

УДК 615.065

<https://doi.org/10.30895/2312-7821-2022-10-3-218-229>

Обзорная статья | Review



Рекомендации по мониторингу информации о безопасности и эффективности лекарственных препаратов в Российской Федерации в контексте фармаконадзора

К.С. Мильчаков

Научное медицинское агентство «Литобзор»,
Профсоюзная ул., д. 3, Москва, 117036, Российская Федерация

✉ Контактное лицо: Мильчаков Кирилл Сергеевич info@lit-review.ru

РЕЗЮМЕ

Мониторинг информации о безопасности и эффективности лекарственных препаратов, в ходе которого осуществляется поиск данных о пользе и рисках их применения на пострегистрационном этапе, является одним из наиболее важных критических процессов фармаконадзора. Цель работы: систематизация инструментов и рекомендаций, необходимых для эффективного проведения мониторинга информации о безопасности и эффективности лекарственных препаратов. В статье приведены результаты анализа нормативной базы и современного инструментария для проведения мониторинга научной литературы и информации сети Интернет в рамках осуществления рутинного фармаконадзора. Основными ресурсами, рекомендуемыми для мониторинга информации, являются открытые научные медицинские библиографические базы данных, научные журналы, сайты регуляторных органов, сайты международных организаций, осуществляющих мониторинг эффективности и безопасности лекарственных препаратов, социальные сети, интернет-ресурсы сообществ пациентов. Представлены рекомендации по количеству ресурсов для проведения качественного мониторинга, по формированию и пересмотру поисковой стратегии, основанные на данных из актуальной нормативно-правовой документации и опыте международных надлежащих практик фармаконадзора. Рассмотрены современные технологические решения в сфере мониторинга информации, обоснована целесообразность использования держателями регистрационных удостоверений новых достижений в таких сферах, как Data Science, обработка естественного языка (natural language processing, NLP) для сбора и анализа данных о безопасности и эффективности лекарственных препаратов. Регулярное обновление стратегии поиска информации, актуализация информационных каналов, использование программных продуктов для автоматического сбора и анализа данных из различных источников, а также создание системы непрерывного обучения для специалистов по фармаконадзору позволит качественно осуществлять мониторинг информации о безопасности и эффективности лекарственных препаратов.

Ключевые слова: фармаконадзор; мониторинг литературы; мониторинг информации; надлежащая практика фармаконадзора; нежелательные реакции; лекарственное средство; безопасность

Для цитирования: Мильчаков К.С. Рекомендации по мониторингу информации о безопасности и эффективности лекарственных препаратов в Российской Федерации в контексте фармаконадзора. *Безопасность и риск фармакотерапии*. 2022;10(3):218–229. <https://doi.org/10.30895/2312-7821-2022-10-3-218-229>

Recommendations on Informational Monitoring of the Safety and Efficacy of Medicinal Products in the Russian Federation as Part of Pharmacovigilance

K.S. Milchakov

LitReview Agency,
3 Profsoyuznaya St., Moscow 117036, Russian Federation

✉ Corresponding author: **Kirill S. Milchakov** info@lit-review.ru

ABSTRACT

Monitoring of information on the safety and efficacy of medicinal products that involves searching for data on benefits and risks of the post-approval use of medicinal products is one of the most important pharmacovigilance processes. The aim of the study was to summarise instruments and recommendations for effective monitoring of information on the safety and efficacy of medicinal products. The article presents the results of the analysis of the regulatory framework and modern tools for scientific literature and Internet information monitoring as part of routine pharmacovigilance. The main resources recommended for information monitoring are open-source scientific and medical bibliographic databases; scientific journals; websites of regulatory authorities and international organisations that monitor the efficacy and safety of medicines; social networks; and online patient communities. Drawing upon current regulatory documents and international good pharmacovigilance practices, the article presents recommendations on the number of resources needed for conducting qualitative monitoring and on the formulation and revision of a search strategy. It describes modern technological solutions in the field of information monitoring, substantiating the suitability of new achievements in such areas as Data Science and natural language processing (NLP) for marketing authorisation holders to collect and analyse data on the safety and efficacy of medicinal products. Regular updates of the search strategy and information channels, the use of software products for the automatic collection and analysis of data from various sources, and the creation of a continuous training system for pharmacovigilance specialists will allow for high-quality monitoring of information on the safety and efficacy of medicines.

