

НЕПРЕДВИДЕННЫЕ НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫЕ РЕАКЦИИ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ ИЗ ГРУППЫ ИНГИБИТОРОВ ДИПЕПТИДИЛПЕПТИДАЗЫ-4

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

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. Ингибиторы дипептидилпептидазы-4 (ДПП-4) — один из классов лекарственных препаратов для лечения пациентов с сахарным диабетом II типа. Анализ сообщений регуляторных органов показал, что увеличилось количество сообщений из FDA (США), Health Canada о случаях развития серьезных нежелательных реакций. Не все выявленные нежелательные реакции указаны в инструкции по применению в числе возможных побочных эффектов группы ингибиторов ДПП-4. В статье рассматриваются сообщения о нежелательных реакциях, выявленные в ходе мониторинга баз данных Российской Федерации и регуляторных органов зарубежных стран. Исследования безопасности применения ингибиторов ДПП-4 продолжаются по настоящее время.

Ключевые слова: ингибиторы дипептидилпептидазы-4; ДПП-4; сахарный диабет II типа; гликозилированный гемоглобин

Для цитирования: Романова ТВ, Букатина ТМ, Журавлева ЕО, Кутехова ГВ, Снегирева ИИ, Дармостукова МА, Каперко ДА, Вельц НЮ, Казаков АС, Шубникова ЕВ, Аляутдин РН. Непредвиденные нежелательные реакции лекарственных препаратов из группы ингибиторов дипептидилпептидазы-4. Безопасность и риск фармакотерапии 2018; 6(2): 54–60. <https://doi.org/10.30895/2312-7821-2018-6-2-54-60>

* Контактное лицо: Романова Татьяна Владимировна RomanovaTV@expmed.ru

UNEXPECTED ADVERSE REACTIONS OF THE DRUGS OF THE GROUP OF INHIBITORS OF DIPEPTIDYL PEPTIDASE-4

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

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

Abstract. Diabetes mellitus is the most acute medical and social problem related to the priorities of national health systems. The dramatic and urgent problems of diabetes mellitus are determined by the high prevalence of diabetes, high mortality and early disability of patients. The prevalence of diabetes mellitus in Western countries is 2–5 % of the population, and in developing countries reaches 10–15 %. Inhibitors of dipeptidylpeptidase-4 are one of the classes of drugs for the treatment of patients with diabetes mellitus type II. Now days the analysis of regulatory reports from developed countries show that the number of reports FDA, Health Canada on the risk of serious adverse reactions has increased. Not all detected adverse reactions are listed in the instructions for use among the possible side effects of the group of inhibitors of DPP-4. The article deals with reports of adverse reactions detected during the monitoring of databases of the Russian Federation and regulatory authorities of foreign countries. The safety research of the use of DPP-4 inhibitors is ongoing.

Key words: inhibitors of DPP-4; type 2 diabetes; glycosylated hemoglobin

For citation: Romanova TV, Bukatina TM, Zhuravleva EO, Kutekhova GV, Snegireva II, Darmostukova MA, Kaperko DA, Velts NYu, Kazakov AS, Shubnikova EV, Alyautdin RN. Unexpected Adverse Reactions of the Drugs of the Group of Inhibitors of Dipeptidyl Peptidase-4. Safety and Risk of Pharmacotherapy 2018; 6(2): 54–60. <https://doi.org/10.30895/2312-7821-2018-6-2-54-60>

* Contact person: Romanova Tatyana V. RomanovaTV@expmed.ru

Сахарный диабет (СД) — это хроническое заболевание, обусловленное дефицитом выработки инсулина поджелудочной железой и/или снижением эффективности вырабатываемого инсулина в периферических тканях. Метаболические нарушения, сопровождающие сахарный диабет, являются причиной развития серьезных осложнений [1, 2].

