

ПОСТМАРКЕТИНГОВЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ БЕЗОПАСНОСТИ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ: АНАЛИЗ РЕКОМЕНДАЦИЙ ЗАРУБЕЖНЫХ РЕГУЛЯТОРНЫХ ОРГАНОВ

*Е. В. Шубникова, Т. М. Букатина, Д. А. Каперко, Н. Ю. Вельц, М. А. Дармостукова,
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. Мониторинг информации по безопасности различных лекарственных средств становится более актуальным с каждым днем, так как увеличивается число лекарственных препаратов на фармацевтическом рынке, появляются генерические препараты, биоаналогичные препараты. Длительное пострегистрационное применение того или иного лекарственного препарата позволяет накопить достаточную доказательную базу и опыт применения в различных популяционных группах, изучить особенности применения этого препарата. Информацию о безопасном применении новых лекарственных препаратов можно получить в отдельных научных публикациях. Помимо публикаций в специализированной научной литературе, регуляторные органы различных государств на основании новой информации дают заключения о необходимости внесения изменений в инструкции по медицинскому применению. При анализе рекомендаций российских и зарубежных регуляторных органов по ограничению обращения лекарственных средств и/или по необходимости внесения изменений в инструкции по их медицинскому применению в связи с изменением оценки профиля безопасности сотрудниками УЭБЛС ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России было выявлено 16 административных решений зарубежных регуляторных органов, содержащих информацию о ряде ЛС, зарегистрированных в России. Все рекомендации мы считаем важной информацией по безопасности лекарственных средств, которая адресована специалистам в области медицины, в частности, лицам, уполномоченным по фармаконадзору в фармацевтических компаниях. Кроме того, данная информация может быть интересна врачам различных специальностей, которые в своей практике используют бупренорфин, венлафаксин, гадолиниевые контрастные лекарственные средства гидроксизилкрахмал, даклизумаб, дулоксетин, деносумаб, кладрибин, кломифена цитрат, милнаципран, метотрексат, пеметрексет, радия дихлорид, рифампицин, фебуксостат, флупиртин.

Ключевые слова: пострегистрационные исследования; профиль безопасности; лекарственные средства; инструкции по медицинскому применению; фармаконадзор

Для цитирования: Шубникова ЕВ, Букатина ТМ, Каперко ДА, Вельц НЮ, Дармостукова МА, Казаков АС и др. Постмаркетинговые исследования безопасности лекарственных средств: анализ рекомендаций зарубежных регуляторных органов. *Безопасность и риск фармакотерапии.* 2018; 6(3): 130–137. <https://doi.org/10.30895/2312-7821-2018-6-3-130-137>

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

POST-MARKETING DRUG SAFETY RESEARCH: ANALYSIS OF RECOMMENDATIONS OF FOREIGN REGULATORS

*E. V. Shubnikova, T. M. Bukatina, D. A. Kaperko, N. Yu. Velts, M. A. Darmostukova,
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. The monitoring of information on the safety of various drugs is becoming more relevant day by day, as the number of drugs on the pharmaceutical market increases, generic drugs, bio-analogous drugs appear. Long-term post-marketing use of a medicinal product allows to accumulate a sufficient evidence base and experience of application in various population groups, to study the features of the use of this drug. Information on the safe use of new drugs can be obtained in selected scientific publications. In addition to publications in the specialized scientific literature, regulators of different countries on the basis of new information give opinions on the need to make changes in instructions for

medical use. When analyzing the recommendations of Russian and foreign regulatory authorities on restricting the circulation of medicines and / or the need to amend the instructions for their medical use in connection with the change in the assessment of the safety profile, we identified 16 administrative decisions of foreign regulatory bodies containing information about the following drugs registered in Russia. We consider all recommendations to be important information on the safety of medicines, which is addressed to specialists in the field of medicine, in particular to persons authorized by pharmacovigilance in pharmaceutical companies. In addition, this information may be of interest to physicians of various specialties who in their practice use buprenorphine, venlafaxine, gadolinium contrast drugs hydroxyethyl starch, daclizumab, duloxetine, denosumab, cladribine, clomifene citrate, milnacipran, methotrexate, pemetrexet, radium dichloride, rifampicin, phoebusostat, flupirtine.