Key words: pharmacovigilance; literature monitoring; information monitoring; good pharmacovigilance practice; adverse drug reactions; medicines; safety

For citation: Milchakov K.S. Recommendations on informational monitoring of the safety and efficacy of medicinal products in the Russian Federation as part of pharmacovigilance. *Bezopasnost' i risk farmakoterapii = Safety and Risk of Pharmacotherapy*. 2022;10(3):218–229. <https://doi.org/10.30895/2312-7821-2022-10-3-218-229>

Введение

Мониторинг информации – второй по важности процесс по получению данных для системы фармаконадзора держателя регистрационного удостоверения (ДРУ) после сбора сообщений о нежелательных явлениях (НЯ), поступающих непосредственно ДРУ. В ряде случаев, например, если портфель лекарственных средств ДРУ включает воспроизведенные, растительные и/или гомеопатические препараты, мониторинг литературы оказывается единственным способом получения информации: основные сведения об эффективности и безопасности таких препаратов в рамках системы спонтанного репортирования уже были собраны за годы обращения, а в научной печати биологически активные соединения,

входящие в их состав, продолжают упоминаться. Однако ввиду отсутствия отраслевых стандартов в сфере мониторинга информации, а также недостаточной осведомленности специалистов по фармаконадзору о нормативной базе в этой области, доступных инструментах и ресурсах для формирования стратегии поиска информации о безопасности лекарственных препаратов на надлежащем уровне [1], такой важный критический процесс фармаконадзора, как мониторинг информационных источников, осуществляется ДРУ не в полном объеме.

Цель работы – систематизация инструментов и рекомендаций, необходимых для эффективного проведения мониторинга информации о безопасности и эффективности лекарственных препаратов.

Нормативное регулирование осуществления мониторинга информации о безопасности лекарственных препаратов в контексте функционирования системы фармаконадзора в Российской Федерации

В соответствии с Федеральным законом Российской Федерации от 12.04.2010 № 61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств» (ст. 64) «лекарственные препараты, находящиеся в обращении в Российской Федерации, подлежат мониторингу эффективности и безопасности в целях выявления возможных негативных последствий их применения, индивидуальной непереносимости, предупреждения медицинских работников, специалистов в области ветеринарии, пациентов или владельцев животных и их защиты от применения таких лекарственных препаратов». Основные требования к осуществлению мониторинга информации о результатах применения лекарственных препаратов регламентированы Решением Совета Евразийской экономической комиссии от 03.11.2016 № 87 «Об утверждении Правил надлежащей практики фармаконадзора Евразийского экономического союза» (далее — Решение Совета ЕАЭС № 87, Правила надлежащей практики фармаконадзора ЕАЭС).

Сбор сведений о безопасности лекарственных средств интегрирован в общую систему контроля качества на предприятии и является неотъемлемой частью структуры критических процессов фармаконадзора [2], невыполнение которых может привести к отзыву лекарственного препарата с рынка обращения (Решение Совета ЕАЭС № 87, п. 4.2.7.2, п.п. «ж»).

Наиболее полное из имеющихся законодательных разъяснений сути и целей мониторинга информации содержится в разделе 7 Правил надлежащей практики фармаконадзора ЕАЭС «Организация работы с информацией о нежелательных реакциях на лекарственные препараты» в пунктах 7.1.1.1.2–7.1.1.1.4. Там можно найти важные аспекты мониторинга как процесса и уточнения по поиску информации в медицинской литературе:

1) периодическое проведение мониторинга: 1 раз в неделю по всему портфелю лекарственных препаратов предприятия;

2) характеристики поиска:

- поиск в научной медицинской печати, в том числе в библиографических базах данных

(указаны два ресурса: база данных MEDLINE (веб-интерфейс Pubmed®) и продукт компании Elsevier — база данных Embase®);

- обязательное включение в стратегию поиска местных научных изданий на локальных языках (в случае Российской Федерации — на русском языке);
- стратегия поиска должна включать также поиск на английском языке (в частности, указанные выше базы данных содержат англоязычные библиографические источники).

Предусматривается возможность проведения мониторинга информации не только в научной медицинской литературе, в том числе в периодических научных изданиях, но и данных в сети Интернет, где могут содержаться отзывы, комментарии, записи специалистов здравоохранения и потребителей лекарственных препаратов о последствиях их применения. В случае обнаружения подобных записей проводят их валидацию, и полученная информация далее расценивается как спонтанное сообщение.

Правила надлежащей практики фармаконадзора регламентируют поиск информации о безопасности лекарственных препаратов в таких источниках, как «...веб-сайты, веб-страницы, блоги, видеоблоги, социальные сети, интернет-форумы, видеочаты, порталы по теме здравоохранения, находящиеся под их [ДРУ] управлением или ответственностью, на наличие потенциальных сообщений о подозреваемых нежелательных реакциях».

Особое внимание при проведении мониторинга источников информации следует уделять сайтам регуляторных органов (пункт 2.17.1 Правил надлежащей практики фармаконадзора ЕАЭС), на которых размещены сведения о профиле безопасности и изменению отношения ожидаемой пользы к возможному риску применения лекарственных препаратов.

Таким образом, основными источниками информации о нежелательных реакциях (НР) при применении лекарственных средств, в соответствии с Правилами надлежащей практики фармаконадзора ЕАЭС, являются медицинская литература, библиографические базы данных, сайты сети Интернет, социальные сети (в том числе форумы сообществ пациентов), а также сайты уполномоченных органов (в Российской Федерации — сайты Министерства здравоохранения, Федеральной службы по надзору в сфере здравоохранения (Росздравнадзор)) и национальные регуляторные агентства других стран (для государств — членов ЕАЭС). Необходимо

отметить, что социальные сети позволяют наиболее полно охватить аудиторию конечных пользователей средств медицинского применения, что делает мониторинг этого канала информации перспективным для задач рутинного фармаконадзора.