Сахарный диабет II типа (СД II) включает в себя сочетанные эндокринные и метаболические расстройства и является серьезной проблемой общественного здравоохранения [3]. СД II типа может не иметь клинических проявлений и может быть выявлен в ходе рутинного исследования уровня глюкозы в крови. Симптомы сахарного диабета II типа чаще всего появляются у людей с избыточным весом и в возрасте старше 40 лет. Классические жалобы на полидипсию и полиурию могут быть не выражены, но часто присутствуют менее типичные симптомы сахарного диабета, такие как повышенный аппетит, слабость, головокружение, медленное заживление ран, кожный или влагалищный зуд. СД II типа — хроническое заболевание, часто с прогрессирующим течением, существует повышенный риск развития инсульта, почечной недостаточности, инфаркта миокарда, гангрены конечностей, слепоты. Резкие колебания уровня глюкозы в крови вызывают угрожающую для жизни пациента гипогликемическую и гипергликемическую кому. В этих условиях повышается значимость лабораторных биохимических данных.

Важным диагностическим показателем состояния углеводного обмена является гликозилированный гемоглобин. Частично этот белок вступает в реакцию с молекулами глюкозы.

Повышенный уровень глюкозы в крови способствует увеличению образования гли-

козилированного гемоглобина, характеризующего степень риска возникновения СД и его осложнений. Одним из важных условий эффективного лечения диабета является контроль уровня глюкозы в крови и контроль снижения уровня гликозилированного гемоглобина (HbA1c) ниже 7 %, что уменьшает риск микрососудистых осложнений СД [4].

Несмотря на то, что в последние годы были созданы эффективные лекарственные препараты для лечения СД II типа, у многих пациентов с СД II типа применение пероральных сахароснижающих препаратов (ПССП) не позволяет добиться необходимого контроля гликемии. По данным исследования UKPDS [5], ремиссия заболевания через три года после постановки диагноза при монотерапии ПССП достигалась только у 45 % пациентов, а через шесть лет — лишь у 30 %. Это обстоятельство диктует необходимость разработки и внедрения новых препаратов, позволяющих не только устранять метаболические нарушения, но и сохранять функциональную активность клеток поджелудочной железы, стимулируя и активируя физиологические механизмы секреции инсулина и возможность установления контроля уровня глюкозы крови [6].

Регуляция гомеостаза глюкозы в организме осуществляется сложной полигормональной системой, включающей гормоны поджелудочной железы и гормоны желудочно-кишечного тракта (инкретины).

Инкретины — класс гормонов желудочно-кишечного тракта, продукция которых организмом начинается после приема пищи и которые являются стимуляторами секреции инсулина. К этому классу гормонов относятся пептидные гормоны: глюкозозависимый инсулиотропный полипептид (ГИП) и энтероглюкагон (глюкагоноподобный пептид-1;

