

Сравнительный анализ международных баз данных о нежелательных реакциях лекарственных средств

*А. С. Казаков^{1,2}, М. А. Дармостукова¹, Т. М. Букатина¹, Н. Ю. Вельц¹, Р. Н. Аляутдин¹

¹ 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

² Федеральное государственное автономное образовательное учреждение
высшего образования «Российский университет дружбы народов»,
ул. Миклухо-Маклая, д. 6, Москва, 117198, Российская Федерация

Резюме. Международная программа для обеспечения сбора данных из максимально возможного числа источников о возможных негативных последствиях применения лекарственных средств была разработана при поддержке Всемирной организации здравоохранения в 1968 г. Для реализации этой программы были созданы глобальная база данных VigiBase, европейская база данных EudraVigilance, база данных Евразийского экономического союза. Цель работы: сравнительная оценка подходов к сбору, обработке и анализу информации о нежелательных реакциях, возникающих при применении лекарственных средств, в международных базах данных спонтанных сообщений. Показано, что международные базы данных VigiBase, EudraVigilance и база данных Евразийского экономического союза, содержащие сведения о нежелательных реакциях лекарственных средств, содержат разное число спонтанных сообщений, но выполняют одинаковые задачи, позволяя осуществлять сбор, обработку и анализ информации, поступающей с помощью спонтанных сообщений. В отличие от VigiBase, которая объединяет сообщения по зарегистрированным лекарственным препаратам, поступающие только из национальных центров фармаконадзора, EudraVigilance получает данные и от держателей регистрационных удостоверений, а также включает сообщения о нежелательных реакциях при клинических исследованиях лекарственных средств. Обмен информацией между странами обеспечивает быстрое выявление сигналов о возможных рисках лекарственных средств и увеличивает вероятность обнаружения редких и отсроченных нежелательных реакций, неочевидных при анализе национальных данных в отдельной стране. Базы данных спонтанных сообщений являются необходимым инструментом для работы международного сообщества специалистов по мониторингу безопасности лекарственных средств. Эффективная деятельность в этой области в конечном итоге способствует повышению качества жизни и здоровья пациентов.

Ключевые слова: база данных; фармаконадзор; VigiBase; EudraVigilance; сигнал; нежелательные реакции; безопасность лекарственных средств; обработка сигналов

Для цитирования: Казаков АС, Дармостукова МА, Букатина ТМ, Вельц НЮ, Аляутдин РН. Сравнительный анализ международных баз данных о нежелательных реакциях лекарственных средств. *Безопасность и риск фармакотерапии*. 2020;8(3):134–140. <https://doi.org/10.30895/2312-7821-2020-8-3-134-140>

***Контактное лицо:** Казаков Александр Сергеевич; kazakovas@expmed.ru

Comparative Analysis of International Databases of Adverse Drug Reactions

*А. S. Kazakov^{1,2}, М. А. Darmostukova¹, Т. М. Bukatina¹, N. Yu. Velts¹, R. N. Alyautdin¹

¹ Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products,
8/2 Petrovsky Blvd, Moscow 127051, Russian Federation

² Peoples' Friendship University of Russia,
6 Miklukho-Maklaya St., Moscow 117198, Russian Federation

Abstract. In 1968 the World Health Organisation initiated the development of an international programme for collection of data from the maximum number of sources about potential adverse effects of medicines. In order to implement this programme, a number of databases were created, such as the global database VigiBase, the European database EudraVigilance, and the database of the Eurasian Economic Union (EAEU). The aim of the present study was to compare approaches of the international spontaneous reports databases to collection, processing, and analysis of information on adverse drug reactions. It was demonstrated that the international databases VigiBase, EudraVigilance, and the EAEU database of adverse drug reactions contain different numbers of spontaneous reports, but serve the same objectives, namely to collect, process, and analyse information submitted as spontaneous reports. Unlike VigiBase that contains reports on authorised medicines coming from the national pharmacovigilance centres only, EudraVigilance also receives data from marketing authorisation holders and has reports on adverse drug reactions observed during clinical trials. The exchange of information between countries ensures rapid identification of safety signals concerning potential risks of medicines, and increases the likelihood of detecting rare and late-onset adverse reactions that may go unnoticed when analysing national data in a particular country. Spontaneous reports databases are an essential tool of the international drug safety monitoring community. Effective measures in this area will ultimately help to improve patients' health and quality of life.