Международный опыт мониторинга безопасности и эффективности лекарственных препаратов

Правила надлежащей практики фармаконадзора, ратифицированные на уровне ЕАЭС, являются результатом международного сотрудничества в рамках деятельности Международного совета по гармонизации технических требований к лекарственным средствам для медицинского применения (International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use, ICH). Это сотрудничество активно поддерживается Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ) и Международным обществом по фармаконадзору (International Society of Pharmacovigilance, ISOP) [3]. Для всех стран, присоединившихся к ICH (среди государств — членов ЕАЭС это Россия, Армения, Казахстан), этот документ является обязательным. Основателями и государствами — членами ICH также являются Европейский союз в лице Европейского агентства по лекарственным средствам (European Medicines Agency, EMA), США — Управление по контролю за качеством продуктов питания и лекарственных средств (Food and Drug Administration, FDA), Япония — Министерство здравоохранения, труда и благосостояния (Ministry of Health, Labour and Welfare, MHLW).

Однако в рамках отдельных юрисдикций существуют разночтения в трактовке каналов мониторинга. Так, ключевой термин «литература» интерпретируется по-разному. В документах FDA принято использование термина «научная литература» (scientific literature), в EMA — «научная и медицинская литература» (scientific and medical literature), а в глобальных документах ICH — «мировая литература» (worldwide literature) [4].

Обычно мониторинг источников информации о безопасности лекарственных препаратов выполняет ДРУ. Исключением является централизованная система MLM (Medical Literature Monitoring), функционирующая при поддержке EMA¹. Мониторинг информации

о наиболее значимых молекулах лекарственных средств из разных фармакотерапевтических групп (на момент подготовки статьи — около 400 молекул) осуществляется MLM главным образом по базам данных Embase и EBSCO. Такая централизация позволяет улучшить качество сбора информации, минимизировать ее дублирование и, соответственно, снизить вероятность повторной интерпретации одних и тех же данных.

Основные задачи мониторинга информации при осуществлении фармаконадзора

Еженедельный анализ информации о безопасности лекарственных препаратов (научная литература, регуляторные решения, сведения, полученные из социальных сетей и сообществ пациентов) создает надежный механизм обратной связи, который позволяет динамически отслеживать непрерывное изменение соотношения «польза–риск» лекарственных препаратов [3]. Основные задачи мониторинга информации о безопасности лекарственного препарата — обнаружение спонтанных сообщений о НЯ и НР и данных по эффективности и безопасности лекарственных средств.

Выявление НР базируется на важном процессе — валидации. Валидация спонтанных сообщений проводится на основании четырех критериев (Решение Совета ЕАЭС № 87, п. 7.1.2):

- 1) наличие данных для однозначной идентификации субъекта заполнения (лицо, перенесшее НЯ или НР);
- 2) наличие данных для однозначной идентификации объекта заполнения (лицо, которое непосредственно оставило сообщение на электронной площадке). В случае получения информации из социальных сетей, форумов и т. п. или при самостоятельном заполнении пациентом извещения о НР или отсутствии терапевтического эффекта лекарственного препарата субъектом и объектом может быть одно и то же лицо;
- 3) уточнение и описание состояния, подпадающего под определение НЯ или НР;
- 4) наименование препарата.

Руководствуясь этими критериями, можно сделать ряд важных выводов:

- при надлежащей полноте данных сообщение из так называемых «других источников информации» (Правила надлежащей практики

¹ Medical literature monitoring. EMA; 2021. <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/post-authorisation/pharmacovigilance/medical-literature-monitoring>

фармаконадзора ЕАЭС, п. 7.1.1.1.3) можно считать валидированным;

- при отсутствии указания конкретного производителя или торгового наименования препарата сообщение, которое обладает полнотой данных по всем 4 критериям, должно быть учтено при мониторинге литературы всеми ДРУ, если они осуществляют выпуск препарата на основе того же действующего вещества (Правила надлежащей практики фармаконадзора ЕАЭС, п. 7.1.1.1.4). При наличии торгового наименования или производителя сообщение должно быть учтено только ДРУ этого препарата.

После валидации сообщения о НР необходимо классифицировать содержащуюся в нем информацию по наличию/отсутствию у пациента жизнеугрожающего состояния (серьезная/несерьезная НР), характеру и степени соответствия информации в инструкции по медицинскому применению препарата (предвиденная/непредвиденная НР), наличию/отсутствию потенциальной взаимосвязи явления и применения лекарственного препарата. Информация о серьезных НР должна быть передана в Росздравнадзор в течение 15 календарных дней с даты обнаружения НР (Правила надлежащей практики фармаконадзора ЕАЭС, п. 7.1.7.3).

Еще одна важная задача мониторинга информации — формирование сигналов по безопасности лекарственных средств. Под понятием «новый идентифицированный сигнал» понимается «сигнал, впервые идентифицированный в течение отчетного периода периодического обновляемого отчета по безопасности, с указаниями дальнейших действий для его оценки». Для формирования сигнала необходимо наличие как минимум двух сообщений из независимых источников. В зависимости от тяжести и характера НР, на основе которой сформирован сигнал, он либо фиксируется в базе данных НР предприятия с последующим включением в плановую отчетность по безопасности, либо в срочном порядке репортируется в уполномоченный орган (Правила надлежащей практики фармаконадзора ЕАЭС, п. 2.8.3).