Key words: post-marketing studies; safety profile; medicines; instructions for medical use; pharmacovigilance

For citation: Shubnikova EV, Bukatina TM, Kaperko DA, Velts NYu, Darmostukova MA, Kazakov AS, et al. Post-marketing Drug Safety Research: Analysis of Recommendations of Foreign Regulators. *Bezopasnost i risk farmakoterapii = Safety and Risk of Pharmacotherapy*. 2018; 6(3): 130–137. <https://doi.org/10.30895/2312-7821-2018-6-3-130-137>

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

1. Бупренорфин

Бупренорфин — опиоидный анальгетик, частичный агонист μ -опиодных рецепторов и частичный антагонист κ -опиодных рецепторов. Применяют для лечения болевого синдрома.

В феврале 2018 года Агентство по контролю лекарственных средств США (FDA) на основании результатов пострегистрационных исследований приняло решение о дополнении инструкций по медицинскому применению лекарственных средств, содержащих бупренорфин + налоксон (сублингвальные таблетки), информацией о риске развития глоссодинии, глоссита, эритемы слизистой рта, гипостезии полости рта и стоматитов [1].

2. Венлафаксин

Венлафаксин — антидепрессант группы селективных ингибиторов обратного захвата норадреналина и серотонина. Применяется при лечении депрессий.

В декабре 2017 года FDA на основании результатов пострегистрационных исследований приняло решение о дополнении инструкций по медицинскому применению лекарственных средств, содержащих венлафаксин, информацией о риске развития кардиомиопатии такоцубо.

Кардиомиопатия такоцубо — приобретенная кардиомиопатия, характеризующаяся транзиторной дисфункцией левого желудочка, клиническими и электрокардиографическими изменениями, которые могут соответствовать картине острого инфаркта миокарда, а также высвобождением кардиоспецифических маркеров при отсутствии коронарной болезни сердца [1].

3. Гадолиниевые контрастные лекарственные средства

Гадолиниевые контрастные лекарственные средства — парамагнитные контрастные средства для проведения магнитно-резонансной томографии (МРТ), обеспечивающие повышение контрастности изображения. Применяются для обнаружения опухолей, очагов инфекции, источника кровотечений.

В декабре 2017 года Агентство по контролю лекарственных средств Великобритании (MHRA) со ссылкой на информацию Европейского медицинского агентства (EMA) после повторного анализа безопасности контрастных лекарственных средств, содержащих гадолиний, одобрило рекомендации, касающиеся ограничения применения некоторых линейных гадолиниевых контрастных лекарственных средств, и приостановку действия регистрационных удостоверений других в связи с большой вероятностью высвобождения гадолиния и его накопления в тканях головного мозга [2].

В исследовании Philipp R. et al. (2018) сравнили способность накопления гадолиния, гадодиамида, гадотерата в тканях головного мозга. Забор тканей головного мозга проводили через 1 неделю, 1 месяц и 2, 3, 4, 5 и 12 месяцев после последней инъекции. Образцы мозга и плазмы отбирали для определения общей концентрации гадолиния с использованием масс-спектрометрии. Смоделировали кинетику гадолиния в тканях с целью оценки площади под кривыми и периодов полувыведения из тканей в течение 12-месячного периода без инъекции.

Гадодиамид вызывал изменения в подкорковых ядрах. Семьдесят пять процентов

общего гадолиния, обнаруженного после последней инъекции гадодиамида ($3,25 \pm 0,30$ нмоль/г), сохранялись в мозжечке через 1 год ($2,45 \pm 0,35$ нмоль/г) за счет связывания растворимого гадолиния с макромолекулами. Изменения в подкорковых ядрах не наблюдались при введении гадотерата, что согласуется с его быстрым, зависящим от времени, вымыванием до фоновых уровней ($0,07 \pm 0,03$ нмоль/г).

После повторного введения гадодиамида большая часть гадолиния была сохранена в головном мозге за счет связывания растворимого гадолиния с макромолекулами. После повторной инъекции гадотерата наблюдались только следы интактного хелатированного гадолиния с временным зазором [3].

