

ISSN 2312-7821

Том 5, № 1
2017

БЕЗОПАСНОСТЬ И РИСК ФАРМАКОТЕРАПИИ

Рецензируемый научно-практический журнал
Федерального государственного бюджетного учреждения
«Научный центр экспертизы средств медицинского применения»
Министерства здравоохранения Российской Федерации





ISSN 2312-7821

БЕЗОПАСНОСТЬ И РИСК ФАРМАКОТЕРАПИИ

Том 5, № 1
Январь – март 2017

Рецензируемый научно-практический журнал
Федерального государственного бюджетного учреждения
«Научный центр экспертизы средств медицинского применения»
Министерства здравоохранения Российской Федерации

Учредитель

Федеральное государственное
бюджетное учреждение
«Научный центр экспертизы
средств медицинского применения»
Министерства здравоохранения
Российской Федерации

Издатель

Издательский дом «Фолиум»

Главный редактор

Лепяхин В. К.

Заместитель

главного редактора

Романов Б. К.

Научный редактор

Аляутдин Р. Н.

Ответственный секретарь

Дармостукова М. А.

Редакционная коллегия

Букатина Т. М.

Вельц Н. Ю.

Затолочина К. Э.

Казаков А. С.

Максимов М. Л.

Меркулов В. А.

Пастернак Е. Ю.

Снегирева И. И.

Редакционный совет

Астахова А. В. (Россия)

Исмаил Н. М. (Малайзия)

Каспаров С. (Великобритания)

Муравьев Ю. В. (Россия)

Немировский А. (США)

Олефир Ю. В. (Россия)

Стен Олссон (Швеция)

Айвор Ральф Эдвардс (Швеция)

Сеткина С. Б. (Республика Беларусь)

Спасов А. А. (Россия)

СОДЕРЖАНИЕ

К читателям 4

Обзоры и оригинальные статьи

Результаты проведенного анализа и обобщения материалов
по безопасности клинических исследований
Ю. В. Олефир 5

Ингибиторы ко-транспортёров SGLT-2: контроль уровня
гликемии и нефропротективные свойства
А. А. Володин, М. Л. Максимов, В. Г. Слободян,
Р. Н. Аляутдин 11

Правила надлежащей лабораторной практики:
анализ изменений законодательства
Н. Ю. Вельц, Т. М. Букатина, Е. Ю. Пастернак,
Т. Н. Николаева, С. В. Романова 27

Современные подходы к сбору и репортированию
информации о побочном действии лекарственных средств
К. Э. Затолочина, И. И. Снегирева, А. С. Казаков,
Е. Ю. Колесникова, Е. О. Журавлева, Т. М. Букатина,
М. А. Дармостукова 32

Информация о решениях зарубежных регуляторных органов
Т. М. Букатина, Е. Ю. Пастернак, Б. К. Романов,
Р. Н. Аляутдин, В. К. Лепяхин, А. С. Казаков,
К. Э. Затолочина, И. И. Снегирева, М. А. Дармостукова,
Е. Ю. Колесникова, Е. О. Журавлева, Т. В. Романова,
Н. Ю. Вельц, Г. В. Кутехова 39

Разное

Форма извещения о побочном действии, нежелательной
реакции или отсутствии ожидаемого терапевтического
эффекта лекарственного средства 44

К сведению авторов 46

Свидетельство о регистрации средства массовой информации:
ПИ № ФС77-54707 от 17 июля 2013 г.

Адрес: 127051, г. Москва, Петровский бульвар, д. 8, стр. 2

Тел.: +7 (495) 214-62-34. Факс: +7(499) 190-49-53

E-mail: Romanov@expmed.ru

Дизайн, верстка: Издательский дом «Фолиум»

Подписано в печать 21.02.2017



ISSN 2312-7821

SAFETY AND RISK OF PHARMACOTHERAPY

Research and practice journal

Vol. 5, No. 1

January – March 2017

Founder

Federal State Budgetary Institution
«Scientific Centre for Expert Evaluation
of Medicinal Products» of the Ministry
of Health of the Russian Federation

Publisher

Folium Publishing Company

Editor-in-Chief

Lepakhin V. K.

Deputy Editor-in-Chief

Romanov B. K.

Scientific Editor

Alyautdin R. N.

Executive secretary

Darmostukova M. A.

Editorial Board

Bukatina T. M.
Velts N. Yu.
Zatolochina K. E.
Kazakov A. S.
Maximov M. L.
Merkulov V. A.
Pasternak E. Yu.
Snegireva I. I.

Editorial Council

Astakhova A. V. (Russia)
Nafeeza Mohd Ismail (Malaysia)
Kasparov Sergey (UK)
Muravyov Y. V. (Russia)
Alexander Nemirovsky (USA)
Olefir J. V. (Russia)
Sten Olsson (Sweden)
Ivor Ralph Edwards (Sweden)
Setkina S. B. (Republic of Belarus)
Spasov A. A. (Russia)

CONTENTS

Editorial 4

Reviews and Original Articles

The results of the analysis of materials on the safety
of clinical trials

Yu. V. Olefir 5

SGLT2 inhibitors: control of glycemia and nephroprotection
properties

*A. A. Volodin, M. L. Maximov, V. G. Slobodyan,
R. N. Alyautdin* 11

Rules of good laboratory practice: analysis of changes
in the legislation

*N. Yu. Velts, T. M. Bukatina, E. Yu. Pasternak,
T. N. Nikolaeva, S. V. Romanova* 27

Modern approaches to collecting and reporting information
on side effects

*K. E. Zatolochina, I. I. Snegireva, A. S. Kazakov,
E. Yu. Kolesnikova, E. O. Zhuravleva, T. M. Bukatina,
M. A. Darmostukova* 32

Information on the decisions of foreign regulatory authorities

*T. M. Bukatina, E. Yu. Pasternak, B. K. Romanov, R. N.
Alyautdin, V. K. Lepakhin, A. S. Kazakov, K. E. Zatolochina,
I. I. Snegireva, M. A. Darmostukova, E. Yu. Kolesnikova,
E. O. Zhuravleva, T. V. Romanova, N. Yu. Velts,
G. V. Kutekhova* 39

Other

Form of report on adverse drug reaction. 44

Information for authors. 46

Mass media registration certificate:

PI No. FS77-54707 dated 17 July 2013

Address: 127051, Moscow, Petrovsky boulevard 8-2

Tel.: +7 (495) 214-62-34. Fax: +7(499) 190-49-53

E-mail: Romanov@expmed.ru

Design, layout: Folium Publishing Company

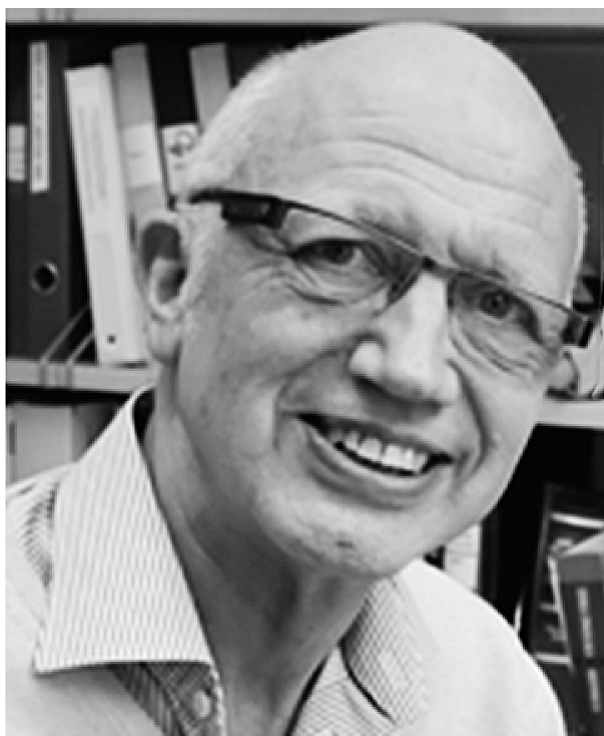
Passed for printing 21.02.2017г

ОБОЗНАЧЕНИЯ И СОКРАЩЕНИЯ

ВОЗ	Всемирная организация здравоохранения
UMC	Центр мониторинга в Уппсале
DSUR	Отчет по безопасности лекарственного средства
GCP	Правила надлежащей клинической практики
IsoP	Международное общество по фармаконадзору
ЗКЦ	Зарубежные клинические центры
КИ	Клинические исследования
ЛС	Лекарственные средства
ЛЭК	Локальный этический комитет
ММКИ	Международные многоцентровые клинические исследования
НР	Нежелательная реакция
НЭК	Независимый этический комитет
НЯ	Нежелательное явление
ОПР	Отношение потенциальной пользы к возможному риску
РКЦ	Российский клинический центр
СД ПСС	Степень достоверности причинно-следственной связи
СНЯ	Серьезное нежелательное явление
СЭ	Совет по этике

УВАЖАЕМЫЕ ЧИТАТЕЛИ!

В самом начале 2017 г. мы получили информацию об уходе на заслуженную пенсию члена редакционного совета нашего журнала, эксперта ВОЗ, президента движения «Фармацевты без границ», президента «Международного общества по фармаконадзору» Стена Олссона (г. Уппсала, Швеция).



После окончания магистратуры и нескольких лет преподавания в Уппсальском университете с участием в научных исследованиях по токсикологии, в 1978 г. Стэн стал членом команды Центра мониторинга в Уппсале (УМС).

За 39 лет своей работы в УМС Стен провел множество консультаций и мероприятий,

которые создали и обеспечили крепкое единство профессионалов в сфере безопасности лекарственных средств во всем мире.

В настоящее время Стен Олссон поддерживает тесные рабочие отношения с ВОЗ и с представителями государств-членов Программы ВОЗ по мониторингу безопасности лекарственных средств.

Стен Олссон — главный инициатор создания и организатор образовательных семинаров в УМС на протяжении практически 20 лет. Он способствовал созданию учебных курсов по фармаконадзору в более чем 40 странах на 5 континентах.

С 2012 г. Стен Олссон — член группы стратегических приоритетов глобальной Программы ВОЗ по безопасности вакцин. Стен является приглашенным профессором Института пищевых продуктов и лекарственных средств в Китае и почетным членом фармацевтического факультета JSS-колледжа в Индии.

Стен Олссон — действительный член движения «Фармацевты без границ», а с 2006 г. он является президентом шведского отделения этого движения. Стен также является редактором научных журналов «Uppsala Reports» и «National Pharmacovigilance Systems».

С 2016 г. Стен Олссон является президентом «Международного общества по фармаконадзору» (IsoP).

Редакция журнала «Безопасность и риск фармакотерапии» благодарит Стена Олссона за многолетнее продуктивное сотрудничество и теплые дружеские отношения с членами редакции, и надеется, что они сохранятся и в будущем.

*Главный редактор,
член-корр. РАН Лепяхин В.К.*

РЕЗУЛЬТАТЫ ПРОВЕДЕННОГО АНАЛИЗА И ОБОБЩЕНИЯ МАТЕРИАЛОВ ПО БЕЗОПАСНОСТИ КЛИНИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ

Ю. В. Олефир

Федеральное государственное бюджетное учреждение
«Научный центр экспертизы средств медицинского применения»
Министерство здравоохранения Российской Федерации, Москва, Россия

Статья поступила 10.01.2017. Принята к печати 31.01.2017

Резюме: В статье представлены результаты проведенного в 2012–2016 гг. сотрудниками ФГБУ «Научный центр экспертизы средств медицинского применения» Минздрава России анализа и обобщения материалов по безопасности клинических исследований лекарственных средств для медицинского применения (включая международные многоцентровые клинические исследования), разрешения на проведение которых были выданы Минздравом России. Материалы исследования составили 38273 обращений разработчиков лекарственных средств, содержащих в своем составе информацию о 62462 случаях возникновения серьезных нежелательных явлений и серьезных нежелательных реакций на разрабатываемые лекарственные препараты, и отчетов по безопасности разрабатываемых лекарственных препаратов, направленных Минздравом России в ФГБУ «Научный центр экспертизы средств медицинского применения» Минздрава России с 1 июля 2012 г. по 31 декабря 2016 г. Представленные результаты анализа и обобщения, полученные с использованием современных методов исследования позволили выявить количественные и качественные проблемы с репортированием материалов по безопасности клинических исследований в 2012–2013 гг. Показано, что уже в 2013 г. комплекс разработанных и реализованных мер позволил устранить наиболее острые проявления выявленных проблем: в 22 раза увеличить количество материалов клинических исследований, поступающих из российских клинических центров и ликвидировать проблемы с качеством предоставляемых материалов. Представлены рекомендации по эффективному проведению анализа и обобщения материалов по безопасности клинических исследований лекарственных средств, позволяющие оперативно принимать научно обоснованные решения в части подготовки рекомендаций по принятию административных мер в сфере фармаконадзора клинических исследований. Рекомендуются специализации кадров (с учетом опыта проведенной работы) — акушер-гинеколог, педиатр, невролог, реаниматолог, онколог, микробиолог, биохимик.

Ключевые слова: анализ; обобщение; безопасность; клиническое исследование; лекарственное средство; разрабатываемый препарат; серьезное нежелательное явление; серьезная нежелательная реакция; отчет по безопасности разрабатываемого лекарственного препарата.

Библиографическое описание: Олефир ЮВ. Результаты проведенного анализа и обобщения материалов по безопасности клинических исследований. Безопасность и риск фармакотерапии 2017; 5 (1): 5–10.

Ежегодный объем проводимых в Российской Федерации клинических исследований (КИ) разрабатываемых лекарственных средств (ЛС) для медицинского применения (МП) может быть оценен по количеству выданных разрешений на их проведение: 700–900 ежегодно. Эти разрешения выдаются Министерством здравоохранения Российской Федерации (Минздравом России) на основании наличия двух положительных экспертных заключений — по результатам научной экспертизы, проводимой в ФГБУ «Научный центр экспертизы средств медицинского применения» Минздрава России (НЦЭСМП), и по результатам этической экспертизы, проводимой в Совете по этике Минздрава России (СЭ).