Мониторинг информации в надлежащей практике фармаконадзора

Согласно Правилам надлежащей практики фармаконадзора ЕАЭС мониторинг информации о безопасности лекарственного препарата должен базироваться на следующих принципах:

- наличие зафиксированной поисковой стратегии;
- периодичность исполнения;
- фиксация результатов поиска и их документирование;
- медицинская оценка обнаруженных данных в установленном порядке;
- регулярный пересмотр поисковой стратегии.

Отметим, что наиболее распространенной проблемой для ДРУ является формирование основной поисковой стратегии. Наличие поисковой стратегии, детально изложенной в соответствующем документе в структуре системы контроля качества ДРУ, определяет успешность проведения мониторинга, позволяет контролировать, масштабировать и изменять весь процесс [5]. Стратегия поиска является базовым инструментом для так называемого «систематического обзора» информации, позволяющего получать валидные, воспроизводимые результаты и делать процесс мониторинга отчуждаемым [6]. Стратегия поиска должна включать:

- фиксированный перечень объектов мониторинга;
- перечень информационных ресурсов для поиска;
- список поисковых предложений;
- сформулированные критерии для оценки релевантности информации.

Объектами мониторинга являются международное непатентованное название (МНН) лекарственного препарата, торговое наименование, название препарата на русском и английском языках. Минимальное количество объектов для мониторинга информации о воспроизведенном лекарственном препарате равно двум: МНН на русском и МНН на английском языках. При наличии у лекарственного препарата торговых наименований они также становятся объектами мониторинга и должны быть учтены на русском и английском языках (таким образом, суммарное количество объектов мониторинга становится равным четырем).

Поисковые запросы необходимо максимально адаптировать к тому виду, в котором объекты мониторинга могут быть упомянуты в научных публикациях и иных источниках информации, при этом длинные наименования и названия комбинаций лекарственных препаратов целесообразно по возможности сокращать до последовательности из двух или максимум трех слов. Поисковые запросы должны быть максимально общими в начале поиска и включать только

объекты мониторинга, что повышает чувствительность поиска [7].

Рекомендации по подбору ресурсов для формирования поисковой стратегии мониторинга информации

В условиях большого количества ресурсов, содержащих информацию по лекарственным препаратам, в том числе отзывов потребителей, специалистам по фармаконадзору бывает довольно сложно определить оптимальный набор источников информации для проведения мониторинга и их необходимое количество. Выбор ресурсов для поиска должен обеспечивать максимальный охват информации о применении лекарственного препарата. При подборе ресурсов следует отдавать предпочтение открытым данным (без ограничения доступа к полному тексту искомой информации) для повышения воспроизводимости результатов поиска и обмена информацией. Информационный поиск является библиографическим, то есть осуществляется по краткой библиографической записи, содержащей название, резюме или аннотацию и выходные данные источника информации. Количество ресурсов и источников для поиска информации зависит от:

- фармакотерапевтической группы препарата;
- порядка отпуска лекарственного препарата (рецептурный или безрецептурный);
- профиля безопасности лекарственного препарата и оценки соотношения «польза–риск»;
- срока обращения лекарственного препарата на территории Российской Федерации.

Таким образом, набор ресурсов, используемый при проведении мониторинга информации, должен включать не менее 3 открытых научных медицинских библиографических баз данных, позволяющих производить поиск по МНН лекарственного препарата (и по торговому наименованию при его наличии) на русском и английском языках, что является базовым условием проведения систематического поиска. Для более быстрой индексации данных целесообразно также отдельно выделить наиболее релевантные научные журналы (не менее 10) на русском языке. При выборе научных журналов следует ориентироваться на профиль издания, индекс цитирования РИНЦ (Российский индекс научного цитирования), SJR (SCImago Journal Ranking) и др. (предпочтение следует отдавать российским

индексам), периодичность выхода новых выпусков, наличие аннотации статьи, возможность ознакомиться с аннотацией.

При формировании поисковой стратегии также следует обеспечить мониторинг ресурсов, рекомендуемых Решением Совета ЕАЭС № 87:

- сайтов Министерства здравоохранения Российской Федерации, Росздравнадзора, сайтов международных организаций, занимающихся мониторингом эффективности и безопасности лекарственных препаратов (в т. ч. ВОЗ);
- одной социальной сети, имеющей наибольший охват целевого сегмента населения – потребителей лекарственного препарата в Российской Федерации;
- двух сайтов, которые позволяют систематически отслеживать информацию об использовании лекарственных препаратов конечными потребителями продукта (сайты с отзывами, сайты компаний – производителей лекарственных препаратов, дистрибьюторов, сообществ пациентов).

Информация, полученная из социальных сетей, а также данные об использовании препаратов конечными потребителями должны быть использованы для выявления спонтанных сообщений, а также в качестве модификатора и/или дополнительного источника информации для валидации сообщений (сигналов), полученных из официальных источников.