В обзоре ЕМА отмечается, что не выявлено отрицательных последствий, связанных с отложением гадолиния в тканях. Рекомендовано ограничить применение ряда внутривенных линейных соединений, содержащих гадолиний, для того чтобы минимизировать риски, связанные с отложением гадолиния в тканях головного мозга. Внутривенные линейные соединения гадолиния (гадоксетовая, гадобеновая кислоты) могут использоваться для исследований печени. Кроме того, гадопентетовая кислота может вводиться внутрь сустава при проведении томографии, так как доза препарата очень мала. Все остальные внутривенные продукты (гадодиамид, гадоверсетамид) должны быть ограничены для использования в странах ЕС [4, 5].

4. Гидроксиэтилкрахмал

Гидроксиэтилкрахмал (ГЭК) — коллоидное плазмозамещающее средство. ГЭК длительно циркулирует в кровяном русле (коллоидоосмотичность), увеличивает объем циркулирующей крови, повышает артериальное давление, скорость оседания эритроцитов. Применяется при гиповолемии, ожогах, травмах, операциях и сепсисе.

На протяжении десятилетий врачи интенсивной терапии использовали растворы ГЭК для лечения гиповолемии и острой кровопотери.

В январе 2018 года комитет по оценке рисков, связанных с безопасностью лекарственных средств (PRAC), ЕМА рекомендовал приостановить продажу инфузионных растворов ГЭК.

Голосование явилось кульминацией пятилетних споров, вызванных публикацией двух рандомизированных исследований, в кото-

рых сообщалось, что применение ГЭК несет серьезные риски. На основе этих публикаций в 2013 году регуляторные органы различных стран начали выносить предупреждения. США добавили предупреждения в маркировку лекарств о повышенном риске смерти и необходимости заместительной терапии при почечной недостаточности, а также ГЭК противопоказаны пациентам с тяжелыми заболеваниями или пациентам с сепсисом или ожогами.

Шведский регулятор обратился к ЕМА с просьбой рассмотреть этот вопрос, сославшись на исследования, в которых было установлено использование ГЭК в запрещенных группах. После 11-недельного процесса в январе ЕМА принято решение о запрете использования ГЭК и изъятия из обращения на фармацевтическом рынке [4].

5. Даклизумаб

Даклизумаб — иммунодепрессивное средство, гуманизированное моноклональное мышинное антитело. Действует как антагонист рецепторов интерлейкина-2 на поверхности Т-лимфоцитов.

В январе 2018 года МНРА обновило рекомендации по ограничению применения препарата даклизумаб у пациентов с рассеянным склерозом в связи с риском развития тяжелых повреждений печени.

Даклизумаб был одобрен в 2016 году FDA для лечения рассеянного склероза. Согласно данным клинических исследований, лекарственное средство предотвращает рецидивы рассеянного склероза эффективнее, чем интерферон бета-1а.

МНРА с целью снижения риска для пациента рекомендует назначать препарат только взрослым с рецидивирующей формой множественного склероза и только в случае отсутствия адекватного ответа на терапию двумя болезнью-модифицирующими препаратами или если другие стандартные препараты противопоказаны.

Рекомендуется не использовать препарат для лечения пациентов с предшествующими заболеваниями печени. Перед началом лечения следует провести скрининг на гепатит В и С, а также оценить уровень печеночных трансаминаз. В случае повышения уровня аспартатаминотрансферазы (АСТ) или аланинаминотрансферазы (АЛТ) выше верхней границы нормы в 2 раза, а также при наличии в анамнезе других аутоиммунных заболеваний терапия даклизумабом противопоказана.

Следует проводить мониторинг показателей АСТ, АЛТ и билирубина перед применением каждой дозы препарата. Необходимо прекратить лечение, если уровень АСТ и АЛТ выше нормы в 3 и более раз. Лабораторные показатели необходимо оценивать на протяжении 6 месяцев после проведенной терапии.

Пациенту следует незамедлительно обратиться к врачу в случае появления признаков печеночной дисфункции: тошноты, рвоты, боли в животе, слабости, потери аппетита, желтушности кожи и склер и потемнения мочи [3, 4].