КИ в России проводятся их организаторами либо локально — в одном или в нескольких аккредитованных Минздравом России российских клинических центрах (РКЦ), либо — в России, как в одной из стран проведения международных многоцентровых клинических исследований (ММКИ), при которых КИ проводятся как в российских, так и в зарубежных КЦ (ЗКЦ). Среди всех КИ, на проведение которых Минздрав России выдает разрешения, доля ММКИ составляет ежегодно примерно 30–40%.

Высокое качество КИ, проводимых в России, подтверждается результатами контроля их соответствия требованиям российского и международного (в случае ММКИ) законодательства, в том числе — контролем соответст-

вия требованиям Правил надлежащей клинической практики (GCP). Этот контроль осуществляется при проведении аудитов и проверок российскими и зарубежными контролирующими организациями.

Применение любых ЛС в любом КИ (в том числе проведенных в полном соответствии с требованиями GCP) сопряжено с риском возникновения нежелательных явлений (НЯ) у испытуемых, включая риск возникновения серьезных НЯ (СНЯ), к которым относятся: смерть испытуемого или возникновение угрозы его жизни, потребности в его госпитализации или в ее продлении; инвалидизация или нарушение трудоспособности испытуемого; развитие врожденных пороков развития или иные клинически значимые события.

В случае установления высокой степени достоверности причинно-следственной связи (СД ПСС) между применением ЛС у испытуемого и развитием у него НЯ, констатируется возникновение нежелательной реакции (НР) на ЛС. Информация о НР на ЛС с указанием возможной частоты их возникновения, установленная при проведении КИ или при проведении пострегистрационного мониторинга, включается в ежегодный (или заключительный в случае окончания КИ) Отчет по безопасности разрабатываемого ЛС (DSUR), в Отчет о проведенном КИ, и используется для проведения оценки отношения потенциальной пользы к возможному риску применения этого ЛС (ОПР) или для оценки динамики ОПР, а в дальнейшем — в текст инструкции по медицинскому применению этого ЛС.

DSUR и индивидуальные сообщения о случаях возникновения СНЯ на ЛС (ICSR) при проведении КИ направляются в установленные сроки организацией получившей разрешение Минздрава России на проведение КИ (разработчиком) в Росздравнадзор, а также в Минздрав России (для СЭ) и в локальные этические комитеты (ЛЭК), либо (для КИ, заявления о получении разрешений на проведение которых были направлены разработчиком в Минздрав России после 5 сентября 2016 г.) — в независимые этические комитеты (НЭК).

Цель исследования — проведение анализа и обобщения материалов по безопасности ЛС для МП, полученных в рамках КИ, и на-

правленных организациями, проводящими КИ в Минздрав России для СЭ в 2012–2016 гг.

Основные задачи исследования решались поэтапно.

В 2012 г. решалась задача по выявлению проблем с отправкой и качеством ICSR и DSUR из РКЦ и ЗКЦ. В 2013 г. решалась задача по созданию электронных баз данных для такого рода материалов материалов в составе системы документооборота НЦЭСМП и затем в рамках Государственного реестра ЛС. В 2014 г. решалась задача по совершенствованию подходов к анализу и обобщению материалов по безопасности КИ, в 2015 г. осуществлялась реализация разработанных подходов, а в 2016 г. проводилась оптимизация этой деятельности.

Данными для анализа и обобщения в 2012 г. стали 4 509 материалов — обращения разработчиков, содержащие ICSR и DSUR, поступившие в Минздрав России для СЭ с 1 июля по 5 декабря 2012 г., а затем еще 711 таких документов, поступивших с 6 по 31 декабря 2012 г. Результаты проведенного сотрудниками НЦЭСМП анализа этих материалов с использованием современных методов исследования [1–11] позволили выявить наличие двух острых проблем: проблему низкого качества части материалов, отправляемых из РКЦ и ЗКЦ (в т.ч. — неправильная оценка СД ПСС, случаи порчи разработчиками носителей информации, и др.), и проблему недостаточного уровня репортирования из РКЦ, который в 2012 г. составил всего 3 документа из 4509, т.е. < 0,1 % от общего количества материалов, поступавших в подавляющем количестве случаев из ЗКЦ.

Выявленные проблемы стали основанием для разработки и исполнения корректирующих действий в форме информирования Минздрава России, СЭ, Росздравнадзора, разработчиков на проводимых в НЦЭСМП образовательных семинарах, подготовкой отчетов по научной работе в рамках государственного задания, публикацией обобщенных данных в журналах, а также их представлением в форме докладов на внешних конференциях.

Результаты анализа материалов, поступивших в Минздрав России в 2013 г. (10 508 обращений разработчиков, содержащих в своем

составе 14 630 ICSR и DSUR) показали, что проведенные в конце 2012 г. Минздравом России, НЦЭСМП, СЭ и Росздравнадзором корректирующие мероприятия позволили быстро и эффективно ликвидировать выявленные проблемы — репортирование из РКЦ увеличилось в 11 раз уже за 1-й кв. 2013 г., и еще раз удвоилось к концу 2013 г., то есть увеличилось в 22 раза за 2013 г. При этом также было установлено приведение всеми разработчиками качества представляемых материалов к уровню надлежащих регуляторных требований, что в равной степени стало относиться к РКЦ и к ЗКЦ. Для хранения поступающих данных, их анализа и обобщения в НЦЭСМП была создана база данных «СНЯ КИБЛС», а в рамках Государственного реестра ЛС была создана база данных «Реестр документов по безопасности КИ», доступная для разработчиков на сайте <http://grls.rosminzdrav.ru/CISNYReg.aspx>.

В 2014 г. в НЦЭСМП совершенствовались подходы к анализу и обобщению материалов по безопасности КИ [11]. Результаты анализа этих материалов, представленных 8990 обращениями разработчиков, содержащими в своем составе 14863 ICSR и DSUR, подтвердили достижение надлежащего уровня качества информации в РКЦ и ЗКЦ и увеличение ее поступления из РКЦ. Совершенствование подходов к анализу заключалось в разработке и внедрении автоматической статистической обработки поступающих данных, что позволило оптимизировать работу сотрудников НЦЭСМП и повысить точность проводимых ими обобщений.

В 2015 г. практическая реализация разработанных в НЦЭСМП подходов к анализу и обобщению материалов по безопасности КИ была направлена на работу с 7367 поступившими обращениями разработчиков, содержащими в своем составе 15693 ICSR и DSUR. Эта деятельность заключалась в ежедневном 8-часовом труде 4–6 высокоспециализированных сотрудников Центра экспертизы безопасности ЛС (ЦЭБЛС) ЦНЭСМП — клинических фармакологов с хорошим знанием английского языка (для проведения анализа материалов из ЗКЦ). Пиковые увеличения поступления материалов и работа по их обобщению периодически требовала дополнительного подключения еще 4–6 сотрудников

ЦЭБЛС. Все сотрудники работали в условиях открытого офиса для свободной коммуникации при обсуждении сложных случаев несколькими (обычно — всеми) специалистами с различной клинической специализацией. Результаты анализа и обобщения еженедельно представлялись НЦЭСМП в Минздрав России, в СЭ и в Росздравнадзор. При выявлении информации экстренного характера, либо при исполнении заданий от вышеуказанных организаций по отдельным группам разрабатываемых ЛС или отдельным ЛС, обобщенная информация представлялась регуляторам немедленно. Также была продолжена практика информирования разработчиков по описанным выше каналам коммуникации.