Объекты мониторинга следует группировать по схожему соотношению «польза–риск» и адаптировать поисковую стратегию для этих групп таким образом, чтобы был обеспечен максимальный охват информации для каждого лекарственного препарата. Для лекарственных препаратов со схожим соотношением «польза–риск» может быть использована единая поисковая стратегия. Мониторинг необходимо осуществлять хотя бы по минимальному перечню информационных ресурсов, но качественно и систематически.

Каналы информации для мониторинга в рамках фармаконадзора

Перечень ресурсов для мониторинга информации о безопасности и эффективности лекарственных средств, составленный на основании требований нормативных документов и собственных рекомендаций автора, представлен в таблицах 1–5.

Таблица 1. Ресурсы сети Интернет для мониторинга информации в рамках рутинных процедур фармаконадзора (сайты регуляторных органов)**Table 1.** Internet resources for information monitoring as part of routine pharmacovigilance processes (websites of regulatory authorities)

Минимальный рекомендованный набор ресурсов <i>Minimum recommended set of resources</i>		Дополнительный рекомендованный набор ресурсов <i>Additional recommended set of resources</i>	
Название ресурса <i>Resource name</i>	Электронный адрес в сети Интернет <i>Website</i>	Название ресурса <i>Resource name</i>	Электронный адрес в сети Интернет <i>Website</i>
Сайт Министерства здравоохранения Российской Федерации <i>Ministry of Health's website</i>	minzdrav.gov.ru	Сайт Управления по контролю за качеством продуктов питания и лекарственных средств <i>Food and Drug Administration's website</i>	fda.gov
		Сайт Европейского агентства по лекарственным средствам <i>European Medicines Agency's website</i>	ema.europa.eu/en
Сайт Федеральной службы по надзору в сфере здравоохранения (Росздравнадзор) <i>Federal Service for Surveillance in Healthcare's website</i>	roszdravnadzor.gov.ru	Сайт Уппсальского центра мониторинга Всемирной организации здравоохранения (база данных нежелательных реакций VigiBase) <i>World Health Organisation Collaborating Centre for International Drug Monitoring, Uppsala Monitoring Centre's website (adverse drug reaction database, VigiBase)</i>	who-umc.org/vigibase/vigibase/

Таблица 2. Ресурсы сети Интернет для мониторинга информации в рамках проведения рутинных процедур фармаконадзора (научные библиографические базы данных)**Table 2.** Internet resources for information monitoring as part of routine pharmacovigilance processes (scientific bibliographic databases)

Минимальный рекомендованный набор ресурсов <i>Minimum recommended set of resources</i>		Дополнительный рекомендованный набор ресурсов <i>Additional recommended set of resources</i>	
Название ресурса <i>Resource name</i>	Электронный адрес в сети Интернет <i>Website</i>	Название ресурса <i>Resource name</i>	Электронный адрес в сети Интернет <i>Website</i>
Medline (интерфейс PubMed®) <i>Medline (PubMed® search interface)</i>	pubmed.ncbi.nlm.nih.gov	eLIBRARY.RU	elibrary.ru
КиберЛенинка <i>CyberLeninka</i>	cyberleninka.ru	EBSCO	ebSCO.com
Google Scholar	scholar.google.com	Embase®	embase.com

Таблица 3. Социальные сети и форумы, позволяющие наиболее полно охватить аудиторию конечных пользователей лекарственных препаратов**Table 3.** Social networks and forums allowing for the fullest coverage of end users of medicinal products

Минимальный рекомендованный набор ресурсов <i>Minimum recommended set of resources</i>		Дополнительный рекомендованный набор ресурсов <i>Additional recommended set of resources</i>	
Название ресурса <i>Resource name</i>	Электронный адрес в сети Интернет <i>Website</i>	Название ресурса <i>Resource name</i>	Электронный адрес в сети Интернет <i>Website</i>
ВКонтакте <i>Vkontakte</i>	vk.com	Одноклассники <i>Odnoklassniki</i>	ok.ru
Отзовик <i>Otzovik</i>	otzovik.com	Подробный перечень представлен в таблице 5 <i>A detailed list is provided in table 5</i>	
Irecommend.ru	irecommend.ru		

Таблица 4. Научные периодические издания для мониторинга информации в рамках рутинных процедур фармаконадзора**Table 4.** Scientific periodical publications for information monitoring as part of routine pharmacovigilance processes