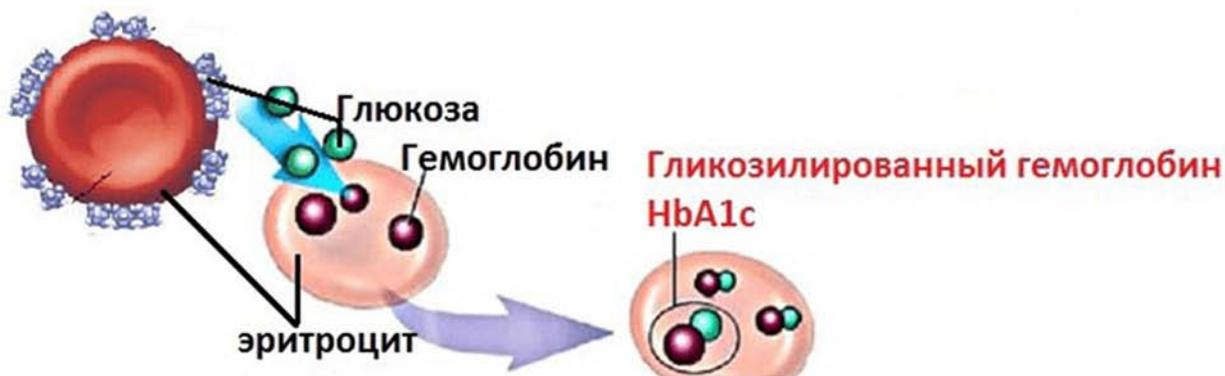


Рис. 1. Образование гликозилированного гемоглобина

ГПП-1). До 70 % секреции инсулина после приема пищи у здоровых людей обусловлено действием инкретиннов. У пациентов с СД II типа этот эффект значительно снижен.

ГПП-1 и ГИП являются важной составляющей в регуляции углеводного обмена. Они способствуют повышению секреции инсулина, подавлению продукции глюкагона и, соответственно, снижению уровня гликемии. Инкретины также обладают целым рядом дополнительных плеiotропных эффектов. Дипептидилпептидаза-4 (ДПП-4) является ферментом, способствующим разрушению инкретинных гормонов. Этот метаболический путь подсказывает возможность пролонгирования циркуляции инкретиннов в крови за счет ингибирования протеазной активности ДПП-4, что повышает выработку инсулина в организме.

Ингибиторы ДПП-4, являющиеся новым классом сахароснижающих препаратов, препятствуют разрушению инкретиннов, повышают их уровень и тем самым вызывают снижение уровня глюкозы крови. Их применение у пациентов с СД II типа приводит к устойчивому снижению концентрации гликозилированного гемоглобина (HbA1c), глюкозы крови натощак, в целом действуя на

гликемическую триаду. Примечательно, что стимуляция секреции инсулина и подавление продукции глюкагона осуществляется глюкозозависимым механизмом.

Ингибиторы ДПП-4 обладают выраженным сахароснижающим действием, высоким уровнем безопасности, поскольку имеют низкий риск развития гипогликемических состояний и не способствуют увеличению массы тела. В связи с этим в настоящее время данная группа ЛП считается одной из наиболее перспективных лекарственных средств (ЛС), применяемых при лечении СД II типа. Ингибиторы ДПП-4 могут применяться как в виде монотерапии, так и в комбинации с другими сахароснижающими препаратами — метформином, производными сульфонилмочевины, тиазолидиндионами, а также с инсулином [7, 8].

В настоящее время в клинической практике используются ингибиторы ДПП-4: алоглиптин, саксаглиптин, ситаглиптин, линаглиптин, вилдаглиптин.

В Российской Федерации зарегистрированы и находятся в обращении ингибиторы ДПП-4 с МНН: с 2007 года — ситаглиптин, с 2008 года — вилдаглиптин, с 2010 года — саксаглиптин, с 2012 года — линаглиптин, с 2014 года — алоглиптин.

