуществления фармаконадзора».
3. Приказ Федеральной службы по надзору в сфере здравоохранения от 9 ноября 2017 г. № 9438 «Об утверждении форм проверочных листов (списков контрольных вопросов), используемых Федеральной службой по надзору в сфере здравоохранения и ее территориальными органами при проведении плановых проверок при осуществлении федерального государственного надзора в сфере обращения лекарственных средств».
4. Письмо Федеральной службы по надзору в сфере здравоохранения от 14 июня

2017 г. № 01 и-1420/17 «О новых законодательных требованиях к фармаконадзору» (далее — Письмо Росздравнадзора от 14.06.2017 № 01 и-1420/17).

5. Решение Совета Евразийской экономической комиссии от 3 ноября 2016 г. № 87 «Об утверждении Правил надлежащей практики фармаконадзора Евразийского экономического союза».

6. Решение Совета Евразийской экономической комиссии от 3 ноября 2016 г. № 79 «Об утверждении Правил надлежащей клинической практики Евразийского экономического союза».

Кроме того, был использован социологический метод — анкетирование специалистов системы фармаконадзора для изучения их образовательных потребностей [4, 5].

Для этого было необходимо:

- разработать анкету для проведения опроса специалистов в сфере обращения лекарственных средств по проблеме управления рисками фармакотерапии;

- провести анкетирование специалистов в сфере обращения лекарственных средств.

Для проведения опроса было разработано два вида анкет (списков вопросов), направленных на оценку знаний по требованиям системы фармаконадзора для держателей и владельцев регистрационных удостоверений ЛП и юридических лиц, на имя которых выданы разрешения на проведение клинических исследований ЛП. Социологическое исследование проводили в период с 1 по 3 квартал 2018 г.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В Российской Федерации система фармаконадзора выполняется в соответствии как с наднациональной, так и национальной нормативной базой. Так, Приказ Федеральной службы по надзору в сфере здравоохранения от 15 февраля 2017 г. № 1071 «Об утверждении Порядка осуществления фармаконадзора» (далее — Приказ Росздравнадзора от 15.02.2017 № 1071) регламентирует Порядок проведения фармаконадзора с соблюдением законодательства РФ и в соответствии с требованиями ЕАЭС в виде отсылочных норм к Правилам надлежащей практики фармаконадзора ЕАЭС (GVP ЕАЭС) (Решение Совета ЕЭК от 03.11.2016 № 87) и Правилам надлежащей клинической практики ЕАЭС (GCP ЕАЭС) (Решение Совета ЕЭК от 03.11.2016 № 79).

Порядок, утвержденный Приказом Росздравнадзора от 15.02.2017 № 1071, включает гармонизированные с нормами GVP ЕАЭС и GCP ЕАЭС требования к срочному предоставлению в Федеральную службу по надзору в сфере здравоохранения сообщений о нежелательных реакциях и других проблемах безопасности ЛП держателями регистрационных удостоверений, организациями, на имя которых выданы разрешения на проведение клинических исследований ЛП, и субъектами обращения лекарственных средств.

На основании изученных нормативных документов было установлено, что требования фармаконадзора регламентированы для держателей и владельцев регистрационных удостоверений на ЛП, а также для юридических лиц, на имя которых выданы разрешения на проведение клинических исследований ЛП. Указанные категории стали респондентами в данном исследовании.

В анкетировании юридических лиц, на имя которых выданы разрешения на проведение клинических исследований ЛП, приняли участие 123 специалиста. Из них: менеджеры — 33 %, специалисты — 20 %, руководители отдела — 13 %, уполномоченные лица по фармаконадзору, медицинские советники и научные сотрудники — по 7 %, медицинские директора — 6 % (рис. 1).

На вопросы «Отслеживаете ли Вы изменения законодательства» и «Знакомо ли Вам понятие “фармаконадзор”» все участники анкетирования (100 %) ответили, что отслеживают изменения и им знакомо понятие «фармаконадзор». При этом лишь треть опрошенных (33 %) выбрали правильное определение понятия «фармаконадзор».