Keywords: database; pharmacovigilance; VigiBase; EudraVigilance; signal; adverse reactions; drug safety; signal processing

For citation: Kazakov AS, Darmostukova MA, Bukatina TM, Velts NYu, Alyautdin RN. Comparative analysis of international databases of adverse drug reactions. *Bezopasnost' i risk farmakoterapii = Safety and Risk of Pharmacotherapy*. 2020;8(3):134–140. <https://doi.org/10.30895/2312-7821-2020-8-3-134-140>

***Corresponding author:** Alexander S. Kazakov; kazakovas@expmed.ru

В 1968 г. при поддержке Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) была создана международная программа для обеспечения сбора данных из максимально возможного числа источников о возможных негативных последствиях применения лекарственных средств (ЛС)¹. Разработка глобальной базы данных спонтанных сообщений и международное сотрудничество в области мониторинга безопасности ЛС позволяют странам обмениваться актуальной информацией о различных рисках фармакотерапии и повышать качество оказываемой помощи населению в сфере здравоохранения.

В программе ВОЗ по международному мониторингу безопасности ЛС принимают участие более чем 150 стран² (в настоящее время 139 стран являются полноценными участниками программы ВОЗ, а 31 страна — ассоциированными участниками), так как находятся на ранних стадиях создания своих национальных систем фармаконадзора в рамках подготовки к полному членству), разделяющих концепцию необходимости более безопасного и более эффективного использования ЛС. На территории этих стран проживает более 90% населения мира. Все страны — члены данной программы работают на национальном уровне и сотрудничают на международном уровне в сферах мониторинга и выявления нежелательных реакций (НР), вызванных применением ЛС, снижения рисков фармакотерапии и установления международных стандартов и систем фармаконадзора, успешно функционирующих в целях повышения безопасности фармакотерапии [1].

Цель работы — сравнительная оценка подходов к сбору, обработке и анализу информации о нежелательных реакциях, возникающих при применении лекарственных средств, в международных базах данных спонтанных сообщений.

Был проведен сравнительный анализ структуры, особенностей функционирования и возможностей для выявления сигнальных сообщений крупнейших международных баз данных спонтанных сообщений — глобальной базы данных VigiBase, европейской базы данных EudraVigilance, а также новой, недавно организованной базы данных Евразийского экономического союза (ЕАЭС).

Центр мониторинга в Уппсале (Uppsala Monitoring Centre, UMC) является важной частью международной работы по выявлению данных о НР, вызванных применением ЛС, и снижению риска подобных случаев в будущем. Работа от

имени ВОЗ с 1978 г., UMC обеспечивает научное руководство и оперативную поддержку программы ВОЗ по международному мониторингу ЛС, а также отвечает за технические и эксплуатационные аспекты программы, представленные глобальной базой данных VigiBase³.

VigiBase — самая большая международная база данных такого рода, она содержит более 22 млн спонтанных сообщений, отправленных в ВОЗ с 1968 г.⁴. Каждая страна, имеющая функционирующую систему фармаконадзора, осуществляет сбор спонтанных сообщений о предполагаемых НР на национальном уровне. Полученная информация после ее рассмотрения и анализа может стать основанием для принятия регуляторных мер [2]. Страны — члены программы ВОЗ по международному мониторингу ЛС обязуются направлять в VigiBase сведения о рисках и безопасности применения ЛС, полученные в постмаркетинговый период. Это является важным условием функционирования международной программы, поскольку сбор информации в разных странах и ее передача в глобальную базу данных облегчает обнаружение сигналов о возможных рисках применения ЛС, а дальнейший анализ этой информации способствует увеличению вероятности обнаружения редких и отсроченных НР. Хотя данные VigiBase более разнородны, чем данные из национальных баз данных фармаконадзора, что может быть обусловлено особенностями оказания медицинской помощи в каждой из представленных стран, а также отличиями законодательных требований по осуществлению фармаконадзора, они, тем не менее, предоставляют возможность сравнить спектр НР в разных странах, а также выявить и провести анализ различий рисков фармакотерапии между странами или регионами [3].