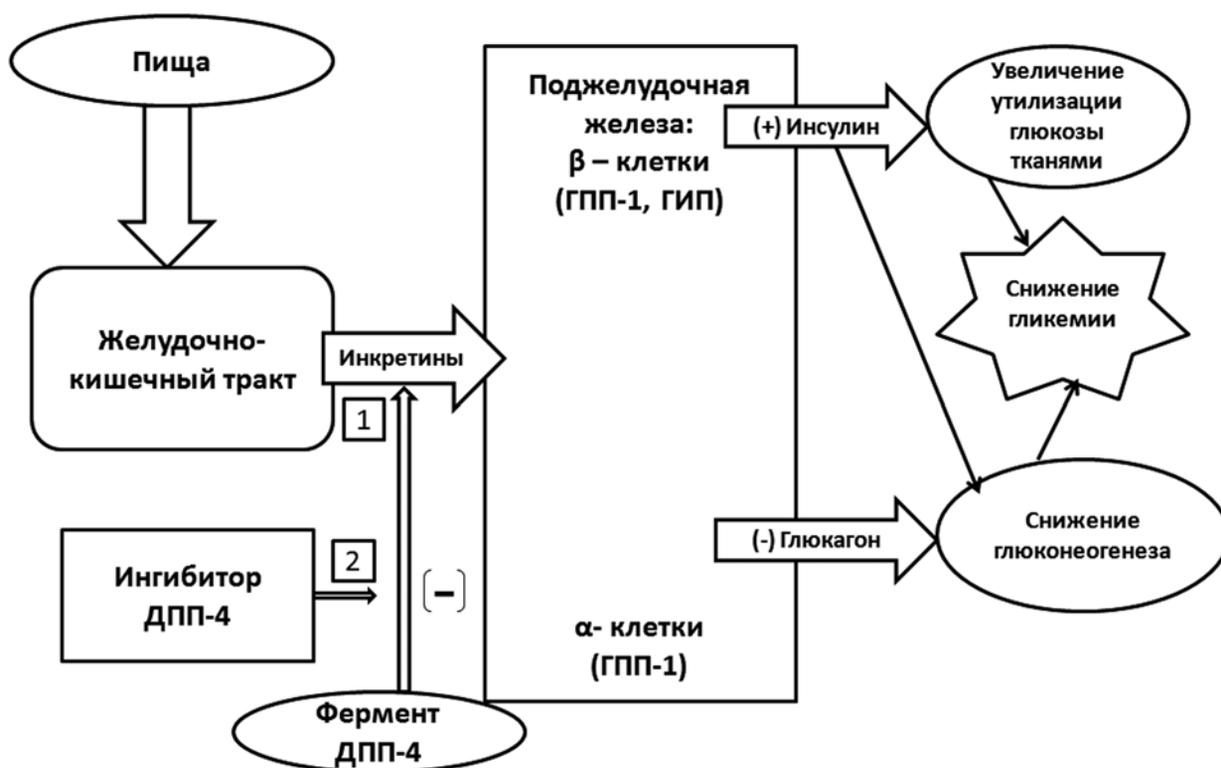


Рис. 2. Действие инкретиннов и ингибиторов ДПП-4 (1 — фермент ДПП-4 превращает активные инкретины в неактивные метаболиты, 2 — ингибитор ДПП-4 препятствует инактивации инкретиннов)

Несмотря на значительное сходство разных ЛС из группы ингибиторов ДПП-4 по выраженности терапевтической эффективности и профилю безопасности, существуют некоторые различия в свойствах отдельных препаратов, в частности в отношении некоторых фармакокинетических характеристик, таких как всасывание, метаболизм, элиминация, а также в продолжительности действия, в уровне селективности и степени ингибирования фермента ДПП-4.

Вероятно, что вышеперечисленные различия могут иметь определенное клиническое значение, прежде всего для пациентов с нарушением функции печени и почек, а также для пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями. Кроме того, упомянутые различия могут влиять на экономические характеристики использования данных препаратов.

Пострегистрационные исследования безопасности применения ингибиторов ДПП-4 продолжаются по настоящее время. В декабре 2016 года регуляторный орган США (FDA) опубликовал информацию о риске развития артралгии при приеме алоглиптина. Возникновению артралгий способствует раздражение нейрорецепторов синовиальных оболочек суставных капсул медиаторами воспаления, продуктами иммунных реакций, солевыми кристаллами, токсинами, остеофитами [9, 11].