Следует отметить, что на основании Правил надлежащей практики фармаконадзора ЕАЭС (Решение Совета ЕЭК от 03.11.2016 № 87) в организации должен быть разработан и должен выполняться план обучения специалистов по фармаконадзору. Обучение должно включать вводное обучение и последующее обучение на протяжении всего периода работы в соответствии с выполняемыми функциями и поставленными задачами. В ходе исследования было установлено, что большинство опрошенных сотрудников организаций (93 %) проходят обучение по тематике «Как распознать нежелательную реакцию и сообщить о ней?».



Рис. 1. Распределение респондентов по занимаемой должности

Fig. 1. Distribution of respondents by position

Остальные вопросы анкеты были направлены на выявление знаний по требованиям Правил надлежащей практики фармаконадзора ЕАЭС и Порядка осуществления фармаконадзора в РФ.

Утвержденный в России Порядок осуществления фармаконадзора (Приказ Росздравнадзора от 15.02.2017 № 1071) регламентирует сроки представления информации обо всех серьезных непредвиденных нежелательных реакциях (СННР) на исследуемый препарат, выявленных в ходе клинических

исследований: о СННР следует сообщать не позднее 7 календарных дней в случае, если они привели к смерти или представляли угрозу для жизни.

Анализ полученных данных показал, что около 70 % участников анкетирования предоставляют сообщения о летальных или представляющих угрозу для жизни СННР на исследуемый препарат в течение 7 дней, как требует Порядок (рис. 2). Остальные респонденты (33 %) указывали другой срок подачи информации по безопасности лекарственных средств (ЛС), что может свидетельствовать о скрытой образовательной потребности по данному вопросу.

Для остальных серьезных непредвиденных нежелательных реакций срок предоставления информации составляет не позднее 15 календарных дней с даты получения информации о выявленных СННР. Этот срок указали 77 % участников исследования (рис. 3). Следовательно, 23 % анкетлируемых нуждаются в дополнительном обучении для коррекции знаний по требованиям, установленным стандартом.

Следующий вопрос анкеты был направлен на оценку знаний о требованиях к предоставлению внеочередного периодического отчета по безопасности разрабатываемого (исследуемого) ЛП (РООБ). Стоит указать, что порядок осуществления фармаконадзора устанавливает требования при выявлении сведений, изменяющих отношение ожидаемой пользы к возможному риску применения ЛП в клиническом исследовании. При этом Росздрав-

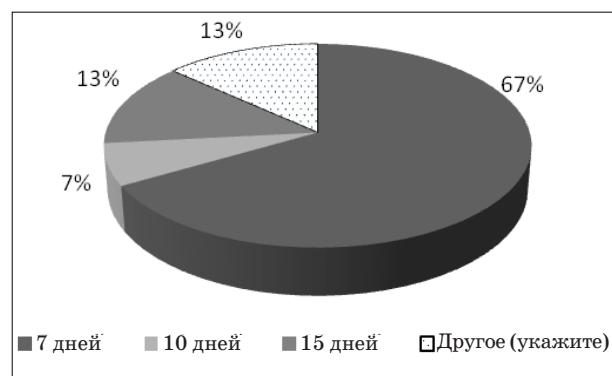


Рис. 2. Распределение мнения респондентов по срокам предоставления сообщений о летальных или представляющих угрозу для жизни серьезных непредвиденных нежелательных реакциях

Fig. 2. Distribution of respondents' opinion on the timing of reporting lethal or threatening serious unforeseen adverse reactions

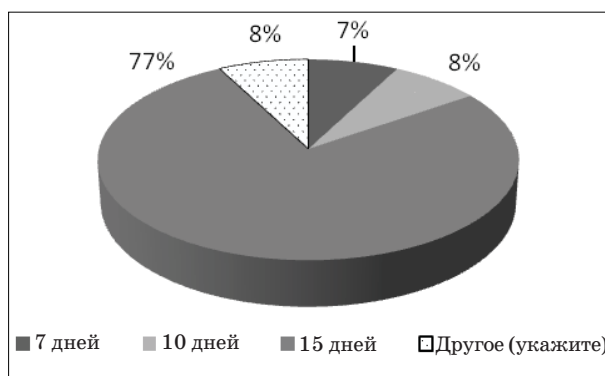


Рис. 3. Распределение мнения респондентов по срокам предоставления сообщений остальных серьезных непредвиденных нежелательных реакций

