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 полиартикулярного 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