Работа с VigiBase для специалистов здравоохранения возможна благодаря трем инструментам: модуль VigiAccess для работы с открытыми данными, модуль VigiFlow для ввода данных из национальных центров, модуль VigiLyse для углубленного анализа данных и поиска сигналов специалистами здравоохранения [4].

Интерфейс VigiAccess представляет собой общедоступный веб-сайт⁵ с краткой статистикой VigiBase. Посетители сайта могут воспользоваться VigiAccess, чтобы узнать, содержит ли VigiBase сообщения о предполагаемых НР для конкретного ЛС или активного вещества [5]. Модуль для работы с открытыми данными VigiAccess позволяет

¹ The WHO Programme for International Drug Monitoring. https://www.who.int/medicines/regulation/medicines-safety/about/drug_monitoring_prog/en/

² WHO Programme for International Drug Monitoring. Uppsala Monitoring Centre (UMC). <https://www.who-umc.org/global-pharmacovigilance/who-programme-for-international-drug-monitoring/>

³ Там же.

⁴ VigiBase. Uppsala Monitoring Centre (UMC). <https://www.who-umc.org/vigibase/vigibase/>

⁵ VigiAccess™. <http://www.vigiaccess.org/>

вести поиск спонтанных сообщений по международным непатентованным наименованиям ЛС (МНН) и получать статистические данные, распределенные по 5 разделам:

- 1) клинические проявления НР;
- 2) континенты, откуда поступили сообщения⁶;
- 3) возрастные группы пациентов;
- 4) пол пациентов;
- 5) год поступления спонтанных сообщений о НР.

Доступ к модулям VigiFlow и VigiLyse имеют только представители национальных центров стран — членов программы ВОЗ по мониторингу безопасности ЛС.

Модуль VigiFlow — это интернет-сервис для национальных систем фармаконадзора⁷, позволяющий переносить информацию спонтанных сообщений в международную базу VigiBase. Он обеспечивает максимальный локальный контроль национальными регуляторными органами и предоставляет им эффективные средства для управления и анализа данных о НР ЛС. Модуль VigiFlow функционирует на английском, французском, русском и испанском языках. Состав полей интерфейса VigiFlow соответствует форме CIOMS (Council for International Organizations of Medical Sciences). При их заполнении используются ссылки на связанные таблицы для подстановки значений некоторых данных, например дата отправки, название страны, наименование ЛС в соответствии с анатомо-терапевтическо-химической (АТХ) классификацией, название НР в терминах медицинского словаря для регуляторной деятельности (Medical Dictionary for Regulatory Activities, MedDRA) и др.⁸

VigiFlow позволяет вносить информацию в VigiBase в двух режимах: в ручном с внесением каждого отдельного спонтанного сообщения и в режиме автоматической отправки всех новых сообщений о НР ЛС. Ручной режим позволяет отбирать для отправки в VigiBase только сообщения высокого качества, содержащие полную и проверенную информацию, которая позволяет не только формировать сигналы по безопасности, но и подтверждать их. Автоматический режим позволяет быстро формировать сигналы из большого количества сообщений среднего качества и применяется в США и других странах, национальные базы данных в которых ведутся на английском языке и имеют формат данных, полностью совместимый с VigiBase. Оба режима ввода взаимно дополняют друг друга.

Модуль VigiLyse служит важным инструментом для анализа данных, поступивших в VigiBase, в том числе для аналитической работы с сигналами по безопасности ЛС⁹. Модуль VigiLyse в дополнение к статистическим данным, доступным через модуль VigiAccess, обеспечивает получение доступа экспертов ВОЗ и национальных центров к трем информационным ресурсам:

- 1) все спонтанные сообщения, содержащиеся в VigiBase (файлы формата .pdf);
- 2) инструмент искусственного интеллекта Data mining, сопоставляющий комбинации данных для расчета пяти интегральных аналитических показателей, используемых в VigiBase для выявления и усиления сигналов по безопасности;
- 3) база данных сигналов по лекарственной безопасности, выявленных, усиленных и подтвержденных в УМС.

Алгоритм выявления сигналов в VigiBase основан на статистической оценке диспропорциональностей данных в спонтанных сообщениях, поступающих из большинства стран мира, с последующей их клинической оценкой экспертной командой УМС. Данный алгоритм подходит и для анализа относительно небольшого объема национальных данных [6, 7].