Fig. 3. Distribution of respondents' opinion on the timing of reporting other serious unexpected adverse reactions



Рис. 4. Распределение мнения респондентов по предоставлению документов в уполномоченный орган при выявлении сведений, изменяющих отношение ожидаемой пользы к возможному риску применения лекарственного препарата

Fig. 4. Distribution of respondents' opinion on the provision of documents to the authorized body when identifying information that changes the ratio of the expected benefit to the possible risk of drug use

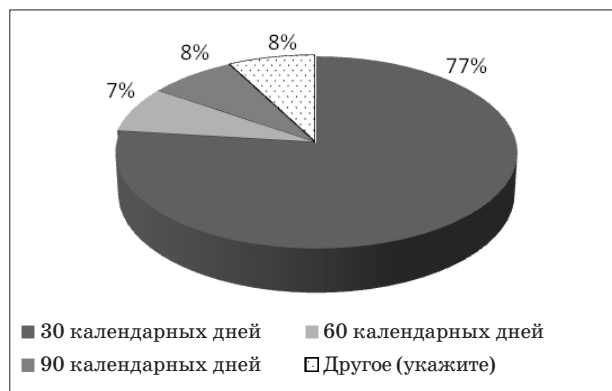


Рис. 5. Распределение мнения респондентов по сроку предоставления ответа в уполномоченный орган на запрос о нежелательных реакциях для исследуемого лекарственного препарата

Fig. 5. Distribution of respondents' opinion on the period of response to the authorized body

надзор вправе запросить у юридического лица, на имя которого выдано разрешение на проведение клинических исследований ЛП, внеочередной РООБ. Однако только 55% опрошенных знали об этом. Остальные опрошенные считали, что в таком случае предоставляется внеочередной план управления рисками (ПУР) (36%) или внеочередной периодический отчет по безопасности ЛП (ПОВ) (9%) (рис. 4).

На вопрос, в какой срок от даты получения запроса о нежелательной реакции для исследуемого ЛП должен быть предоставлен ответ в уполномоченный орган, больше половины участников исследования (77%) ответили «30 календарных дней» (рис. 5). Остальные опрошенные почти в равной доле (по 7% и 8%) выбрали варианты «60 календарных дней», «90 календарных дней» и «Другое». Однако по требованию Порядка внеочередной РООБ представляется в Росздравнадзор в срок, не превышающий 60 календарных дней от даты получения юридическим лицом запроса Росздравнадзора о нежелательной реакции для исследуемого ЛП.

Чтобы понять, есть ли возможность самостоятельно обучаться у специалистов организаций, на имя которых выдано разрешение на проведение клинических исследований, мы спросили: «Какими документами пользуются в организации для выполнения требований к осуществлению фармаконадзора?» (рис. 6). Большая часть анкетированных (34%) указала на применение норм приказа Росздравнадзора от 15.02.2017 № 1071 «Об утверждении Порядка осуществления фармаконадзора» и Решения Совета ЕЭК от 03.11.2016 № 87 «Об утверждении Правил надлежащей практики фармаконадзора Евразийского экономического союза» (31%). Также были отмечены подзаконные акты — Письмо Росздравнадзора от 14.06.2017 № 01 и-1420/17 (25%) и локальное законодательство (10%).

Почти все участники анкетирования (93%) выразили желание пройти обучение по фармаконадзору. При этом были указаны следующие предпочтительные разделы программы: документы системы фармаконадзора (48%), мастер-файл системы фармаконадзора (40%), а 12% респондентов указали, что хотели бы обучиться составлению стандартных операционных процедур (СОП) по фармаконадзору, аудиту системы по фармаконадзору и разработке ПУР.