В 2016 г. данные для анализа материалов составили 6188 обращений, поступивших от разработчиков и содержащих в своем составе 12046 ICSR и DSUR. Руководством НЦЭСМП было принято решение о вводе всей первичной информации в базу данных клиническим фармакологом НЦЭСМП, с последующей передачей первичных данных в архив. Это позволило сделать работу сотрудников НЦЭСМП более удобной для анализа материалов, но повлекло за собой увеличение нагрузки на персонал, которое компенсировалось его высокой квалификацией.

Таким образом, за период с 1 июля 2012 г. по 31 декабря 2016 г. в НЦЭСМП был проведен анализ и обобщение 38273 обращений разработчиков, содержащих в своем составе 62462 ICSR и DSUR, а также был реализован комплекс мероприятий по организации подготовки рекомендаций по выработке административных решений в сфере безопасности клинических исследований, что позволило сделать заключение в форме следующих выводов:

1. Установлены проблемы с недостаточным количеством (<0,1 %) материалов по безопасности КИ, поступавших в 2012 г. из РКЦ в Минздрав России для СЭ, и низкое качество материалов от части РКЦ и ЗКЦ.

2. В 2013 г. комплекс экстренно принятых мер позволил увеличить в 22 раза количество материалов КИ, поступающих из РКЦ, и ликвидировать проблемы с качеством представляемых материалов, которое в настоящее время является одинаково приемле-

мым у всех разработчиков — организаций проводящих КИ, в том числе ММКИ.

3. Разработанные подходы к анализу и обобщению материалов по безопасности КИ и их последующая оптимизация позволили определить численность высокоспециализированных клинических фармакологов со знанием английского языка для обеспечения постоянного ежедневного оперативного рассмотрения таких материалов — не менее 4 штатных единиц при условии ввода информации в удобную для работы электронную базу данных. Оптимальное кадровое обеспечение — 6 штатных сотрудников, имеющие различную специализацию.

4. Проанализирована и обобщена информация о безопасности разрабатываемых ЛС — 62 462 материала обычно высокого качества, которые позволяют провести оценку безопасности этих ЛС, разрабатываемых в странах-участниках ИСН в течение последних 5 лет.

Таким образом, проведенное исследование позволило достичь поставленной цели исследования, имеющего большое практическое значение для обеспечения лекарственной безопасности граждан Российской Федерации.

Результаты исследования были представлены сотрудниками НЦЭСМП на конференции РегЛек-2016, на секциях Ученого совета и в отчетах НЦЭСМП, в публикациях в рецензируемых журналах, в Руководстве по экспертизе ЛС, на образовательных семинарах НЦЭСМП.

ЛИТЕРАТУРА

1. Лепяхин ВК, Романов БК, Торопова ИА. Анализ сообщений о нежелательных реакциях на лекарственные средства. Вестник Научного центра экспертизы средств медицинского применения 2012; 1: 22–25.
2. Лепяхин ВК, Романов БК, Никитина ТН, Снегирева ИИ. Экспертиза оценки отношения ожидаемой пользы к возможному риску применения лекарственных средств. Вестник Научного центра экспертизы средств медицинского применения 2012; 2: 19–21.
3. Кутехова ГВ, Лепяхин ВК, Романов БК. Выявление назначения лекарственных средств с нарушениями предписаний инструкции (OFF-LABEL) в педиатрической практике. Вестник Научного центра экспертизы средств медицинского применения 2012; 3: 23–27.
4. Меркулов ВА, Бунятян НД, Сакаева ИВ, Лепяхин ВК, Романов БК, Ефремова ТА. Новые законодательные инициативы по повышению безопасности лекарственных средств в европейском союзе. Вестник Научного центра экспертизы средств медицинского применения 2013; 3: 45–48.
5. Аляутдин РН, Романов БК, Гусейнов МД, Лопатин ПВ, Зилфикаров ИН. Экспериментальная скрининговая оценка стресспротекторного действия фитопрепаратов. Российский медицинский журнал 2008; 3: 29–33.
6. Васькова ЛБ, Лопатин ПВ, Романов БК. Фармакоэкономика в фармации. М.: Первый московский гос. мед. университет им. И. М. Сеченова Минздрава России; 2012.
7. Снегирева ИИ, Затолочина КЭ, Озерецковский НА, Романов БК, Миронов АН. Фармаконадзор вакцин в России: нормативно-правовое регулирование, особенности развития на современном этапе. Вестник Научного центра экспертизы средств медицинского применения 2014; 4: 27–31.
8. Затолочина КЭ, Снегирева ИИ, Озерецковский НА, Романов БК, Миронов АН. Особенности методов выявления нежелательных реакций на вакцинацию. Врач-аспирант 2013; 6 (61): 96–103.
9. Меркулов ВА, Бунятян НД, Сакаева ИВ, Лепяхин ВК, Романов БК, Рычихина ЕМ, Кошечкин КА. Анализ и обобщение документов по безопасности лекарственных средств при проведении международных клинических исследований в Российской Федерации. Вестник Научного центра экспертизы средств медицинского применения 2013; 2: 21–23.
10. Лепяхин ВК, Романов БК, Снегирева ИИ. Методы выявления и экспертной оценки нежелательных реакций на лекарственные средства. Методические рекомендации. М.: Федеральное государственное бюджетное учреждение «Научный центр экспертизы средств медицинского применения»; 2013.
11. Меркулов ВА, Бунятян НД, Сакаева ИВ, Рычихина ЕМ, Лепяхин ВК, Романов БК, Комратов АВ, Колесникова ЕЮ, Кошечкин КА, Козлов АВ. Совершенствование системы оценки информации о безопасности лекарственных средств при проведении клинических исследований. Вестник Научного центра экспертизы средств медицинского применения 2014; 1: 20–26.

ОБ АВТОРАХ

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

Олефир Юрий Витальевич. Генеральный директор, д-р. мед. наук.