В VigiBase используются разработанные ВОЗ международная терминология и классификации, такие как терминологический словарь НР (WHO Adverse Reaction Terminology, WHO-ART), медицинский словарь терминов для регуляторной деятельности (Medical Dictionary for Regulatory Activities, MedDRA), международная классификация болезней (International Classification of Diseases, WHO ICD) и международный словарь ЛС (WHO Drug Dictionary, WHODrug). Это позволяет структурировать ввод, извлечение и обработку данных с разными уровнями релевантности и достоверности, что важно для обеспечения эффективного и точного анализа. В рамках процесса автоматического ввода каждое входящее спонтанное сообщение, поступающее в VigiBase, проверяется в соответствии с предварительно определенными критериями качества с помощью контролируемых словарей: введенные значения сравниваются и сверяются с эталонными классификациями и справочными таблицами, содержащими допустимые значения данных¹⁰.

VigiBase, благодаря наличию инструмента VigiFlow, может быть использована в качестве базы данных национальной системы фармаконадзора

⁶ Географическое указание места регистрации нежелательной реакции ограничено континентом, что обусловлено необходимостью защиты данных и конфиденциальности пациентов.

⁷ VigiFlow. Uppsala Monitoring Centre (UMC). <https://www.who-umc.org/global-pharmacovigilance/vigiflow/>

⁸ Там же.

⁹ VigiLyse. Uppsala Monitoring Centre (UMC). <https://www.who-umc.org/vigibase/vigilyze/>

¹⁰ VigiBase. Uppsala Monitoring Centre (UMC). <https://www.who-umc.org/vigibase/vigibase/>

любого масштаба для стран, не имеющих возможности или не желающих разрабатывать, поддерживать и развивать собственные базы данных надлежащего уровня.

Вторая крупная международная база данных по безопасности ЛС на уровне союза государств, EudraVigilance (European Union Drug Regulating Authorities Pharmacovigilance), используется в странах Европейского Союза (ЕС) и является основным источником получения информации о НР ЛС и о сигналах по безопасности ЛС в ЕС¹¹ [8]. База данных EudraVigilance находится под контролем Европейского агентства по лекарственным средствам (European Medicines Agency, EMA), которое для регуляции системы фармаконадзора в ЕС работало и продолжает развивать Руководство по Правилам надлежащей практики фармаконадзора (Good Pharmacovigilance Practice, GVP). Каждому из модулей Правил GVP соответствует один из критических процессов системы фармаконадзора. К двум таким критическим процессам относятся «Организация работы с информацией о нежелательных реакциях на лекарственные средства» (в том числе спонтанные сообщения и сотрудничество с ВОЗ) и «Управление сигналом» (от выявления сигнала по безопасности до выработки рекомендаций и обмена этой информацией).

EMA, национальные регуляторные органы стран ЕС и держатели регистрационных удостоверений в странах ЕС согласно требованиям Имплементационного регламента Европейской комиссии (Commission Implementing Regulation)¹² должны осуществлять непрерывный мониторинг данных в EudraVigilance. Держатели регистрационных удостоверений обязаны информировать EMA и национальные регуляторные органы государств — членов ЕС, в которых разрешено использовать ЛС, о сигналах по безопасности этого ЛС, обнаруженных при мониторинге информации в EudraVigilance.

С 2017 г. EMA запустила новую систему EudraVigilance и предоставила всем европейским держателям регистрационных удостоверений доступ к ней. EMA опубликовала в EudraVigilance научное руководство по методам обнаружения сигналов¹³ для использования сотрудниками агентства, национальными регуляторными органами и держателями регистрационных удостоверений. В руководстве рассматриваются различные методы, рекомендованные и внедренные в EudraVigilance для скрининга НР. Так, например,

для анализа спонтанных сообщений используется Система анализа данных EudraVigilance (EudraVigilance data analysis system, EVDAS), созданная для поддержки мониторинга безопасности ЛС и фармаконадзора на территории ЕС с основным акцентом на выявление сигнала. В системе EVDAS, как и в VigiBase, широко применяется выявление диспропорциональности количества сообщений (disproportionality methods), а также расчет отношения шансов репортируемых сообщений (reporting odds ratio, ROR). Держатели регистрационных удостоверений должны контролировать наличие в EudraVigilance информации об активных веществах, включенных EMA в список средств для дополнительного мониторинга, и информировать EMA и национальные регуляторные органы о выявленных и проверенных сигналах. Все остальные держатели регистрационных удостоверений также имеют полный доступ к данным EudraVigilance и могут интегрировать эти данные в свои собственные процессы управления рисками развития НР ЛС. EMA оказывает поддержку держателям регистрационных удостоверений в использовании новой системы EudraVigilance посредством целевого электронного обучения, очного обучения, вебинаров и «информационных дней».