Весной 2017 года регуляторный орган Канады (Health Canada) опубликовал данные о риске развития артралгии при приеме ингибиторов ДПП-4, а именно алоглиптина, линаглиптина, линаглиптин + метформина, линаглиптин + эмпаглифлозина, саксаглиптина, саксаглиптин + метформина, ситаглиптина, ситаглиптин + метформина. Регуляторный орган Канады получил 10 сообщений (при приеме ЛС с МНН саксаглиптин, ситаглиптин, линаглиптин) из Канады и 20 — из иностранных источников о рисках развития сильных болей в суставах при приеме ингибиторов ДПП-4. Было отмечено, что в 17 случаях сильная боль в суставах развивалась в течение первых 30 дней приема ингибиторов ДПП-4. Состояние пациентов улучшилось (прошла боль в суставах) при отмене ингибиторов ДПП-4. Специалисты здравоохранения выделили факторы риска, которые могут способствовать развитию данной нежелательной реакции: подагра, предшествующий ревматоидный артрит, болезнь

Крона, ожирение. В FDA известны 33 случая развития сильной боли в суставах при приеме ингибиторов ДПП-4 [10, 11].

Наряду с этим в декабре 2016 года регуляторный орган США (FDA) рассматривал риск развития буллезного пемфигоида. При приеме ингибиторов дипептидилпептидазы-4 (ДПП-4) были выявлены случаи буллезного пемфигоида, требовавшие госпитализации. Буллезный пемфигоид — довольно редкое аутоиммунное заболевание, сопровождающееся образованием характерных пузырных элементов (булл) на коже. Характеризуется хроническим течением и диагностируется в основном у лиц пожилого возраста (старше 65 лет). При отмене приема ингибитора ДПП-4 и проведении соответствующей местной и системной иммуносупрессивной терапии состояние пациентов полностью восстанавливалось. Пациентам рекомендуется в случае возникновения пузырей или эрозий при приеме алоглиптина обращаться к лечащему врачу. При подозрении на буллезный пемфигоид необходимо прекратить прием алоглиптина и обратиться к дерматологу для проведения диагностики и назначения соответствующего лечения [9, 11].

Летом 2017 года регуляторный орган Канады (Health Canada) опубликовал сообщение о риске развития еще одной НР — сердечной недостаточности при приеме алоглиптина, саксаглиптина, ситаглиптина, линаглиптина. Health Canada получил девять сообщений из Канады, связанных с риском развития сердечной недостаточности при приеме ингибиторов ДПП-4. В восьми сообщениях была доказана возможная связь приема ингибиторов ДПП-4 и развития сердечной недостаточности (ситаглиптин-5, саксаглиптин-2, линаглиптин-1). В этих сообщениях описываются также иные факторы риска, которые могли привести к развитию сердечной недостаточности. Трудно определить роль ингибиторов ДПП-4 в развитии сердечной недостаточности, так как сердечная недостаточность встречается чаще у больных диабетом [10, 11].

В базе данных АИС Росздравнадзора с 2016 по 2017 год было зарегистрировано шесть спонтанных сообщений о развитии артралгии (боли в суставах) при приеме ингибиторов ДПП-4. Пациенты принимали вилдаглиптин, саксаглиптин, саксаглиптин+метформин, ситаглиптин+метформин. Эти препараты на-

значались пациентам с сахарным диабетом II типа.

В разделе «Описание нежелательной реакции» были отмечены нежелательные реакции, связанные с артралгией: боль в ногах, суставах, животе, костях, спине, шее, груди в основном у женщин старше 53 лет. В качестве примера развития боли в суставах приводим следующие наблюдения.

В январе 2014 года была получена информация по результатам неинтервенционного клинического исследования, связанная с развитием боли в шее, грудине и спине у пациентки 62 лет. Пациентка принимала следующие препараты: вилдаглиптин, бисопролол, лизиноприл, дипиридамол, аторвастатин. Пациентку госпитализировали, прием вилдаглиптина прекратили, назначили метформин. Случай был оценен как серьезный, состояние пациентки улучшилось, связь с приемом вилдаглиптина оценивается как сомнительная.

В июне 2015 года было получено еще одно спонтанное сообщение от врача. Пациентка начала самостоятельно принимать препарат комбинации ситаглиптин + метформин. Спустя некоторое время появилась боль в поясничной области. Прием препарата был прекращен. Состояние улучшилось. Степень достоверной причинно-следственной связи между приемом препарата комбинации ситаглиптин + метформин и развитием боли в поясничной области установить не удалось.