АДРЕС ДЛЯ ПЕРЕПИСКИ

Олефир Юрий Витальевич
info@expmed.ru

THE RESULTS OF THE ANALYSIS OF MATERIALS ON THE SAFETY OF CLINICAL TRIALS

Yu. V Olefir

*Federal State Budgetary Institution
«Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products»
Ministry of Health of the Russian Federation, 127051, Russia, Moscow*

Abstract: The article presents the results of the Federal State Budgetary Institution «Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products», Ministry of Health of Russia of the analysis and generalization of materials on the safety of clinical trials of medicines for medical use (including international multi-center clinical trials), permits for which were issued by the Ministry of Health of Russia. Study materials consist of 38273 submissions of developers of medicines, containing information about 62462 the occurrence of serious adverse events and serious adverse reactions to new drugs, and safety update reports from 1 July 2012 to 31 December 2016. The results of the analysis and generalization of obtained with the use of modern methods of investigation allowed the authors to establish the existence of quantitative and qualitative problems with material of safety clinical studies in 2012–2013. It is shown that already in 2013 the complex was developed and implemented measures helped to solve the identified problems: to increase by 22 times the number of clinical trial materials received from the Russian clinical centers and eliminate problems with the quality of the submissions, which is currently equally acceptable for all developers and organizations conducting clinical research. Recommendations for effective analysis and synthesis of the material safety clinical studies of medicinal products by the regulatory authorities, allowing to quickly make evidence-based decisions in relation to the preparation of recommendations for adoption of administrative decisions in the field of pharmacovigilance and clinical research.

Key words: analysis, synthesis, drug, safety, clinical trials, medicines, serious adverse event, serious adverse reaction.

For citation: Olefir Yu. V The results of the analysis on materials of safety of clinical trials. *Safety and Risk of Pharmacotherapy* 2017; 5 (1): 5–10.

REFERENCES

1. Lepakhin VK, Romanov BK, Toropova IA. The analysis of reports on adverse drug reactions. The Bulletin of the Scientific center for expert evaluation of medical products. 2012; 1: 22–25 (in Russian).
2. Lepakhin VK, Romanov BK, Nikitina TN, Snegireva II. Expert evaluation of risk-benefit analysis of drugs. The Bulletin of the Scientific center for expert evaluation of medical products 2012; 2: 19–21 (in Russian).
3. Kutekhova GV, Lepakhin VK, Romanov BK. Detection of violation in prescribing medicines (OFF-label prescriptions) in pediatric patients. The Bulletin of the Scientific center for expert evaluation of medical products 2012; 3: 23–27 (in Russian).
4. Merkulov VA, Bunyatyan ND, Sakaeva IV, Lepakhin VK, Romanov BK. New legislative initiatives to improve drug safety in the European Union. The Bulletin of the Scientific center for expert evaluation of medical products 2013; 3: 45–48 (in Russian).
5. Alyautdin RN, Romanov BK, Guseynov MD, Lopatin PV, Zilfikarov IN. Experimental screening evaluation of the stress-protection action of herbal remedies. Russian medical journal 2008; 3: 29–33 (in Russian).
6. Vaskova LB, Lopatin PV, Romanov BK. Pharmacoeconomics in pharmacy. Moscow: First Moscow state medical. University. I. M. Sechenov Of Ministry Of Healthcare Of Russia; 2012 (in Russian).
7. Snegireva II, Zatolochina KE, Ozeretskovsky NA, Romanov BK, Mironov AN. Vaccine pharmacovigilance in Russia, legal and regulatory framework, current stage of development. The Bulletin of the Scientific center for expert evaluation of medical products 2014; 4: 27–31 (in Russian).

8. Zatolochina KE, Snegireva II, Ozeretskovsky NA, Romanov BK, Mironov AN. Features methods of identifying adverse reactions to the vaccination. Doctor-graduate student 2013; 6 (61): 96–103 (in Russian).
9. Merkulov VA, Bunyatyan ND, Sakaeva IV, Lepakhin VK, Romanov BK, Rychikhina EM, Koshechkin KA. The Analysis and generalization of documents on the safety of medicines in the international clinical studies in the Russian Federation. The Bulletin of the Scientific center for expert evaluation of medical products 2013; 2: 21–23 (in Russian).
10. Lepakhin VK, Romanov BK, Snegireva II. Methods of detection and evaluation of adverse reactions to medicines. Guidelines. Moscow: Scientific center for expert evaluation of medical products; 2013 (in Russian).
11. Merkulov VA, Bunyatyan ND, Sakaeva IV, Rychikhina EM, Lepakhin VK, Romanov BK, Komratov AV, Kolesnikova EYu, Koshechkin KA, Kozlovich AV. Improving the system of evaluating drug safety evaluation in clinical trials. The Bulletin of the Scientific center for expert evaluation of medical products 2014; 1: 20–26 (in Russian).

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.

Olefir YuV. Director General, DSc.

ИНГИБИТОРЫ КО-ТРАНСПОРТЕРОВ SGLT-2: КОНТРОЛЬ УРОВНЯ ГЛИКЕМИИ И НЕФРОПРОТЕКТИВНЫЕ СВОЙСТВА

А. А. Володин¹, М. Л. Максимов², В. Г. Слободян², Р. Н. Аляутдин²

¹ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования
Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова
Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Россия

² Федеральное государственное бюджетное учреждение «Научный центр экспертизы
средств медицинского применения» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Россия

Статья поступила 15.12.2016. Принята к печати 28.01.2017

Резюме: Несколько лет назад появился принципиально новый инсулиннезависимый подход к лечению СД 2 — снижение уровня гликемии путем ингибирования белков ко-транспортёров SGLT-2 (sodium glucose transporter) в проксимальных канальцах почек, которые отвечают за обратную реабсорбцию глюкозы. ЛС группы ингибиторов SGLT-2 ко-транспортёров эффективны как в режиме монотерапии, так и в комбинации с другими сахароснижающими препаратами. При этом, по результатам проведенных рандомизированных контролируемых клинических исследований, терапия данным классом ЛС хорошо переносилась. Частота случаев гипогликемии статистически не отличалась от частоты случаев гипогликемии в группе плацебо. На фоне терапии наблюдалось стабильное снижение массы тела у пациентов с СД 2 типа. Терапия ЛС класса ингибиторов SGLT-2 ко-транспортёров сопровождалась снижением артериального давления и массы тела. Данный класс ЛС может играть потенциально важную роль на ранних этапах развития диабетической нефропатии, обладая потенциальным нефропротективным действием, работая на уровне снижения внутриклубочкового давления одного нефрона. Инсулиннезависимый механизм действия и низкий риск гипогликемии делает ингибиторы SGLT-2 ко-транспортёров эффективным и безопасным дополнением к существующим методам контроля уровня гликемии у больных СД 2 типа.

Ключевые слова: сахарный диабет; SGLT-2; монотерапия; безопасность; нефропротекция; гипогликемия.

Библиографическое описание: Володин АА, Максимов МЛ, Слободян ВГ, Аляутдин РН. Ингибиторы ко-транспортёров SGLT-2: контроль уровня гликемии и нефропротективные свойства. Безопасность и риск фармакотерапии 2017; 5 (1): 11–26.

Сахарный диабет (СД) является одним из наиболее распространенных заболеваний, представляющих серьезную проблему для национальных систем здравоохранения. В Российской Федерации на 31 декабря 2012 г. по обращаемости было зарегистрировано 3 779 423 больных СД, из них 3 453 680 (91,4 %) пациентов с сахарным диабетом 2 типа (СД 2 типа) [1].