Согласно новым алгоритмам, ведущее (референтное) государство — член ЕС может быть назначено для мониторинга данных в EudraVigilance, проверки и подтверждения сигналов от имени других государств — членов ЕС. Это относится к активным веществам ЛС, разрешенным на национальном уровне в более чем одном государстве.

За приоритизацию сигналов, их оценку и выдачу последующих практических рекомендаций по ЛС, разрешенным к применению в ЕС, включая национальные и централизованно разрешенные к применению ЛС, отвечает Комитет по оценке рисков в сфере фармаконадзора EMA (Pharmacovigilance Risk Assessment Committee, PRAC). Ответственность PRAC распространяется на все аспекты управления рисками ЛС, в том числе на:

- выявление, оценку, минимизацию рисков НР и информирование о риске;
- разработку и оценку исследований по безопасности ЛС в пострегистрационном периоде;
- аудит систем фармаконадзора.

Практические рекомендации PRAC в отношении ЛС, которое оценивалось в связи

¹¹ EudraVigilance. EMA. <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/research-development/pharmacovigilance/eudravigilance>

¹² Commission Implementing Regulation (EU) No 520/2012 of 19 June 2012 on the performance of pharmacovigilance activities provided for in Regulation (EC) No 726/2004 of the European Parliament and of the Council and Directive 2001/83/EC of the European Parliament and of the Council (Text with EEA relevance). https://eur-lex.europa.eu/eli/reg_impl/2012/520/oj

¹³ Guideline on good pharmacovigilance practices (GVP). Module IX Addendum I — Methodological aspects of signal detection from spontaneous reports of suspected adverse reactions. (EMA/209012/2015). HMA; 2017. https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-good-pharmacovigilance-practices-gvp-module-ix-addendum-i-methodological-aspects-signal_en.pdf

с выявленным сигналом, могут включать один или несколько выводов¹⁴:

1) отсутствует необходимость в дальнейшей оценке или принятии мер;

2) необходима дополнительная информация о ЛС и о возможном наличии связи с зарегистрированной НР, в том числе:

- мониторинг любой информации по мере ее поступления;

- дополнительный анализ имеющейся информации в EudraVigilance или других источниках;

- дополнительные данные от держателей регистрационных удостоверений;

- исследование безопасности в пострегистрационном периоде, проведенное держателем регистрационных удостоверений;

3) есть необходимость принятия регуляторных решений, таких как:

- обновление информации в инструкции по медицинскому применению ЛС;

- проведение пострегистрационных исследований безопасности ЛС;

- немедленное введение ограничений по применению ЛС и принятие мер по минимизации рисков.

Держатели регистрационных удостоверений должны своевременно отслеживать практические рекомендации PRAC по безопасности ЛС, которые ЕМА размещает на своем веб-сайте, и принимать соответствующие меры.

По состоянию на 2019 г. ЕМА опубликованы переводы таких рекомендаций, содержащих обновленную информацию о препаратах (после рассмотрения национальными компетентными органами), на все официальные языки ЕС, а также на норвежский и исландский¹⁵. Держатели регистрационных удостоверений могут использовать эти переводы для обновления информации о препарате. Это обеспечивает своевременное получение единой информации во всех государствах — членах ЕС.

ЕМА так же, как и УМС, использует различные инструменты для стандартизации терминологии и классификаций, в том числе медицинский словарь терминов для регуляторной деятельности MedDRA, международную классификацию болезней WHO ICD и международный словарь ЛС WHODrug. Это позволяет сосредоточить внимание экспертов ЕМА на сообщениях о НР, заслуживающих особого внимания, независимо от статистических критериев, используемых для приоритизации обзоров безопасности.