В марте 2016 года была получена информация от пациентки 53 лет. С декабря 2015 года женщина принимала комбинацию препарата саксаглиптин + метформин. Через две недели после начала терапии она стала отмечать боль в костях по утрам (то в ноге, то в руке). Прием препарата продолжался, нежелательные реакции сохранялись. У пациентки в анамнезе: проблемы с позвоночником, почечная недостаточность. Информация о сопутствующей терапии не представлена. Состояние женщины не изменилось. Причинно-следственную связь между приемом комбинации саксаглиптин + метформин и риском развития боли в костях установили как возможную.

В августе 2016 года была получена информация о пациентке 53 лет. С апреля 2016 года она принимала препарат саксаглиптин 1 раз в день для лечения СД II типа, уровень глюкозы достигал 10–12 ммоль/л. Также жен-

щина принимала бисопролол. В анамнезе женщины имеется сопутствующее заболевание — системная красная волчанка. В ходе лечения были выявлены следующие нежелательные реакции: симпатoadреналовые кризы на фоне приема препарата, слабость, боль в кишечнике, суставах, бессонница. Пациентка продолжила принимать саксаглиптин. Причинно-следственную связь между приемом саксаглиптина и риском развития боли в суставах установили как условную.

В январе 2017 года была получена информация о пациентке 62 лет. Она принимала инсулин гларгин, метформин, вилдаглиптин. В ходе лечения развились следующие нежелательные реакции: боли в ногах, бронхит, гипергликемия, повышение температуры тела. Врачи подозревают три препарата: вилдаглиптин, метформин, инсулин гларгин. После принятия корректирующих мер состояние пациентки улучшилось. Причинно-следственную связь между приемом данных препаратов и риском развития боли в ногах, бронхита, гипергликемии, повышения температуры тела установили как возможную.

В октябре 2016 года в базу данных АИС Росздравнадзора поступило спонтанное сообщение о риске развития сердечной недостаточности, в том числе с летальным исходом. Данное сообщение о 54-летнем мужчине с сопутствующими заболеваниями: ишемическая болезнь сердца, стенокардия напряжения (функциональный класс 2), персистирующая форма фибрилляций предсердий, которая была рецидивом, пароксизмы, ожирение брюшного типа 2-й степени, гипертоническая болезнь сердца III стадии с риском хронической сердечной недостаточности. В декабре 2008 года у пациента диагностировался СД II типа с нарушением периферического кровообращения. В сентябре 2014 года пациент начал терапию вилдаглиптином. В июле 2016 года пациент начал принимать ситаглиптин для лечения СД II типа. В том же году у пациента диагностировали острую сердечную недостаточность и атеросклеротическую болезнь сердца, мужчина скончался. Репортер считает, что недостаточно доказательств, чтобы установить связь между приемом ситаглиптина и риском сердечной недостаточности, так как у пациента были обширные сопутствующие сердечно-сосудистые заболевания, ожирение, сахарный диабет.

Нами был проведен анализ инструкций по медицинскому применению группы лекарственных средств — ингибиторы ДПП-4 и выявлено, что не у всех препаратов в разделе «Побочные действия», «Особые указания» указаны данные нежелательные реакции: артралгия, буллезный пемфигоид, сердечная недостаточность. Исходя из этого, можно сделать вывод о необходимости продолжения изучения группы ингибиторов ДПП-4 с целью выявления новых нежелательных реакций, анализа их и принятия соответствующих мер профилактики.