В анкетировании держателей и владельцев регистрационных удостоверений ЛП приняли участие 277 респондентов. Это были специалисты разного уровня (рис. 7). Большую часть из них (36,8%) составили «специалисты/менеджеры по фармаконадзору». В равном количестве (по 15%) были представлены должности «специалист/менеджер» и «уполномоченное лицо

по фармаконадзору». «Специалистов/менеджеров по клиническим исследованиям» было 6,5 %. Остальные должности были представлены небольшим количеством участников (от 4,6 до 0,9 %).

Во время исследования все опрошенные ответили, что отслеживают изменения законодательства в области обращения ЛС и им знакомо понятие «фармаконадзор». При этом 70 % респондентов дали правильное определение термину.

Приказом Росздравнадзора от 15.02.2017 № 1071 установлены требования по представлению срочного сообщения о нежелательных реакциях. Держатели регистрационных удостоверений в течение 15 календарных дней должны представлять в уполномоченный орган государства-члена ЕАЭС:

- сообщение о серьезной нежелательной реакции на ЛП, выявленной на территории государства-члена ЕАЭС;

- сообщение о серьезной непредвиденной нежелательной реакции на ЛП, выявленной на территориях иных государств.

Вначале мы установили, что практически во всех организациях (88 %) сотрудники проходят обучение по тематике «Как распознать нежелательную реакцию и сообщить о ней?».

Затем провели анализ ответов специалистов на вопрос, какие сообщения о нежелательной реакции передаются в уполномоченный орган срочно. Оказалось, что мнение опрошенных разделилось между вариантами ответов «Сообщения о серьезной непредвиденной нежелательной реакции на ЛП» (50 %) и «Сообщения о серьезной нежелательной реакции на ЛП» (42 %) (рис. 8). Еще 8 % респондентов указали вариант «Другое» и при этом не указали, какую информацию необходимо срочно передавать в уполномоченный орган.

Следующие вопросы были направлены на изучение знаний специалистов о требованиях к составлению и представлению периодического отчета по безопасности (ПОВ) (в документах ЕАЭС — периодический обновляемый отчет по безопасности — ПООБ).

Приказ Росздравнадзора от 15.02.2017 № 1071 содержит отсылочные нормы к Правилам надлежащей практики фармаконадзора ЕАЭС. В подпункте 8.8.1 Стандартный порядок представления ПООБ указано: «Срок подачи ПООБ составляет не более



Рис. 6. Нормативно-правовая база по осуществлению фармаконадзора, применяемая в организациях

Fig. 6. Regulatory framework for the implementation of pharmacovigilance used in organizations



Рис. 7. Распределение респондентов по занимаемой должности

Fig. 7. Distribution of respondents by position

90 календарных дней с даты окончания сбора данных».

Более половины анкетированных (63 %) правильно ответили на вопрос, выбрав вариант «90 дней», но 37 % не смогли дать правильный ответ (рис. 9). Из них 19 % указали



Рис. 8. Распределение мнения респондентов по вопросу срочной передачи сообщений о нежелательных реакциях

Fig. 8. Distribution of respondents' opinion on urgent communication

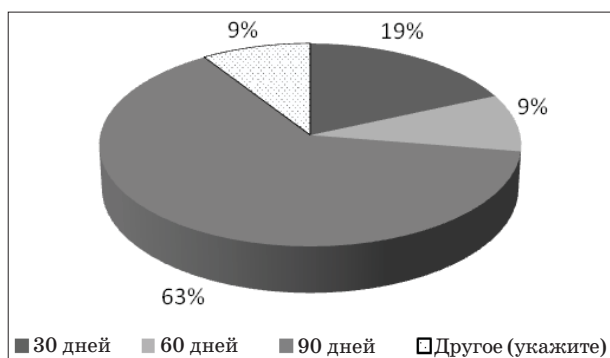


Рис. 9. Распределение мнения респондентов по сроку предоставления периодического обновляемого отчета по безопасности лекарственного средства в уполномоченный орган