6. Дулоксетин

Дулоксетин — антидепрессант, ингибитор обратного захвата серотонина и норадреналина. За счет нарушения обратного нейронального захвата этих медиаторов на уровне спинного мозга активируется торможение сенсорных нейронов и повышается порог болевой чувствительности при болевом синдроме. Используется для лечения депрессии, болевой формы диабетической нейропатии.

На основании результатов пострегистрационных исследований FDA приняло решение о дополнении инструкций по медицинскому применению дулоксетина информацией о риске развития стресс-индуцированной кардиомиопатии такоцубо.

Кардиомиопатия такоцубо (*takotsubo*) — это ослабление сократимости левого желудочка, как правило, в результате сильного эмоционального или физического стресса. Точная причина неизвестна, но специалисты считают, что гормоны (например, адреналин) вызывает изменения в клетках сердечной мышцы и/или коронарных сосудах, которые препятствуют эффективному сокращению левого желудочка. Исследователи предполагают, что пожилые женщины более уязвимы из-за снижения уровня эстрогенов после менопаузы.

Симптомы такоцубо неотличимы от симптомов сердечного приступа. На электрокардиограмме (ЭКГ) могут проявляться аномалии, подобные тем, которые возникают при некоторых сердечных приступах — в частности, повышение сегмента ST.

Никаких признаков обструкции коронарных артерий на ангиограмме не отмечается. Регистрируется быстрое, но небольшое увеличение сердечных биомаркеров. При коронарном синдроме изменения концентрации биомаркеров более выражены.

Эхокардиограмма позволяет обнаружить аномалии движения стенок левого желудочка. Наиболее распространенная аномалия при кардиомиопатии такоцубо — это расширение нижней части левого желудочка (вершины). Во время сокращения этот выпуклый желудочек напоминает такоцубо, горшок, используемый японскими рыбаками для захвата осьминогов [1].

7. Деносумаб

Деносумаб — человеческое моноклональное IgG2 антитело, которое с высокой специфичностью связывает RANKL-цитокин, снижая количество и активность остеокластов. В результате деносумаб способствует уменьшению костной резорбции и увеличению массы и прочности кости. Применяется для лечения остеопороза, костных метастазов, гигантоклеточной опухоли костей.

В январе 2018 года FDA на основании результатов пострегистрационных исследований приняло решение о дополнении инструкций по медицинскому применению лекарственных средств, содержащих деносумаб, информацией о риске развития множественных спонтанных переломов позвонков после прекращения приема препарата (парадоксальный эффект отмены) [1].

8. Кладрибин

Кладрибин — иммунодепрессивное средство, проявляет цитотоксическое действие в отношении делящихся и неделящихся клеток, ингибируя синтез и репарацию ДНК. Применяется для лечения волосатоклеточного лейкоза, хронического лимфолейкоза.

Проведенный в декабре 2017 года ЕМА обзор безопасности выявил три случая прогрессирующей мультифокальной лейкоэнцефалопатии (ПМЛ) у пациентов, принимающих кладрибин. При этом один из пациентов умер. Отмечено, что кладрибин может индуцировать длительную лимфопению, которая, вероятно, играет роль в развитии ПМЛ.

У пациентов с неврологическими симптомами целесообразно провести дифференциальную диагностику с ПМЛ. Оценка ПМЛ должна включать неврологическое обследование, МРТ головного мозга, ПЦР анализ СМЖ на наличие JC-вирусной ДНК. При подозрении на развитие ПМЛ следует немедленно прекратить терапию кладрибином [3].

9. Кломифена цитрат

Кломифена цитрат — стимулятор продукции гонадотропинов, специфически связывается с эстрогенными рецепторами гипоталамуса и гипофиза, повышая секрецию гонадотропных гормонов гипофиза. Это, в свою очередь, стимулирует созревание и активность фолликула в яичнике, а также последующее образование и стимулирование функции желтого тела. Применяют для лечения бесплодия, маточных кровотечений, аменореи, галактореи, поликистоза яичников, андрогенной недостаточности и для диагностики нарушений гонадотропной функции гипофиза.