Интерфейс EudraVigilance соответствует международному стандарту ICH E2B (R3)¹⁶ для передачи данных о НР (близок к форме CIOMS), что позволяет осуществлять обмен данными между различными базами данных, в том числе между EudraVigilance и VigiBase. При заполнении полей интерфейса EudraVigilance, как и в VigiBase, используются ссылки на связанные таблицы для подстановки даты отправки, названия страны, наименования ЛС в соответствии с АТХ классификацией, названия НР в терминах MedDRA и др. В базе данных EudraVigilance, как и в VigiBase, есть интерфейс для передачи данных о НР из национальных центров фармаконадзора, механизм исключения дублирующих записей (Duplicate detection), инструменты для анализа данных (Data analysis), выявления сигнала (Signal detection) и представления информации по безопасности ЛС в ЕС.

Алгоритм анализа данных о НР ЛС в базе данных EudraVigilance, как и в VigiBase, основан не только на статистической оценке диспропорциональностей данных в спонтанных сообщениях, но и на экспертной оценке случаев, выбранных из общего массива данных из-за наличия в них ключевых признаков, перечень которых задается экспертами. Этот подход может быть использован на любых объемах данных, что является удобным для анализа спонтанных сообщений как в рамках одной страны, так и в рамках всего ЕС.

В отличие от VigiBase, включающей сообщения только по зарегистрированным препаратам и только из национальных центров фармаконадзора, EudraVigilance получает данные и от держателей регистрационных удостоверений, а также включает сообщения о НР при клинических исследованиях ЛС. Наличие модуля данных клинических исследований (EudraVigilance clinical trials module, EVCTM) значительно повышает ценность этой системы для мониторинга НР ЛС.

Относительно недавно была создана еще одна международная база данных о НР ЛС — «Единая информационная база данных по выявленным нежелательным реакциям (действиям) на лекарственные средства, включающая сообщения о неэффективности лекарственных средств» Евразийской экономической комиссии ЕАЭС (далее — Единая информационная база данных ЕАЭС)¹⁷ [9].

Техническая возможность передачи в Министерство здравоохранения Российской Федерации материалов регистрационного досье на лекарственный препарат, подготовленных в соответствии

¹⁴ Signal management. <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/post-authorisation/pharmacovigilance/signal-management>

¹⁵ Safety signals: recommendations now available in all EU languages. <https://www.ema.europa.eu/en/news/safety-signals-recommendations-now-available-all-eu-languages>

¹⁶ ICH guideline E2B (R3) on electronic transmission of individual case safety reports (ICSRs) - data elements and message specification — implementation guide. EMA/CHMP/ICH/287/1995.

¹⁷ https://portal.eaeunion.org/sites/odata/_layouts/15/registry/pmm04/tableview.aspx

с требованиями ЕАЭС, появилась у заявителей в апреле 2019 г. Единая информационная база данных ЕАЭС размещена на веб-сайте Евразийской экономической комиссии¹⁸ и по состоянию на март 2020 г. не содержит спонтанных сообщений. По мере регистрации лекарственных препаратов по правилам ЕАЭС в Российской Федерации информация об их безопасности будет передаваться Росздравнадзором или отправляться автоматически в Единую информационную базу данных ЕАЭС, значимость которой для поиска сигналов постепенно будет увеличиваться, а значимость локальных баз — сокращаться. Ожидаемая дата переключения значимости — старт Единого лекарственного рынка ЕАЭС 1 января 2026 г.

Анализ возможностей выявления сигнала в Единой информационной базе данных ЕАЭС проводился тестовым методом заполнения полей ввода. Результаты пробного заполнения полей указывают на отсутствие встроенных в интерфейс этой базы механизмов выявления сигналов по безопасности ЛС. Однако имеется потенциальная возможность их интеграции с учетом особенностей этой базы данных — ограниченного объема информации в каждом спонтанном сообщении и предполагаемого ограниченного количества спонтанных сообщений, которые будут поступать до 2026 г.