Fig. 9. Distribution of respondents' opinion on the period of submission of the report to the authorized body

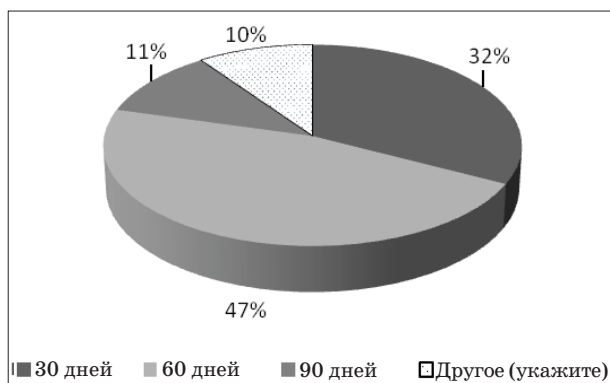


Рис. 10. Распределение мнения респондентов по сроку подготовки внеочередного периодического обновляемого отчета по безопасности лекарственного средства

Fig. 10. Distribution of respondents' opinion on the period of preparation of the extraordinary report

«30 дней», 9 % выбрали вариант «60 дней». Остальные 9 % указали «Другое».

При выявлении нежелательных реакций и иной информации по безопасности и эффективности ЛП, не содержащихся в инструкции по медицинскому применению, изменяющих отношение ожидаемой пользы к возможному риску применения ЛП, Росздравнадзор вправе запросить у держателя регистрационного удостоверения ЛП внеочередной ПООБ.

Правила устанавливают (подпункт 8.8.2. Внеочередная подача ПООБ), что «ПООБ подлежит подаче незамедлительно. Подготовка ПООБ должна осуществляться не более чем 60 календарных дней с даты получения письменного запроса уполномоченного органа государства-члена».

Около половины респондентов (47 %) дали правильный ответ — «60 дней», но 53 % не смогли определиться со сроками подачи внеочередного ПОБ (рис. 10). Так, одна треть опрошенных (32 %) выбрали ответ «30 дней», 11 % специалистов указали «90 дней», 10 % ответили «Другое».

В письме Росздравнадзора от 14.06.2017 № 01 и-1420/17 «О новых законодательных требованиях к фармаконадзору» указано, что информацией по безопасности ЛС являются срочные сообщения, ПОБ, РООБ и ПУР. Мы опросили участников анкетирования, что специалисты относят к информации по безопасности. Результаты показали разброс и несогласованность мнения опрошенных, что может свидетельствовать о скрытых информационных потребностях (рис. 11). Так, 47 % указали, что информацией по безопасности ЛС является ПОБ, 26 % считали, что это РООБ, 22 % выбрали ПУР, остальные 5 % ответили «Другое».

Незнание требований к оформлению документов в первую очередь может быть обусловлено отсутствием возможности самообучения. Однако документы для осуществления фармаконадзора в организациях представлены, и специалисты имели возможность ими пользоваться (рис. 12). Так, 39 % респондентов применяют положения приказа Росздравнадзора от 15.02.2017 № 1071 и 36 % — решения Совета ЕЭК от 03.11.2016 № 87. Еще 19 % опрошенных указали, что в своей работе используют письмо Росздравнадзора от 14.06.2017 № 01 и-1420/17. Оставшиеся 6 % респондентов используют другие документы (локальные акты организации).

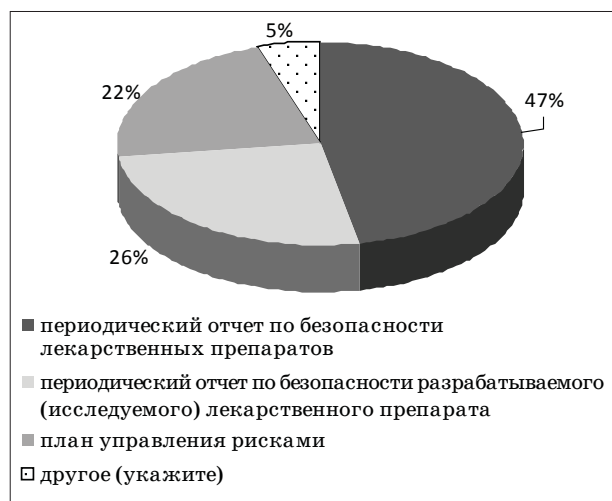


Рис. 11. Распределение мнения респондентов по документам, отражающим информацию по безопасности лекарственных средств