В декабре 2017 года FDA на основании результатов пострегистрационных исследований приняло решение о дополнении инструкций по медицинскому применению лекарственных средств, содержащих кломифена цитрат, информацией о риске развития панкреатита и гипертриглицеридемии [1].

10. Милнаципран

Милнаципран — антидепрессант группы селективных ингибиторов обратного захвата норадреналина и серотонина. Препарат применяется для лечения депрессий, нормализует эмоциональную сферу, повышает концентрацию внимания, ускоряет и улучшает когнитивные функции.

FDA было установлено, что лечение этим антидепрессантом может сопровождаться развитием кардиомиопатии такоцубо. Рекомендовано дополнить инструкции по медицинскому применению лекарственных средств, содержащих милнаципран, информацией о риске развития кардиомиопатии такоцубо [1].

11. Метотрексат

Метотрексат — противоопухолевый, цитостатический препарат антиметаболит, подавляет дигидрофолатредуктазу, участвующую в восстановлении дигидрофолиевой кислоты в тетрагидрофолиевую кислоту (переносчик углеродных фрагментов, необходимых для синтеза пуриновых нуклеотидов и их производных). Блокирует синтез, репарацию ДНК и клеточный митоз. Особо чувствительны к действию препарата быстро пролиферирующие ткани: клетки злокачественных опухолей, костного мозга, эмбриональные клетки, эпителиальные клетки слизистой оболочки кишечника, мочевого

пузыря, полости рта. Используется для лечения острого лимфо/миелобластного лейкоза, миеломной болезни, лимфомы, трофобластических опухолей, грибковидного микоза, тяжелых форм псориаза, ревматоидного артрита, рассеянного склероза.

В январе 2018 года PRAC/EMA сообщил о случаях развития легочных альвеолярных геморрагий на фоне применения метотрексата при ревматических и других аутоиммунных заболеваниях. Эта нежелательная реакция может быть связана с васкулитом и другими сопутствующими заболеваниями. При подозрении на легочное альвеолярное кровотечение необходимо провести срочное обследование пациента для подтверждения диагноза. Рекомендовано дополнить инструкции по медицинскому применению лекарственных средств, содержащих метотрексат, информацией о риске развития легочных альвеолярных геморрагий [4].

12. Пеметрексет

Пеметрексет — противоопухолевое средство, антиметаболит. Противоопухолевое действие препарата реализуется путем нарушения процессов клеточного деления. Ингибирует ключевые фолат-зависимые ферменты, участвующие в биосинтезе тимидиновых и пуриновых нуклеотидов. Применяется для лечения местнораспространенного или метастатического неплоскоклеточного немелкоклеточного рака легкого, злокачественной мезотелиомы плевры.

В январе 2018 года PRAC/EMA на основании результатов пострегистрационных исследований принял решение о дополнении инструкций по медицинскому применению лекарственных средств, содержащих пеметрексет, информацией о риске развития нефрогенного несахарного диабета.

Специалисты PRAC сообщают о случаях развития нефрогенного несахарного диабета и некроза почечных канальцев при применении лекарственного препарата пеметрексед как при монотерапии, так и в сочетании с другими химиотерапевтическими средствами. Большинство нежелательных явлений регрессировало после отмены препарата. Следует постоянно контролировать состояние пациентов в отношении развития острого тубулярного некроза, снижения функции почек и появления симптомов нефрогенного несахарного диабета (полиурия, жажда, обезвоживание и гипернатриемия) [4, 5].

13. Радия дихлорид [223 Ra]

Радия дихлорид [223 Ra] — терапевтический альфа-излучающий радиофармацевтический препарат с таргетным противоопухолевым воздействием на костные метастазы. Применяется для лечения кастрационно-резистентного рака предстательной железы с костными метастазами и отсутствием висцеральных метастазов.

В декабре 2017 года MHRA со ссылкой на информацию EMA предупредило о риске развития переломов и летальных исходов при совместном применении радия хлорида [223 Ra] с абиратерона ацетатом и преднизолоном.