Растущий уровень гипергликемии при СД 2 типа ассоциируется с нарастающей инсулинрезистентностью и относительно или абсолютно нарушенной чувствительностью к инсулину. Большинство лекарственных средств (ЛС), применяющихся при терапии СД 2 типа, имеют инсулинзависимый механизм действия, целью которого является либо стимуляция секреции инсулина, либо улучшение метаболизма глюкозы [2].

На сегодняшний день для терапии СД 2 типа применяются следующие группы ЛС:

бигуаниды (метформин), производные сульфаниламочевина и ГПП-1 (эксенатид, лираглутид), ингибиторы ДПП-4 (саксаглиптин, вилдаглиптин), ингибиторы α -глюкозидазы (акабоза), глиниды (репаглинид, натеглинид), инсулин [3, 4].

Принципиально новым инсулиннезависимым подходом к лечению СД 2 является снижение уровня гликемии путем ингибирования белков ко-транспортёров SGLT-2 (sodium glucose transporter) в проксимальных канальцах почек, которые отвечают за реабсорбцию глюкозы [5, 8, 15].

В Российской Федерации по состоянию на начало 2017 г. зарегистрированы три препарата данной новой фармакологической группы: дапаглифлозин (Форсига[™]), канаглифлозин (Инвокана[™]) и эмпаглифлозин (Джардинс[™]) — ингибиторы белков ко-транспортёров SGLT-2 в проксимальных канальцах почек [22, 30, 38].

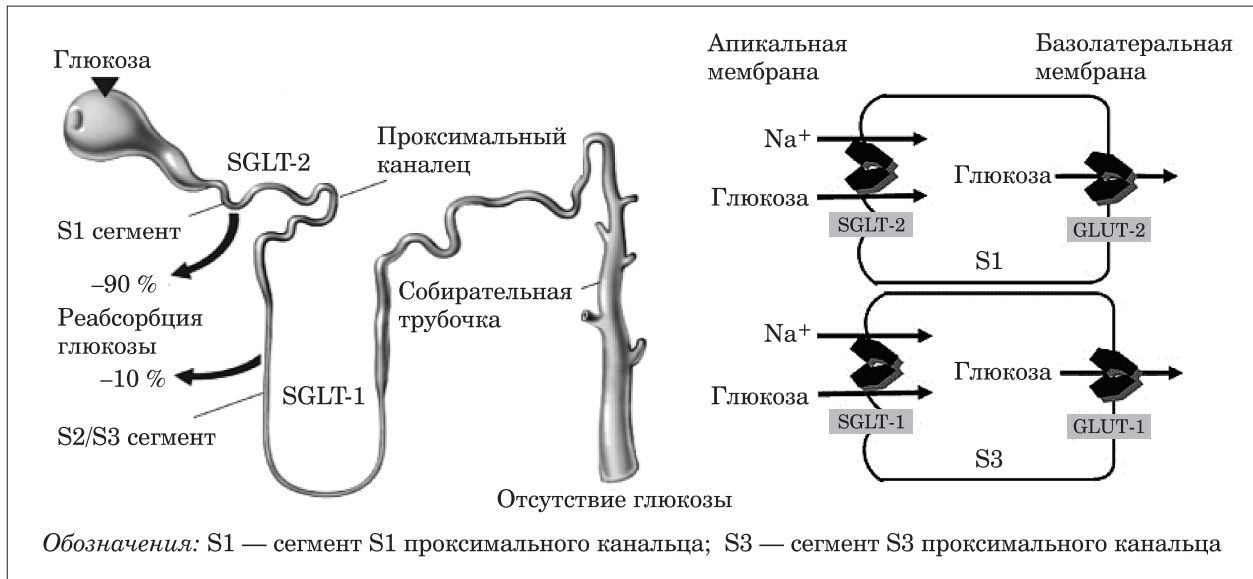


Рис. 1. Процесс реабсорбции глюкозы в проксимальном отделе нефрона. Адаптировано из [7, 11]

Механизм действия препаратов группы SGLT-2 ингибиторов

Важнейшая физиологическая роль почек состоит в утилизации и возвращении в кровоток всей потребленной глюкозы с целью недопущения выведения ее с мочой и предотвращения энергетических потерь. Количество глюкозы фильтруемой в клубочке (фильтрационная нагрузка), определяется как произведение концентрации глюкозы в плазме и скорости клубочковой фильтрации (СКФ). Увеличение концентрации глюкозы в крови ведет к линейному увеличению фильтрационной нагрузки [6, 14, 16].

Концентрация глюкозы в плазме, выше которой глюкоза начинает выделяться с мочой, называется почечным порогом. В физиологических условиях, при нормальной СКФ, почечный порог составляет в среднем 180 мг/дл (9,9 ммоль/л) [15, 17].

90 % всей глюкозы, фильтрующейся в первичную мочу, реабсорбируется в сегментах S1 и S2 проксимального канальца нефрона посредством белка ко-транспортера SGLT-2, отвечающего за совместный транспорт глюкозы и Na^+ . Оставшиеся 10 % глюкозы захватываются системой SGLT-1, локализованной в сегменте S3 проксимального канальца нефрона. В отличие от SGLT-2 SGLT-1 ко-транспортер обладает меньшей мощностью, но большей афинностью к глюкозе. Транспорт глюкозы осуществляется (см. рис. 1) только совместно с транспортом ионов Na^+ [11, 12, 13, 18, 20].

Препараты группы SGLT-2 ингибиторов блокируют SGLT-2 — белки ко-транспортеры в проксимальных канальцах почек. Это приводит к повышению экскреции глюкозы с мочой и, как следствие, снижению уровня гликемии крови [5, 8, 18, 19].

Ранние исследования в области влияния на обратный захват глюкозы в почечных канальцах были связаны с флоризином. О-гликозид флоризин хорошо изученное вещество, имеющее глюкозурический эффект. Флоризин является неселективным ингибитором ко-транспортеров SGLT. Применение флоризина у кроликов с моделью СД 2 типа показало снижение уровня глюкозы плазмы, подтверждая эффективность данного механизма действия. Но флоризин не может рассматриваться как потенциальное лекарство-кандидат для терапии СД 2 типа ввиду отсутствия селективности по отношению к SGLT-2 и метаболической неустойчивости. К тому же флоризин метаболизируется гликозидазами тонкого кишечника до флоритина, который в свою очередь является потенциальным ингибитором переносчиков GLUT-1, локализованных в различных тканях организма, в том числе и ЦНС [9, 10].

На рубеже XX и XXI веков разрабатывались соединения с селективностью по отношению к SGLT-2, что привело к разработке ряда производных флоризина и открытию ряда молекул, впоследствии успешно прошедших клинические испытания и доказавшие свою эффективность и безопасность [21, 22].