Fig. 11. Distribution of respondents' opinion on documents reflecting information on drug safety



Рис. 12. Нормативно-правовая база по осуществлению фармаконадзора, применяемая в организациях

Fig. 12. Regulatory framework for the implementation of pharmacovigilance used in organizations

Скрытая информационная потребность специалистов выразилась в желании пройти обучение (88,5 %). При этом наиболее востребованной программой оказалась «Основы фармаконадзора (продвинутый уровень)» (55,6 %). Программа «Основы фармаконадзора (базовый уровень)» заинтересовала 38 % участников исследования. Еще 6 % анкетированных отметили «Другие» темы, по которым желали повысить квалификацию: «Новые требования законодательства», «Переход на систему репортирования ЕАЭС», «Основы биостатистики» и др.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

На основании полученных результатов исследования можно сделать выводы о том, что:

- специалисты испытывали трудность при подготовке документов по фармаконадзору, несмотря на наличие нормативно-правовых документов;
- существовала необходимость в дополнительных источниках информации;
- «проблемными» вопросами участников анкетирования были:
 - сроки предоставления информации в системе фармаконадзора;
 - структура документов фармаконадзора;
 - уровень скрытой образовательной потребности составил от 23 до 65 %, что свидетельствует о высокой потребности в обучении;
 - большая часть опрошенных (более 80 %) выразила желание пройти обучение по фармаконадзору (открытая образовательная потребность);
 - респонденты нуждались в дополнительном разъяснении таких тем, как «Документы системы фармаконадзора» и «Мастер-файл системы фармаконадзора», «Составление стандартных операционных процедур (СОП) по фармаконадзору», «Аудит системы по фармаконадзору», «Разработка Плана управления рисками (ПУР)», «Новые требования законодательства», «Переход на систему репортирования ЕАЭС», «Основы биостатистики» и некоторых других.

Благодарности. Работа выполнена в рамках государственного задания ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России № 056-00154-19-00 на проведение прикладных научных исследований (номер государственного учета НИР АААА-А18-118021590048-3).

Acknowledgements. The study reported in this publication was carried out as part of a publicly funded research project No. 056-00154-19-00 and was supported by the Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products (R&D public accounting No. АААА-А18-118021590048-3).

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

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

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Крашенинников АЕ, Романов БК, Сафиуллин РС. Проблема недостаточной вовлеченности населения в систему фармаконадзора. *Пермский медицинский журнал*. 2018;35(4):50–5. [Krasheninnikov AE, Romanov BK, Safiullin RS. Problem of insufficient involvement of population into pharmacovigilance system. *Permskiy meditsinskiy zhurnal*.