Название ресурса <i>Resource name</i>	Адрес в сети Интернет <i>Website</i>
Научные периодические издания, регулярно публикующие информацию о безопасности лекарственных препаратов <i>Scientific periodicals that regularly publish information on the safety of medicinal products</i>	
Безопасность и риск фармакотерапии <i>Safety and Risk of Pharmacotherapy</i>	risksafety.ru
Клиническая фармакология и терапия <i>Clinical Pharmacology and Therapy</i>	clinpharm-journal.ru
Терапевтический архив <i>Therapeutic Archive</i>	ter-arkhiv.ru
Исследования и практика в медицине <i>Research and Practical Medicine Journal</i>	rpmj.ru
Альманах клинической медицины <i>Almanac of Clinical Medicine</i>	almclinmed.ru
Медицинский Совет <i>Medical Council</i>	med-sovet.pro/jour
Качественная клиническая практика <i>Good Clinical Practice</i>	clininvest.ru/jour
Вестник современной клинической медицины <i>Bulletin of Modern Clinical Medicine</i>	vskmjjournal.org/ru
Ведомости Научного центра экспертизы средств медицинского применения. Регуляторные исследования и экспертиза лекарственных средств <i>Bulletin of the Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products. Regulatory Research and Medicine Evaluation</i>	vedomostincesmp.ru/jour
Consilium Medicum	consilium.orscience.ru
Research Results in Pharmacology	rrpharmacology.pensoft.net
The BMJ	bmj.com
The Lancet	thelancet.com
Профильные медицинские журналы* (рекомендовано включать в перечень ресурсов, ориентируясь на фармакотерапевтическую группу лекарственного препарата) <i>Specialised medical journals* (recommended for inclusion into the list of resources according to the pharmacotherapeutic group of the medicinal product of interest)</i>	
Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии <i>Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology</i>	gastro-j.ru/jour/index
Артериальная гипертензия <i>Arterial Hypertension</i>	htn.almazovcentre.ru/jour/index
Российский кардиологический журнал <i>Russian Journal of Cardiology</i>	russjcardiol.elpub.ru
Рациональная фармакотерапия в кардиологии <i>Rational Pharmacotherapy in Cardiology</i>	gnicpm.ru/speczialistam/journals/racziionalnaya-farmakoterapiya-v-kardiologii.html

*Журналы с импакт-фактором по Российскому индексу цитирования $\geq 0,2$, включенные в Перечень рецензируемых научных изданий, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук, на соискание ученой степени доктора наук.

*Journals having an impact factor in the Russian Science Citation Index ≥ 0.2 and included into the List of peer-reviewed scientific journals for the publication of key research results by aspiring Candidates of Sciences and Doctors of Sciences required for completing the degree.

В таблице 5 представлены ресурсы сообществ пользователей и пациентов, в которых может размещаться информация о случаях развития НР при применении лекарственных

препаратов, рекомендуемые автором статьи в качестве дополнительных источников для мониторинга информации в рамках осуществления критических процессов в фармаконадзоре.

Таблица 5. Примеры ресурсов сети Интернет, содержащих информацию о случаях развития нежелательных реакций при применении лекарственных препаратов

Table 5. Examples of Internet resources containing information on adverse drug reaction cases

Название ресурса <i>Resource name</i>	Электронный адрес в сети Интернет <i>Website</i>
Неспециализированные форумы с большой аудиторией <i>General forums with large audiences</i>	
Форум Woman.ru <i>Woman.ru forum</i>	woman.ru/forum/
Пациентские форумы (все нозологии) <i>Patient forums (all medical conditions)</i>	
Национальный медицинский форум <i>National Medical Forum</i>	doctorsforum.ru/
Недуг.ру <i>Nedug.ru</i>	forum.nedug.ru/forum.php
Дискуссионный клуб Русского Медицинского Сервера <i>Discussion club of the Russian Medical Server</i>	forums.rusmedserv.com/
Женский форум <i>Woman's forum</i>	lady-society.ru/forum/zdorove
Примеры пациентских и медицинских форумов по нозологиям <i>Examples of patient and medical forums for specific conditions</i>	
Гепатит В / Hepatitis B	
Гепатит форум <i>Hepatitis Forum</i>	hv-info.ru/gepatit-forum/
Гепатит.ру <i>Hepatit.ru</i>	gepatit.ru/forum/
Гепатиту Нет <i>Hepatitu Net (No to Hepatitis)</i>	gepatitu.net/forum/
ВИЧ / HIV	
HIV [+]	forum.hiv.plus/
Современный форум о ВИЧ <i>Modern Forum on HIV</i>	forum.u-hiv.ru/forum/11
Форумы ВИЧ+ Знакомства и общение <i>HIV+ Dating and Communication Forums</i>	mirplus.info/?p=forum
Форум для людей, живущих с ВИЧ/СПИД. Общение и знакомства для ВИЧ+. Новости медицины, статьи, лечение ВИЧ <i>Forum for People Living with HIV/AIDS. Communication and Dating for the HIV+. Medical News, Articles, HIV Treatment</i>	hivlife.info/forum.php
Онкология / Oncology	
ОНКОЛОГИЯ – общение <i>ONCOLOGY – communication</i>	vk.com/onko_blog
Рак победим. Пациентский раздел <i>We Will Defeat Cancer, the section for patients</i>	rakpobedim.ru/forum/

Продолжение таблицы 1

Table 1 (continued)