Предварительный анализ результатов клинических исследований показал увеличение риска переломов и смерти у пациентов, проходящих терапию данной комбинацией. В этом исследовании умерли 27 % пациентов, получавших комбинированную терапию, по сравнению с 20 % пациентов из группы плацебо + абиратерон ацетат + преднизолон. Частота переломов также была выше на фоне терапии радия дихлоридом (24 % против 7 %).

Рекомендовано не использовать данную комбинацию препаратов для лечения кастрационно-резистентного рака предстательной железы до тех пор, пока не будет проведен полный анализ данных исследования [2, 4].

14. Рифампицин

Рифампицин — бактерицидное антибактериальное средство широкого спектра действия. Препарат нарушает синтез РНК в бактериальной клетке. Эффективен в отношении вне- и внутриклеточно расположенных микроорганизмов. Применяется в составе комбинированной терапии туберкулеза, лепры, бруцеллеза.

В январе 2018 года FDA на основании результатов пострегистрационных исследований приняло решение о дополнении инструкций по медицинскому применению лекарственных средств, содержащих рифампицин, информацией об изменении цвета зубной эмали. Применение рифампицина может привести к постоянному окрашиванию зубов в желтый, оранжевый, красный или коричневый цвет [1].

15. Фебуксостат

Фебуксостат — противоподагрическое средство, ингибитор ксантиноксидазы. В результате селективного ингибирования ксантиноксидазы происходит снижение концен-

трации мочевой кислоты в сыворотке крови. Применяется для лечения гиперурикемии при состояниях, сопровождающихся отложением кристаллов уратов.

В ноябре 2017 года FDA на основании результатов пострегистрационных исследований приняло решение о дополнении инструкций по медицинскому применению лекарственных средств, содержащих фебуксостат, информацией о риске смерти от сердечно-сосудистой патологии.

В исследовании приняли участие более 6000 пациентов с подагрой. У всех были диагностированы различные патологии сердечно-сосудистой системы. Специалисты обнаружили, что риск смерти от сердечно-сосудистых заболеваний у пациентов, принимавших фебуксостат, был достоверно выше, чем у пациентов, использующих аллопуринол [1].

16. Флупиртин

Флупиртин — избирательный активатор ионных калиевых каналов нейронов (selective neuronal potassium channel opener — SNEPCO). Открывает K⁺-каналы, помогающие нейрону вернуться в состояние покоя. Прекращается поступление ионов Ca²⁺ в клетку, Mg²⁺ вновь блокирует NMDA (N-метил-D-аспартат)-рецептор — опосредованно подавляется активация NMDA-рецепторов. Происходит стабилизация мембранного потенциала и снижение возбудимости нейронов без передачи импульсов на мотонейроны и в головной мозг. За счет непрямого антагонизма по отношению к NMDA-рецепторам, принимающим активное участие в нисходящих механизмах модуляции боли и ГАВА-ергических процессах, оказывает анальгезирующее, миорелаксирующее и нейропротективное действие. Применяют флупиртин для купирования боли, вызванной мышечным спазмом, злокачественными новообразованиями, альгодисменореей.

В феврале 2018 года PRAC/EMA рекомендовал отозвать регистрационные удостоверения на препараты, содержащие неопиоидный анальгетик флупиртин, на территории стран ЕС. Такое решение является результатом расследования PRAC, в ходе которого эксперты пришли к выводу, что польза от препарата не превышает риски.

В 2013 году были введены ограничения применения флупиртина в связи с сообщениями о серьезных повреждениях печени.

Было разрешено принимать его для лечения острой боли у взрослых пациентов только в случае, когда другие анальгетики не могут быть назначены. При этом длительность терапии не должна превышать две недели и необходимо ежедневно мониторировать печеночные ферменты. Однако исследование показало, что введенные ограничения не выполняются, а тяжелые повреждения печени, включая развитие печеночной недостаточности, продолжают случаться. Поэтому PRAC/ЕМА считает целесообразным прекратить применение данного анальгетика [4].

Благодарности. Работа выполнена в рамках государственного задания ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России № 056-00023-18-02 на проведение прикладных научных исследований (номер государственного учета НИР АААА-А18-118021590048-3).