Инструменты функционирования и методологические подходы крупных международных баз данных к анализу НР ЛС и к выявлению сигналов [3] указывают на целесообразность использования в базе данных ЕАЭС алгоритма обнаружения сигнала по безопасности ЛС, основанного на экспертной оценке случаев, выбранных из общего массива данных, при наличии в них ключевых признаков, перечень которых задается экспертами.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Базы данных НР ЛС VigiBase, EudraVigilance, Единая информационная база данных ЕАЭС содержат разный объем информации и имеют существенные отличия в источниках ее получения, но функционируют по единым принципам, позволяя осуществлять сбор, обработку и анализ данных, поступающих в виде спонтанных сообщений. Для выявления сигнала в VigiBase и EudraVigilance используются одинаковые статистические подходы для проведения первоначального скрининга, которые основаны на комбинации компьютеризированных методологий сбора данных для выбора комбинаций НР и ЛС (например, метод непропорциональности) с последующей клинической оценкой отобранных спонтанных сообщений междисциплинарной командой экспертов.

Учитывая отсутствие в данный момент спонтанных сообщений в Единой информационной базе данных ЕАЭС и их, вероятно, небольшое количество в будущем, представляется целесообразным использование в данной базе данных алгоритма выявления сигнала по безопасности ЛС, основанного на экспертной оценке случаев, выбранных из общего массива данных, при наличии в них ключевых признаков, перечень которых будет задаваться экспертами.

Благодаря сходным форматам поступления информации о НР в VigiBase, EudraVigilance и Единую информационную базу данных ЕАЭС, обмен данными между различными базами является возможным и легко осуществимым, что позволяет им не только аккумулировать информацию, но и активно обмениваться ею с другими заинтересованными участниками системы мониторинга безопасности ЛС. Обобщение и анализ информации о рисках развития НР из разных стран мира и дальнейший ее анализ способствуют увеличению вероятности обнаружения редких и отсроченных НР. Кроме того, важным является усовершенствование алгоритмов обнаружения сигналов и анализа данных для поддержки мониторинга безопасности, что позволит значительно быстрее принимать меры по защите общественно-го здоровья и минимизации рисков.

Функционирование международных баз данных, таким образом, существенно увеличивает возможности по обмену опытом и информацией в области безопасности ЛС и является важной частью и своеобразной движущей силой глобального фармаконадзора. Дальнейшее укрепление международного сотрудничества в области сбора данных о возможных негативных последствиях применения ЛС будет способствовать эффективному обмену опытом и информацией, что позволит повысить безопасность фармакотерапии.

Вклад авторов. *А. С. Казаков* — концепция и дизайн исследования, сбор и анализ данных, интерпретация результатов, написание, редактирование текста; *М. А. Дармостукова* — сбор и анализ данных, написание отдельных разделов статьи; *Т. М. Букатина* — работа с источниками литературы, редактирование отдельных разделов статьи; *Н. Ю. Вельц* — написание и редактирование отдельных разделов статьи; *Р. Н. Аляутдин* — существенный вклад в концепцию и дизайн работы, утверждение окончательного варианта статьи для публикации.

Authors' contributions. *Alexander S. Kazakov*—elaboration of the concept and design of the study, collection and analysis of data, interpretation of results, writing, editing of the text; *Mariya A. Darmostukova*—collection and analysis of data, writing of individual parts of the paper; *Tatyana M. Bukatina*—analysis of literature, editing of individual parts of the paper; *Nataliya Yu. Velts*—writing and editing of

¹⁸ <http://www.eurasiancommission.org>

individual parts of the paper; **Renad N. Alyautdin**— elaboration of the concept and design of the study, approval of the final version of the paper for publication.

Благодарности. Работа выполнена в рамках государственного задания ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России № 056-00003-20-00 на проведение прикладных научных исследований (номер государственного учета НИР АААА-А18-118021590048-3).

Acknowledgements. The study reported in this publication was carried out as part of a publicly funded research project No. 056-00003-20-00 and was supported by the Scientific

Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products (R&D public accounting No. АААА-А18-118021590048-3).