Таким образом, анализ имеющихся к настоящему времени литературных данных и информации из базы АИС Росздравнадзор «Фармаконадзор» свидетельствует о том, что ингибиторы ДПП-4 имеют ряд преимуществ по сравнению с другими группами ЛС для лечения СД II типа (низкий риск развития гипогликемических состояний и не способствуют увеличению массы тела). Однако в связи с их постоянно обновляющейся информацией по безопасности необходимо продолжать изучение и анализ соотношения польза/риск ЛС этой группы.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Солдатов АА, Авдеева ЖИ, Олефир ЮВ, Меркулов ВА, Бондарев ВП. Безопасность биологических препаратов. Сообщение 1. Вопросы терминологии и классификации. БИОпрепараты. Профилактика, диагностика, лечение 2016; 16(1): 14–26. [Soldatov AA, Avdeeva ZhI, Olefir YuV, Merkulov VA, Bondarev VP. Safety of biological preparations. Report 1. Terminology and classifications issues. BIOpreparations. Prevention, Diagnosis, Treatment 2016; 16(1): 14–26. (In Russ.)]
2. Аляутдин РН. Фармакология. М.: ГЭОТАР Медиа; 2008. [Alyautdin RN. Pharmacology. Moscow: GEOTAR Media; 2008. (In Russ.)]
3. Holman RR, Paul SK, Bethel MA, et al. 10-years follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes. Engl J Med 2008; 359: 1577–89.
4. Анциферов МБ, Дорофеева ЛГ. Ингибитор дипептидилпептидазы-4-вилдаглиптин — новый препарат в терапии сахарного диабета 2-го типа. Лечащий врач 2010 [дата обращения: 01.02.2018]. Доступно на: <https://www.lvrach.ru/2010/03/12348021/> [Antsiferov MB, Dorofeeva LG. The inhibitor of dipeptidyl peptidase-4-vildagliptin a new drug in the therapy of diabetes mellitus of the 2nd type. Lechaschi Vrach 2010 [cited 01 Feb 2018]. Available from: <https://www.lvrach.ru/2010/03/12348021/> (In Russ.)]
5. Garber A. et al. Effects of Vildagliptin on Glucose Control in Patients with Type 2 Diabetes Inadequately Controlled with a Sulphonylurea. Diabetes, Obesity and Metabolism 2008; 10: 1326–463.
6. Сабанов АВ, Петунина НА, Матвеев НВ, Лунева АВ. Сравнительная оценка клинико-экономической эффективности ингибиторов дипептидилпептидазы-4 в терапии сахарного диабета 2-го типа. Эндокринология 2015; 3: 65–72. [Sabanov AV, Petunina NA, Matveev NV, Luneva AV. Comparative evaluation of clinical and cost-effectiveness of inhibitors dipeptidylpeptidase-4 in the therapy of diabetes mellitus of the 2nd type. Endocrinology 2015; 3: 65–72. (In Russ.)]
7. Букатина ТМ, Казаков АС, Вельц НЮ, Дармо-стукова МА, Колесникова ЕЮ, Аляутдин РН, Романов БК. Ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2: риск кетоацидоза. Безопасность и риск фармакотерапии 2016; 2: 33–40. [Bukatina TM, Kazakov AS, Velts NU, Darmostukova MA, Kolesnikova EY, Alyautdin RN, Romanov BK. Inhibitors of sodium-glucose cotransporter 2: risk of ketoacidosis. Safety and risk of pharmacotherapy 2016; 2: 33–40. (In Russ.)]
8. Городецкая ГИ, Кукес ВГ, Белков СА, Казаков РЕ, Сереброва СЮ, Муслимова ОВ, Родина ТА, Александров АА. Фармакогенетическое тестирование в оптимизации терапии сахарного диабета 2 типа препаратами сульфонилмочевины. Вестник научного центра экспертизы средств медицинского применения 2017; 4: 233–41. [Gorodetskaya GI, Kukes VG, Belkov SA, Kazakov RE, Serebrova SU, Muslimova OV, Rodina TA, Aleksandrov AA. Pharmacogenetic testing in optimization of treatment of type 2 diabetes mellitus with sulfonylurea drugs. The Bulletin of the Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products 2017; 4: 233–41. (In Russ.)]
9. FDA [Internet]. 2018 (дата обращения: 05.03.2018). Available from: <https://www.fda.gov/Drugs/default.htm>.
10. Health Canada [Internet]. 2018 (дата обращения: 05.03.2018) Available from: <https://www.canada.ca/en/health-canada.html>
11. Медицинский словарь для регулятивной деятельности (Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) [Интернет] (дата обращения: 03.03.2018). Доступно на: <https://www.meddra.org/> [Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) [Internet] (cited 2018 March 3). Available from: <https://www.meddra.org/> (In Russ.)]