Acknowledgements. The study reported in this publication was supported by the FSBI "SCEEMP" of the Ministry of Health of Russia and was carried out as part of a publicly funded research project (R&D public accounting No. АААА-А18-118021590048-3).

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

ОБ АВТОРАХ

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

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

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

Каперко Дмитрий Алексеевич. Старший аналитик отдела методологии экспертного анализа Управления экспертизы безопасности лекарственных средств. **ORCID:** <http://orcid.org/0000-0003-4478-1219>

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

Дармостукова Мария Андреевна. Старший аналитик отдела экспертизы побочного действия МИБП Управления экспертизы безопасности лекарственных средств. **ORCID:** <http://orcid.org/0000-0001-9662-3701>

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

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Агентство по контролю лекарственных средств и пищевых продуктов США. FDA [Internet]. 2018 (дата обращения 10.03.2018). Available from: <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/safetylabelingchanges/>
2. Агентство по контролю лекарственных средств Великобритании. GOV.UK [Internet]. 2018 (дата обращения 15.01.2018). Available from: <https://www.gov.uk/drug-safety-update>
3. Philippe R, Fingerhut S, Factor C, Vives V, Letien J. One-year Retention of Gadolinium in the Brain: Comparison of Gadodiamide and Gadoterate Meglumine in a Rodent Model. *Radiology*. 2017;288:2.
4. Европейское медицинское агентство. ЕМА [Internet]. 2018 (дата обращения 10.02.2018). Available from: <http://www.ema.europa.eu/ema/>
5. УП Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении [Internet]. 2018 (дата обращения 10.01.2018). Available from: <http://www.rceth.by/ru/Safety/DrugSafety>

AUTHORS

Federal State Budgetary Institution «Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products» of the Ministry of Health of the Russian Federation, 8/2 Petrovsky boulevard, Moscow 127051, Russian Federation

Elena V. Shubnikova. Senior Analyst of Department of Expert Analysis Methodology of the DEMPS. PhD. **ORCID:** <http://orcid.org/0000-0002-2888-5993>

Tatyana M. Bukatina. Senior Analyst of Department of Expert Analysis Methodology of the DEMPS. PhD. **ORCID:** <http://orcid.org/0000-0002-7597-2926>

Dmitry A. Kaperko. Senior Analyst of Department of Expert Analysis Methodology of the DEMPS. **ORCID:** <http://orcid.org/0000-0003-4478-1219>

Natalia Y. Velts. Senior Analyst of Department of Expert Analysis Methodology of the DEMPS. PhD. **ORCID:** <http://orcid.org/0000-0002-9514-6322>

Maria A. Darmostukova. Senior Analyst Department for Evaluation of MIBPs Side Effects of the DEMPS. **ORCID:** <http://orcid.org/0000-0001-9662-3701>

Казakov Александр Сергеевич. Ведущий аналитик отдела методологии экспертного анализа Управления экспертизы безопасности лекарственных средств, канд. мед. наук. **ORCID:** <http://orcid.org/0000-0003-2665-796X>

Снегирева Ирина Илларионовна. Начальник отдела экспертизы побочного действия МИБП Управления экспертизы безопасности лекарственных средств, канд. мед. наук. **ORCID:** <http://orcid.org/0000-0002-7844-7043>

Журавлева Евгения Олеговна. Начальник отдела экспертного анализа безопасности лекарственных средств Управления экспертизы безопасности лекарственных средств. **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. **ORCID:** <http://orcid.org/0000-0002-0522-0307>

Alexander S. Kazakov. Leading Analyst of the Department of Expert Analysis Methodology, PhD. **ORCID:** <http://orcid.org/0000-0003-2665-796X>

Irina I. Snegireva. Head of Department for Evaluation of MIBPs Side Effects of the DEMPS. PhD. **ORCID:** <http://orcid.org/0000-0002-7844-7043>

Eugenia O. Zhuravleva. Head of Department for Expert Analysis of Medicinal Products' Safety of the DEMPS. **ORCID:** <http://orcid.org/0000-0002-5165-3808>

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

Статья поступила 21.07.2018
Article was received 21 July 2018

Принята к печати 21.08.2018
Accepted for publication 21 August 2018