- nal = Perm Medical Journal. 2018;35(4):50–5 (In Russ.)) <https://doi.org/10.17816/pmj35450-55>
2. Бочанова ЕН, Шнайдер НА, Зырянов СК, Дмитренко ДВ, Веселова ОФ, Курц ЕМ, Гордеева НВ. Оценка знаний врачей о системе фармаконадзора. *Уральский медицинский журнал*. 2016;(4):142–4. [Bochanova EN, Schneider NA, Zyryanov SK, Dmitrenko DV, Veselova OF, Kurtc EM, Gordeeva NV. Assessment of knowledge of physicians about pharmacovigilance system. *Ural'skij meditsinskij zhurnal = Ural Medical Journal*. 2016;(4):142–4 (In Russ.)]
 3. Кузнецов ЕА, Тихонов СА, Березина ВС. Организация системы фармаконадзора в фармацевтической компании. *Разработка и регистрация лекарственных средств*. 2015;(4):172–80. [Kuznetsov YA, Tikhonov SA, Berezina VS. Organization of the pharmacovigilance system in pharmaceutical company. *Razrabotka i registratsiya lekarstvennykh sredstv = Development and Registration of Medicines*. 2015;(4):172–80 (In Russ.)]
 4. Голоенко НГ, Ягудина РИ, Романов БК, Карапетян ДГ, Куликов АЮ, Проценко МВ, Абдрашитова ГТ. Анализ результатов социологического опроса по унификации типовых инструкций по медицинскому применению взаимозаменяемых лекарственных средств. *Ведомости Научного центра экспертизы средств медицинского применения*. 2017;7(3):190–6. [Goloenko NG, Yagudina RI, Romanov BK, Karapetyan DG, Kulikov AY, Protsenko MV, Abdrashitova GT. Results of an opinion poll devoted to unification of instructions for interchangeable medicines. *Vedomosti Nauchnogo tsentra ekspertizy sredstv meditsinskogo primeneniya = The Bulletin of the Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products*. 2017;7(3):190–6 (In Russ.)]
 5. Ягудина РИ, Голоенко НГ. Анализ результатов социологического опроса специалистов по оценке организации лекарственного обеспечения населения. *Современная организация лекарственного обеспечения*. 2015;(4):12–8. [Yagudina RI, Goloenko NG. Analysis of results of sociological questionnaire of specialists in an assessment of the organization of provision of medicines of the population. *Sovremennaya organizatsiya lekarstvennogo obespecheniya = Current Drug Supply Management*. 2015;(4):12–8 (In Russ.)]

ОБ АВТОРАХ

Голоенко Наталья Григорьевна, канд. фарм. наук, начальник отдела дополнительного профессионального образования Центра образовательных программ ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-1862-1513>

Ягудина Роза Исмаиловна, д-р фарм. наук, профессор, директор Центра образовательных программ ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-9080-332X>

Куликов Андрей Юрьевич, канд. мед. наук, старший преподаватель Центра образовательных программ ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-7025-1185>

Серпик Вячеслав Геннадьевич, канд. фарм. наук, старший преподаватель Центра образовательных программ ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-6896-2842>

Проценко Марина Валерьевна, канд. фарм. наук, старший преподаватель Центра образовательных программ ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России. ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-9700-4881>

Логвинюк Павел Александрович, старший преподаватель Центра образовательных программ ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России. ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-4457-9862>

Статья поступила 21.11.2018
После доработки 21.01.2019
Принята к печати 22.02.2019

AUTHORS

Natalya G. Goloenko, Cand. Sci. (Pharm.), Head of the Department of Continuing Professional Education of the Centre of Educational Programmes of the Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-1862-1513>

Roza I. Yagudina, Dr. Sci. (Pharm.), Professor, Director of the Centre of Educational Programmes of the Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-9080-332X>

Andrey Yu. Kulikov, Cand. Sci. (Med.), Senior Lecturer of the Centre of Educational Programmes of the Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-7025-1185>

Vyacheslav G. Serpik, Cand. Sci. (Pharm.), Senior Lecturer of the Centre of Educational Programmes of the Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-6896-2842>

Marina V. Protsenko, Cand. Sci. (Pharm.), Senior Lecturer of the Centre of Educational Programmes of the Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products. ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-9700-4881>

Pavel A. Logvinuk, Senior Lecturer of the Centre of Educational Programmes of the Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products. ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-4457-9862>

Article was received 21 November 2018
Revised 21 January 2019
Accepted for publication 22 February 2019



Подписку на журнал
«Безопасность и риск фармакотерапии»
можно оформить в любом почтовом отделении России.

- Подписной индекс в каталоге Агентства «Роспечать»
«Издания органов научно-технической информации» — 57940
- В региональных агентствах подписки
Урал-Пресс (www.ural-press.ru) — 57940
- По объединенному каталогу
«Пресса России» (www.pressa-rf.ru) — Ф57940