Название ресурса <i>Resource name</i>	Электронный адрес в сети Интернет <i>Website</i>
Эректильная дисфункция / <i>Erectile dysfunction</i>	
Лечение простатита и повышение потенции. Форум о мужском здоровье <i>Treatment of Prostatitis and Enhancement of Sexual Potency. Men's Health Forum</i>	hron-prostatit.ru/forum/
Интимная хирургия <i>Intimate Surgery</i>	uro-forum.ru
Мужской форум: лечение импотенции, применение и отзывы о дженериках виагры, сиалиса, левитры <i>Men's Forum: Impotence Treatment, Application and Reviews of Generic Viagra, Cialis, Levitra</i>	ro-ru.ru/
Бронхолегочные заболевания / <i>Bronchopulmonary diseases</i>	
Победим туберкулез вместе — лечение, симптомы <i>Let's Defeat Tuberculosis Together: Treatment, Symptoms</i>	vk.com/tubtub
Туберкулез: поддержка и ответы <i>Tuberculosis: Support and Answers</i>	vk.com/hopetb
Неврология / <i>Neurology</i>	
Психиатрия: форум — все, что имеет отношение к психиатрии <i>Psychiatry: a Forum on Everything Related to Psychiatry</i>	neuroleptic.ru/
Душевное равновесие <i>Mental Balance</i>	psy-ru.org/viewforum.php?f=3
Шиза.нет: шизофрения форум — лечение общением <i>Schiza.net: a Schizophrenia Forum for Treatment via Communication</i>	schiza.net/
Форум «Шизофрения и Я». Общение страдающих душевными расстройствами, их врачей, близких и всех заинтересованных. Взаимопомощь и творчество <i>Schizophrenia and Me, a forum for communication of people suffering from mental disorders, their doctors, relatives, and all interested people; mutual assistance; and creativity</i>	schizonet.ru/forum/
Офтальмология / <i>Ophthalmology</i>	
Все о глазах. Офтальмологический форум <i>All about the Eyes. Ophthalmology Forum</i>	forum.vseoglazah.ru/
Дерматология / <i>Dermatology</i>	
Герпес — истории — лечение — отзывы пациентов! <i>Herpes — Stories — Treatment — Patient Reviews!</i>	vk.com/club94174838
Панкреатит / <i>Pancreatitis</i>	
Панкреатит инфо <i>Pancreatitis Info</i>	pankreatitu.info/forum/
Болезнь Бехтерева / <i>Bekhterev's disease</i>	
Форум о болезни Бехтерева <i>Forum about Bekhterev's Disease</i>	artritu.net.ru/forum/
Сахарный диабет / <i>Diabetes mellitus</i>	
Диабет форум <i>Diabetes Forum</i>	diabet-forum.ru/

Автоматические алгоритмы сбора и анализа информации для мониторинга безопасности и эффективности лекарственных препаратов

Осуществление мониторинга информации о безопасности лекарственных препаратов для компаний, имеющих большой портфель препаратов, является трудозатратным. С развитием компьютерных технологий стала возможной автоматизация многих типовых процессов по классификации и анализу текстов [8]. Например, такой времязатратный процесс, как тегирование и выделение ключевых слов в содержании статей для их индексации в библиографической базе данных MEDLINE (ежедневно – до 7000 статей) до недавнего времени производился специалистами Национального центра биотехнологической информации США (National Center for Biotechnology Information, NCBI) исключительно вручную. Именно поэтому индексация статьи и присвоение ей медицинских предметных рубрик в соответствии со словарем Medical Subject Headings (MeSH), используемым в MEDLINE, занимала от 3 до 6 месяцев [9].

В настоящее время различные научные коллективы в сфере Data Science (наука о данных) реализуют пилотные проекты по распознаванию текстовых тематик и передаче информации автоматическим алгоритмам. Результаты показывают высокую точность работы моделей по оценке контекста, в котором упоминается название препарата, автоматического присвоения тегов и выделения ключевых слов на основе подходов прикладной математики к обработке естественного языка (natural language processing, NLP). Использование NLP позволяет выполнять автоматическое распознавание контекста упоминания объекта мониторинга и классифицировать текст на основании определенных заранее рубрик [8]. В контексте фармаконадзора такими рубриками могут быть «эффективность», «снижение безопасности», «жизнеугрожающее состояние» и др.

Развитие и совершенствование искусственного интеллекта является перспективным направлением для дальнейшего развития системы фармаконадзора, в частности, для ана-

лиза больших данных и быстрого реагирования при возникновении реальных проблем безопасности [10]. Поэтому в фармацевтических компаниях целесообразно формировать мультидисциплинарные команды для непрерывного совершенствования информационных технологий для фармаконадзора, а в уже существующих коллективах – внедрять новые автоматизированные подходы к мониторингу информации и создавать систему непрерывного обучения для специалистов по фармаконадзору.

Заключение

Мониторинг информации о пострегистрационном опыте применения лекарственных препаратов на основании скрининга научной литературы и ресурсов сети Интернет – важный источник данных для фармаконадзора. Ключевыми моментами мониторинга являются формирование основной поисковой стратегии (перечней объектов мониторинга, источников данных, поисковых запросов) и протоколирование результатов еженедельных циклов. При этом следует учитывать потребность в кадровых ресурсах, необходимых для осуществления мониторинга хотя бы по минимальному набору источников, но качественно и систематически. Следует регулярно пересматривать и обновлять стратегию поиска, а также производить ревизию информационных каналов, что позволит обеспечить наиболее полное покрытие «информационного следа» применения лекарственного препарата.