Белки ко-транспортеры SGLT-1 помимо проксимального отдела канальцев почек также локализованы в тонком кишечнике. У людей с мутацией в гене, кодирующем SGLT-1, может наблюдаться глюкозо-галактозная мальабсорбция. Это состояние также часто сопровождается дегидратацией организма и диареей. У данных больных глюкозурия либо слабо выражена, либо отсутствует, что свидетельствует о преимущественной роли SGLT-1 ко-транспортеров в тонком кишечнике и менее выраженной роли, как белка переносчика, в почках. У пациентов с мутацией в гене, кодирующем белки SGLT-2, обратная ситуация: глюкозурия имеет выраженный характер без нарушений со стороны желудочно-кишечного тракта [7].

Препараты группы SGLT-2 ингибиторов. Краткое описание

Эмпаглифлозин (Джардинс[™]) выпускается в дозировках 10 мг и 25 мг. После приема препарата максимальная концентрация действующего вещества в крови достигается через 1,5 часа. Эмпаглифлозин связывается с белками плазмы на 86 %. Прием пищи не оказывает влияния на фармакокинетические параметры эмпаглифлозина. Основной путь метаболизма глюкуронидация с участием уридин-5'-дифосфо-глюкуронозилтрансфераз. Период полувыведения составляет 12,4 часа, что делает возможным режим применения один раз в сутки. Равновесная концентрация действующего вещества в плазме достигается уже после применения пятой дозы препарата. Джардинс[™] показан к применению у пациентов с СД 2 типа в качестве монотерапии в случае неадекватного гликемического контроля на фоне диеты и физических упражнений, назначение метформина которым считается нецелесообразным, а также в качестве комбинированной терапии с другими гипогликемическими средствами, включая инсулин, когда применяемая терапия совместно с диетой и физическими упражнениями не обеспечивает необходимого гликемического контроля [22, 23].

В клинических исследованиях оценивалась эффективность и безопасность эмпаглифлозина как в качестве монотерапии, так и в качестве дополнения к терапии другими сахароснижающими препаратами [24–29].

В исследовании фазы IIb (408 пациентов) оценивалась эффективность и безопасность

эмпаглифлозина в сравнении с плацебо и метформином у пациентов, ранее не получавших сахароснижающую терапию. Параметры пациентов, включенных в анализ: HbA1c 8 % (среднее значение), ИМТ 28 кг/м². В исследовании изучались дозировки эмпаглифлозина 5 мг, 10 мг и 25 мг. Были получены следующие результаты в отношении снижения HbA1c: –0,4 %; –0,5 %; –0,6 % для доз 5 мг, 10 мг и 25 мг соответственно ($p < 0,0001$). В группе контроля отмечалось незначительное увеличение HbA1c (+0,09 %). В качестве вторичных конечных точек в данном исследовании оценивалось изменение ГПН, изменение массы тела. В группе эмпаглифлозина 25 мг изменение ГПН составило — 1,7 ммоль/л, масса тела снизилась на 2 кг (в сравнении с –0,7 кг в группе контроля) [24].

Также проводилось рандомизированное клиническое исследование (РКИ) эффективности и безопасности применения эмпаглифлозина в качестве монотерапии у пациентов, ранее не получавших сахароснижающей терапии в сравнении с ситаглиптином и плацебо. В исследовании принимали участие пациенты, со средним значением HbA1c 8 % и ИМТ 28 кг/м². К 24 неделе наблюдения изменение HbA1c в группе эмпаглифлозина 10 мг составило –0,7 %, в группе эмпаглифлозина 25 мг –0,9 %. Данный показатель в группе ситаглиптина составил –0,7 % ($p < 0,001$). Во всех исследованиях терапия хорошо переносилась и не увеличивала частоту гипогликемий в сравнении с группой контроля [24].

Эмпаглифлозин в качестве дополнения терапии метформином изучался в двойном слепом плацебоконтролируемом исследовании EMPA — REG MET. В исследование включались пациенты со средним значением HbA1c 8 %, ИМТ 29 кг/м² и периодом заболевания СД 2 типа 5–10 лет. Пациенты были разделены на три группы — эмпаглифлозин 10 мг, 25 мг и плацебо [25]. Снижение HbA1c было более выраженным во всех группах терапии, в сравнении с группой контроля (–0,7 % и –0,8 % для групп эмпаглифлозина 10 мг и 25 мг соответственно и –0,1 % в группе плацебо). Снижение ГПН в группе эмпаглифлозина 25 мг — 1,2 ммоль/л, снижение массы тела — 2,5 кг, снижение систолического артериального давления — 5 мм. рт. ст., диастолического артериального давления — 1,6 мм. рт. ст. [25].

Эффективность эмпаглифлозина в составе тройной комбинации изучалась в РКИ (666 пациентов) как добавление к терапии у пациентов, с недостаточным гликемическим контролем на метформине и препаратах сульфонилмочевины. Основной период наблюдения 24 недели, с последующим продлением до 52 недель. К концу 24 недели наблюдения снижение HbA1c в группе канаглифлозина составило $-0,7\%$, в сравнении с $-0,2\%$ в группе контроля [26]. К тому же большая пропорция пациентов (26% в группе эмпаглифлозина 10 мг; 32% в группе эмпаглифлозина 25 мг) достигла значения HbA1c -7% . В группе плацебо данное значение составило 9% ($p < 0,001$). Так же было отмечено значительно более выраженное снижение уровней ГПН ($-1,3$ ммоль/л в обеих группах терапии), ППГ (-2 ммоль/л в обеих группах терапии), снижение массы тела ($-2,2$ кг для 10 мг эмпаглифлозина, $-2,4$ кг для 25 мг эмпаглифлозина) и снижение АД (-4 мм. рт. ст. во всех группах лечения). Данные показатели достигли статистически значимых отличий с группой контроля ($p < 0,05$) [26].

В исследовании со схожим дизайном оценивались эффективность и безопасность эмпаглифлозина при добавлении к терапии метформином и/или пиоглитазоном. В группах эмпаглифлозина (как 25, так и 10 мг) было достигнуто статистически значимое отличие от группы контроля в степени снижения HbA1c: $-0,6\%$ для эмпаглифлозина 10 мг, $-0,7\%$ для эмпаглифлозина 25 мг и $-0,1\%$ для группы плацебо ($p < 0,05$). Интересен тот факт, что степень снижения HbA1c в группе комбинированной терапии эмпаглифлозином, метформином и пиоглитазоном была такой же, как в группе эмпаглифлозина с пиоглитазоном ($-0,7\%$) [27].

В добавлении к терапии инсулином эмпаглифлозин изучался в двух РКИ. Было показано статистически значимое улучшение показателей гликемического контроля в группе эмпаглифлозина (как 10 мг, так и 25 мг) в сравнении с группой контроля. В первом исследовании снижение HbA1c составило $-0,5\%$ в группе эмпаглифлозина 10 мг, $-0,6\%$ в группе эмпаглифлозина 25 мг и $+0,02\%$ в группе плацебо при добавлении к терапии базальным инсулином. Снижение массы тела составило от -2 кг в группе эмпаглифлозина 25 мг и $2,2$ кг в группе эмпаглифлозина 10 мг, в сравнении с увеличением массы тела на

$0,7$ кг в группе контроля. К тому же было отмечено снижение ежедневной дозы инсулина ($-1,2$ Ед в группе 10 мг и $-0,5$ Ед в группе 25 мг) у пациентов, принимавших эмпаглифлозин, в сравнении с пациентами, принимавшими плацебо [28]. Во втором исследовании оценивались эффективность и безопасность эмпаглифлозина у пациентов, получавших несколько инъекций инсулина в течение дня. По результатам данного исследования также была показана большая эффективность эмпаглифлозина в сравнении с группой контроля. Так же, как и в первом исследовании было отмечено более выраженное снижение HbA1c, снижение массы тела и снижение ежедневной дозировки инсулина, в сравнении с группой контроля [29].