Конфликт интересов. Р. Н. Аляутдин является заместителем главного редактора журнала «Безопасность и риск фармакотерапии». Остальные авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Conflict of interest. Renad N. Alyautdin is a Deputy Editor-in-Chief of the “Safety and Risk of Pharmacotherapy”, the other authors declare no conflict of interest requiring disclosure in this article.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Казаков АС, Шубникова ЕВ, Дармостукова МА, Снегирева ИИ, Кутехова ГВ, Затолочина КЭ и др. Международный мониторинг безопасности лекарственных средств. *Безопасность и риск фармакотерапии*. 2019;7(3):120–6. [Kazakov AS, Shubnikova EV, Darmostukova MA, Snegireva II, Kutekhova GV, Zatolochina KE, et al. International drug safety monitoring. *Bezopasnost' i risk farmakoterapii = Safety and Risk of Pharmacotherapy*. 2019;7(3):120–6 (In Russ.)] <https://doi.org/10.30895/2312-7821-2019-7-3-120-126>
2. Wakao R, Taavola H, Sandberg L, Iwasa E, Soejima S, Chandler R, Norén GN. Data-driven identification of adverse event reporting patterns for Japan in VigiBase, the WHO global database of individual case safety reports. *Drug Saf*. 2019;42(12):1487–98. <https://doi.org/10.1007/s40264-019-00861-y>
3. Bihan K, Lebrun-Vignes B, Funck-Brentano C, Salem J-E. Uses of pharmacovigilance databases: An overview. *Therapies*. 2020. <https://doi.org/10.1016/j.therap.2020.02.022>
4. Watson S, Chandler RE, Taavola H, Härmark L, Grundmark B, Zekarias A, et al. Safety concerns reported by patients identified in a collaborative signal detection workshop using VigiBase: results and reflections from Lareb and Uppsala Monitoring Centre. *Drug Saf*. 2018;41(2):203–12. <https://doi.org/10.1007/s40264-017-0594-2>
5. Shankar PR. VigiAccess: Promoting public access to VigiBase. *Indian J Pharmacol*. 2016;48(5):606–7. <https://doi.org/10.4103/0253-7613.190766>
6. Caster O, Aoki Y, Gattepaille LM, Grundmark B. Disproportionality analysis for pharmacovigilance signal detection in small databases or subsets: recommendations for limiting false-positive associations. *Drug Saf*. 2020;43(5):479–87. <https://doi.org/10.1007/s40264-020-00911-w>
7. Caster O, Sandberg L, Bergvall T, Watson S, Norén GN. vigiRank for statistical signal detection in pharmacovigilance: first results from prospective real-world use. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2017;26(8):1006–10. <https://doi.org/10.1002/pds.4247>
8. Banovac M, Candore G, Slattery J, Houÿez F, Haerry D, Genov G, Arlett P. Patient reporting in the EU: analysis of EudraVigilance data. *Drug Saf*. 2017;40(7):629–45. <https://doi.org/10.1007/s40264-017-0534-1>
9. Асецкая ИЛ, Зырянов СК, Колбин АС, Белоусов ДЮ. Система фармаконадзора в Евразийском экономическом союзе. *Качественная клиническая практика*. 2018;(4):53–72. [Asetskaya IL, Zuryanov SK, Kolbin AS, Belousov DYU. Pharmacovigilance system in the Eurasian Economic Union. *Kachestvennaya klinicheskaya praktika = Good clinical practice*. 2018;(4):53–72 (In Russ.)] <https://doi.org/10.24411/2588-0519-2018-10059>

ОБ АВТОРАХ / AUTHORS

Казаков Александр Сергеевич, канд. мед. наук. *Alexander S. Kazakov*, Cand. Sci. (Med.). **ORCID:** <https://orcid.org/0000-0003-2665-796X>
Дармостукова Мария Андреевна. *Mariya A. Darmostukova*. **ORCID:** <https://orcid.org/0000-0001-9662-3701>

Букатина Татьяна Михайловна, канд. мед. наук. *Tatyana M. Bukatina*, Cand. Sci. (Med.). **ORCID:** <https://orcid.org/0000-0002-7597-2926>
Вельц Наталья Юрьевна, канд. биол. наук, доцент. *Nataliya Yu. Velts*, Cand. Sci. (Biol.), Associate Professor. **ORCID:** <https://orcid.org/0000-0002-9514-6322>

Аляутдин Ренад Николаевич, д-р мед. наук, профессор. *Renad N. Alyautdin*, Dr. Sci. (Med.), Professor. **ORCID:** <https://orcid.org/0000-0002-4647-977X>

Статья поступила 08.04.2020

После доработки 30.06.2020

Принята к печати 10.09.2020

Article was received 8 April 2020

Revised 30 June 2020

Accepted for publication 10 September 2020