Одним из путей оптимизации мониторинга информации о безопасности лекарственных препаратов, в первую очередь для компаний, имеющих большой портфель препаратов, может стать использование программных продуктов, основанных на автоматическом сборе и анализе данных из различных источников: библиографических баз данных, научных журналов, сайтов регуляторных органов, социальных сетей. Для качественного выполнения ДРУ подобных задач оптимальным является создание мультидисциплинарной команды, объединяющей специалистов как в области фармаконадзора, так и в области разработки и внедрения программных решений с использованием NLP и Data Science в целом.

Литература / References

1. Голоенко НГ, Ягудина РИ, Куликов АЮ, Серпик ВГ, Проценко МВ, Карапетян ДГ. Результаты социологического исследования по изучению информационной потребности специалистов системы мониторинга безопасности лекарственных препаратов в формировании мастер-файла системы фармаконадзора. *Безопасность и риск фармакотерапии*. 2020;8(2):84–9. [Goloenko NG, Yagudina RI, Kulikov AY, Serpik VG, Protsenko MV, Karapetyan DG. Results of a sociological survey on the needs of drug safety monitoring specialists for information on the creation of the pharmacovigilance system master file. *Bezopasnost' i risk farmakoterapii = Safety and Risk of Pharmacotherapy*. 2020;8(2):84–9 (In Russ.)] <https://doi.org/10.30895/2312-7821-2020-8-2-84-89>
2. Beninger P. Pharmacovigilance: an overview. *Clin Ther*. 2018;40(12):1991–2004. <https://doi.org/10.1016/j.clinthera.2018.07.012>
3. 18th ISoP Annual Meeting “Pharmacovigilance without borders”. Geneva, Switzerland, 11–14 November, 2018. *Drug Saf*. 2018;41(11):1103–273. <https://doi.org/10.1007/s40264-018-0719-2>
4. Sardella M, Belcher G, Lungu C, Ignoni T, Camisa M, Stenver DI, et al. Monitoring the manufacturing and quality of medicines: a fundamental task of pharmacovigilance. *Ther Adv Drug Saf*. 2021;12:20420986211038436. <https://doi.org/10.1177/20420986211038436>
5. Khan KS, Kunz R, Kleijnen J, Antes G. Five steps to conducting a systematic review. *J R Soc Med*. 2003;96(3):118–21. <https://doi.org/10.1258/jrsm.96.3.118>
6. Agoritsas T, Merglen A, Courvoisier DS, Combes C, Garin N, Perrier A, Perneger TV. Sensitivity and predictive value of 15 PubMed search strategies to answer clinical questions rated against full systematic reviews. *J Med Internet Res*. 2012;14(3):e85. <https://doi.org/10.2196/jmir.2021>
7. Koutsomitropoulos DA, Andriopoulos AD. Automated MeSH indexing of biomedical literature using contextualized word representations. In: Maglogiannis I, Iliadis L, Pimenidis E, eds. *AIAI 2020: Artificial Intelligence Applications and Innovations*. IFIP Advances in Information and Communication Technology book series; Vol. 583. Springer, Cham. https://doi.org/10.1007/978-3-030-49161-1_29
8. Luo Y, Thompson WK, Herr TM, Zeng Z, Berendsen MA, Jonnalagadda SR, et al. Natural language processing for EHR-based pharmacovigilance: a structured review. *Drug Saf*. 2017;40(11):1075–89. <https://doi.org/10.1007/s40264-017-0558-6>
9. Mao Y, Lu Z. MeSH now: automatic MeSH indexing at PubMed scale via learning to rank. *J Biomed Semant*. 2017;8(15):15. <https://doi.org/10.1186/s13326-017-0123-3>
10. Jagannatha A, Liu F, Liu W, Yu H. Overview of the first natural language processing challenge for extracting medication, indication, and adverse drug events from Electronic Health Record Notes (MADE 1.0). *Drug Saf*. 2019;42(1):99–111. <https://doi.org/10.1007/s40264-018-0762-z>

Благодарности. Работа выполнена без спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Автор является правообладателем и разработчиком программного обеспечения для автоматизации литературного мониторинга LitVisor®, однако этот факт не влияет на позицию автора и интерпретацию описываемых фактов и положений в настоящей статье.

Acknowledgements. The study was performed without external funding.

Conflict of interest. The author is the copyright holder and developer of the literature monitoring automation software LitVisor®; however, this fact has no impact on his view and interpretation of the facts and provisions discussed in this article.

ОБ АВТОРЕ / AUTHOR

Мильчаков Кирилл Сергеевич, канд. мед. наук, доцент.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4092-2539>
info@lit-review.ru

Kirill S. Milchakov, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4092-2539>
info@lit-review.ru

Статья поступила 24.01.2022
После доработки 07.06.2022
Принята к печати 30.08.2022

Article was received 24 January 2022
Revised 7 June 2022
Accepted for publication 30 August 2022