

## Мониторинг литературы для фармаконадзора

\*А. Г. Худошин<sup>1</sup>, С. Сюй<sup>1</sup>, Б. К. Романов<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Elsevier B.V., ул. Радарвег, д. 29, Амстердам, 1043 NX, Нидерланды

<sup>2</sup> 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<sup>®</sup>, Embase<sup>®</sup> и eLibrary по 35 препаратам. Показано, что поиск в базе данных Embase<sup>®</sup> 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](mailto:a.khudoshin@elsevier.com)

## Literature Monitoring for Pharmacovigilance

\*A. G. Khudoshin<sup>1</sup>, X. Xu<sup>1</sup>, B. K. Romanov<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Elsevier B.V., 29 Radarweg, 1043 NX Amsterdam, The Netherlands

<sup>2</sup> 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<sup>®</sup>, MEDLINE<sup>®</sup> and eLibrary for 35 drugs. It has been shown that the search in the Embase<sup>®</sup> 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](mailto: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)<sup>1</sup>.

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 У. К. Локе 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» ЕМА<sup>2</sup> и «Правила надлежащей практики фармаконадзора Евразийского экономического союза», утвержденные Советом Евразийской экономиче-

ской комиссии<sup>3</sup>, «Отраслевая инструкция: планирование фармаконадзора Е2Е» Управления по контролю за качеством продуктов питания и лекарственных средств США<sup>4</sup>.

В правилах надлежащей практики фармаконадзора (Good pharmacovigilance practices, GVP) ЕМА<sup>5</sup> и Евразийского экономического союза (ЕАЭС)<sup>6</sup> указаны (в разделе 7.1.1.1.2) такие базы данных, как MEDLINE<sup>®</sup>, Embase<sup>®</sup>, 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 элементов<sup>7</sup>.

### 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<sup>®</sup>, MEDLINE<sup>®</sup>, Scopus ежегодно пополняются миллионами новых записей.

<sup>1</sup> Good pharmacovigilance practices. ЕМА. [http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/document\\_listing/document\\_listing\\_000345.jsp](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/document_listing/document_listing_000345.jsp)

<sup>2</sup> Там же.

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

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

<sup>5</sup> Там же.

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

<sup>7</sup> 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](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. Комплайнс ДРУ и регуляторных органов

В 2015 году при ЕМА начала функционировать Служба мониторинга медицинской литературы (Medical Literature Monitoring, MLM)<sup>8</sup>. 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 стратегии<sup>9</sup>.

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 %.

<sup>8</sup> 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](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general_content_000633.jsp)

<sup>9</sup> 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](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<sup>10, 11</sup>.

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 журналов<sup>12</sup> против более 5200 журналов в MEDLINE®<sup>13</sup>. Embase индексирует материалы и рефераты 7000 научных конференций<sup>14</sup>. 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 ЛС<sup>15</sup>, 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-

<sup>10</sup> Good pharmacovigilance practices. EMA, 2018.

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

<sup>12</sup> 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/](https://service.elsevier.com/app/answers/detail/a_id/18877/c/10547/supporthub/embase/)

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

<sup>14</sup> Which conferences are covered in Embase? Elsevier, 2018. [https://service.elsevier.com/app/answers/detail/a\\_id/18932/c/10547/supporthub/embase/](https://service.elsevier.com/app/answers/detail/a_id/18932/c/10547/supporthub/embase/)

<sup>15</sup> A Comparison of Emtree® and MeSH®. Elsevier, 2015. [http://supportcontent.elsevier.com/Support Hub/Embase/Files & Attachements/4685-Embase\\_White Paper\\_Comparison of Emtree and MeSH\\_July 2015.pdf](http://supportcontent.elsevier.com/Support Hub/Embase/Files & Attachements/4685-Embase_White Paper_Comparison of Emtree and MeSH_July 2015.pdf)

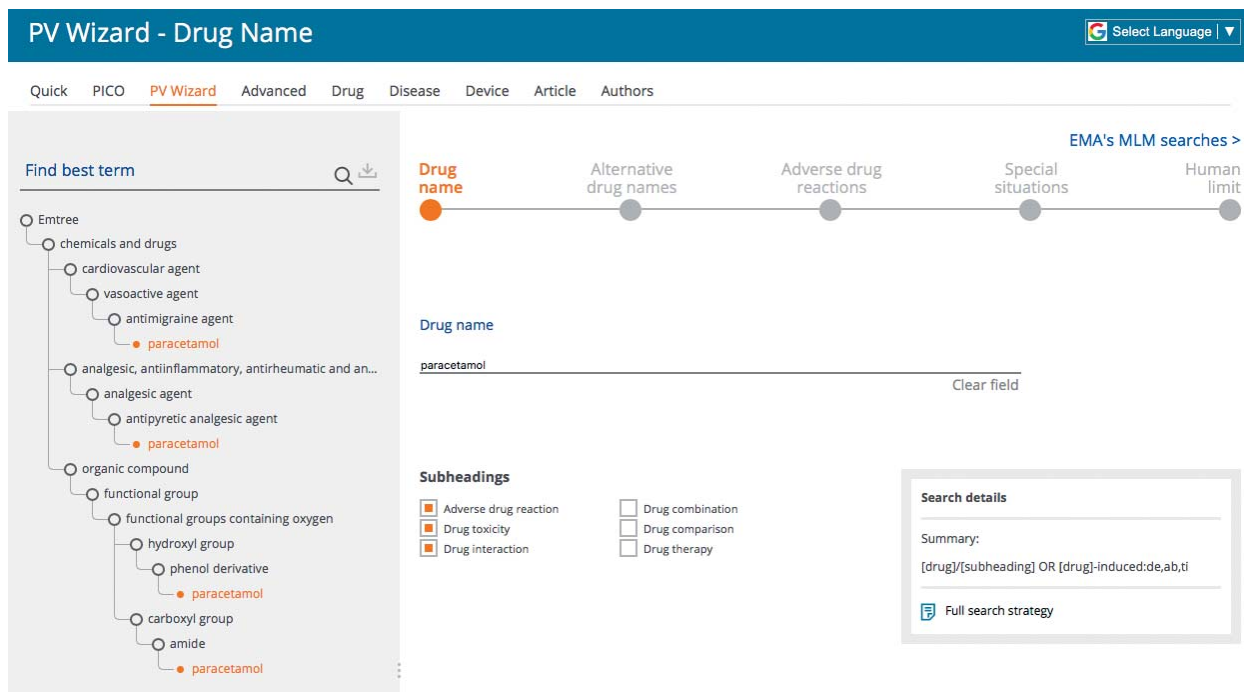


Рис. 1. PV Wizard — специальная поисковая форма, интегрированная в базу Embase®

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 21 382 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 надзора<sup>16</sup>.

<sup>16</sup> 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](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   |
| Лефлуноמיד            | leflunomide [Supplementary Concept] OR "leflunomide" [All Fields]  | leflunomide'  | leflunomide OR Лефлуноמיד                   | 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 + Флютиказон 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-





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

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

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

- Emtree
  - 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 'breast feeding'/de,ab,ti 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

**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))))

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 индексирющие 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 парацетамола<sup>17</sup>.

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 Emtree®, 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 Emtree® 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).

<sup>17</sup> 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](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*