ОБ АВТОРАХ

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

Романова Татьяна Владимировна. Аналитик 1 категории отдела экспертного анализа безопасности лекарственных средств Управления экспертизы безопасности лекарственных средств.

Букатина Татьяна Михайловна. Старший аналитик отдела методологии экспертного анализа Управления экспертизы безопасности лекарственных средств, канд. мед. наук.

Журавлева Евгения Олеговна. Начальник отдела экспертного анализа безопасности лекарственных средств Управления экспертизы безопасности лекарственных средств.

Кутехова Галина Викторовна. Аналитик 1 категории отдела экспертного анализа безопасности лекарственных средств Управления экспертизы безопасности лекарственных средств.

Снегирева Ирина Илларионовна. Начальник отдела экспертизы побочного действия МИБП Управления экспертизы безопасности лекарственных средств, канд. мед. наук.

Дармостукова Мария Андреевна. Старший аналитик отдела экспертизы побочного действия МИБП Управления экспертизы безопасности лекарственных средств.

Каперко Дмитрий Алексеевич. Старший аналитик отдела методологии экспертного анализа Управления экспертизы безопасности лекарственных средств.

Вельц Наталья Юрьевна. Старший аналитик отдела методологии экспертного анализа Управления экспертизы безопасности лекарственных средств, канд. биол. наук, доцент.

Казakov Александр Сергеевич. Начальник отдела методологии экспертного анализа Управления экспертизы безопасности лекарственных средств, канд. мед. наук.

Шубникова Елена Владимировна. Старший аналитик отдела методологии экспертного анализа Управления экспертизы безопасности лекарственных средств, канд. мед. наук.

Аляутдин Ренад Николаевич. Начальник Управления экспертизы безопасности лекарственных средств, д-р мед. наук, профессор.

*Статья поступила 04.04.2018
Article was received 4 April 2018*

AUTHORS

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

Romanova Tatyana V. Analyst of the 1st category of Department for Expert Analysis of Medicinal Products' Safety of the DEMPS.

Bukatina Tatyana M. Senior Analyst of Department of Expert Analysis Methodology of the DEMPS. PhD.

Zhuravleva Eugenia O. Head of Department for Expert Analysis of Medicinal Products' Safety of the DEMPS.

Kutekhova Galina V. Analyst of the 1st category of Department for Expert Analysis of Medicinal Products' Safety of the DEMPS.

Snegireva Irina I. Head of Department for Evaluation of MIBPs Side Effects of the DEMPS. PhD.

Darmostukova Maria A. Senior Analyst Department for Evaluation of MIBPs Side Effects of the DEMPS.

Kaperko Dmitry A. Senior Analyst of Department of Expert Analysis Methodology of the DEMPS.

Velts Natalia Yu. Senior Analyst of Department of Expert Analysis Methodology of the DEMPS. PhD.

Kazakov Alexander S. Head of Department of Expert Analysis Methodology of the DEMPS. PhD.

Shubnikova Elena V. Senior Analyst of Department of Expert Analysis Methodology of the DEMPS. PhD.

Alyautdin Renad N. Head of Division for Evaluation of Medicinal Products' Safety. MD, DSc (Med), prof.

*Принята к печати 08.05.2018
Accepted for publication 8 May 2018*