Во всех исследованиях терапия эмпаглифлозином хорошо переносилась и показала свою эффективность и безопасность [22–29].

Канаглифлозин (Инвокана) — таблетки, покрытые пленочной оболочкой в дозировках 100 мг и 300 мг. Максимальная концентрация действующего вещества в плазме обнаруживается через 1–2 часа после приема препарата. Период полувыведения $10,6 \pm 2,13$ часа и $13,1 \pm 3,28$ часа для доз 100 мг и 300 мг соответственно. Равновесная концентрация наступала после 4–5 дней от начала приема препарата. Фармакокинетические свойства препарата не изменяются в зависимости от приема пищи. Канаглифлозин показан для улучшения гликемического контроля у взрослых больных СД 2 типа, у которых диета и физические нагрузки не обеспечивают адекватного гликемического контроля и применение метформина считается нецелесообразным или противопоказанным, а также в качестве дополнительного средства с другими сахароснижающими препаратами, включая инсулин, когда они совместно с диетой и физическими нагрузками не обеспечивают адекватного гликемического контроля [30, 31].

В клинических исследованиях канаглифлозин изучался в режиме монотерапии, в качестве добавления к терапии метформином, в качестве добавления к терапии метформином и другим сахароснижающим препаратами, а также в качестве дополнения к инсулин терапии у больных с СД 2 типа. Основной конечной точкой в оценке эффективности канаглифлозина являлось изменение значения HbA1c от базового значения. Также, в качест-

ве вторичных конечных точек, оценивались следующие показатели: изменение глюкозы плазмы натощак (ГПН); пропорция пациентов, достигших значения $HbA1c < 7\%$; изменение массы тела; изменение артериального давления; изменение уровня липопротеидов сыворотки [32–37].

Эффективность и безопасность канаглифлозина в режиме монотерапии изучалась в исследовании CANTATA-M. В исследовании приняли участие 584 пациента в возрасте от 18 до 84 лет со значением $HbA1c$ от 7% до 10% . Значения изменения $HbA1c$ составили $-0,77\%$; $-1,03\%$ и $+0,14\%$ в группах канаглифлозина 100 мг, 300 мг и плацебо соответственно ($p < 0,0001$ для обеих групп vs. плацебо). Пропорция пациентов, достигших $HbA1c < 7\%$ была статистически выше в группах канаглифлозина как 100 мг, так и 300 мг в сравнении с группой плацебо [32]. Уровень ГПН в группах канаглифлозина был статистически значимо ниже, чем в группе плацебо. В обеих группах терапии было отмечено снижение массы тела пациентов в сравнении с группой плацебо. Улучшение показателей гликемического контроля и массы тела наблюдалось уже к 6 неделе терапии [32].

Эффективность канаглифлозина в качестве дополнения к терапии метформином оценивалась у пациентов с СД 2 типа в возрасте 18–80 лет, с недостаточным контролем гликемии при использовании стабильных доз метформина ≥ 2000 мг (≥ 1500 мг, в случае непереносимости более высоких доз). В исследованиях в общей сложности приняли участие более 1000 пациентов. Снижение $HbA1c$ составило $-0,79\%$; $-0,94\%$ и $-0,17\%$ в группах канаглифлозина 100 мг, 300 мг и плацебо соответственно. Изменение ГПН: $-1,5\%$; $-2,1\%$ и $+0,1\%$ в группах канаглифлозина 100 мг, 300 мг и плацебо соответственно. Снижение массы тела: $-3,3$ кг; $-3,6$ кг и $-1,1$ кг в группах канаглифлозина 100 мг, 300 мг и плацебо соответственно [33].

К 52 неделе наблюдения оба режима терапии канаглифлозином (100 мг и 300 мг один раз в день) показали равную эффективность в качестве терапии добавления к метформину в сравнении с терапией глимепирид + метформин. Изменения уровня $HbA1c$ были следующие: $-0,82\%$ в группе канаглифлозина 100 мг; $-0,93\%$ в группе канаглифлозина 300 мг и $-0,81\%$ в группе глимепирида и метформина. В обеих группах терапии канаг-

лифлозином наблюдалось статистически значимое снижение массы тела по сравнению с группой терапии глимепиридом, где было отмечено увеличение массы тела [34].

Добавление канаглифлозина к терапии метформином и препаратами сульфонилмочевины у пациентов с недостаточным контролем гликемии на данном режиме терапии (базовое значение $HbA1c \geq 7\% \leq 10,5\%$) привело к статистически более значимому снижению уровня гликемии, ГПН и массы тела в сравнении с группой плацебо. Также была отмечена большая пропорция пациентов, достигших $HbA1c \geq 7\%$ в группах канаглифлозина (как 100 мг один раз в день, так и 300 мг) чем в группе плацебо [34].

Эффективность добавления канаглифлозина в дозировке 300 мг к терапии метформином и препаратами сульфонилмочевины в сравнении с добавлением ситаглиптина в дозировке 100 мг оценивалась в рамках РКИ CANTANA-D2. Изменение $HbA1c$ к 52 неделе наблюдения в группе канаглифлозина составило $-1,03\%$, в группе ситаглиптина — $-0,66\%$. Также в группе канаглифлозина 300 мг было отмечено статистически более значимое снижение ГПН и массы тела пациентов в сравнении с группой ситаглиптина [35].

Канаглифлозин показал эффективность в улучшении гликемического контроля при добавлении к терапии пиоглитазоном и метформином. Снижение гликированного гемоглобина составило $-0,89\%$; $-1,03\%$ и $-0,26\%$ в группах канаглифлозина 100 мг, 300 мг и плацебо соответственно. Также было показано преимущество в снижении массы тела и снижении ГПН [36].

Эффективность и безопасность канаглифлозина в качестве дополнения к терапии инсулином изучались в исследовании CANVAS. Средние дозы инсулина, которые получали включенные в данное исследование пациенты, составили 30 ед. и более. Снижение $HbA1c$ составило $-0,58\%$; $-0,73\%$ в группах канаглифлозина 100 мг, 300 мг соответственно в сравнении с группой плацебо. Снижение массы тела: $-2,8$ кг; $-3,5$ кг в группах канаглифлозина 100 мг и 300 мг соответственно [37].

Дапаглифлозин выпускается в двух дозировках — 5 мг и 10 мг. Через два часа после приема препарата достигается максимальная концентрация действующего вещества в

плазме. После всасывания дапаглифлозин на 91 % связывается с белками. В клинических исследованиях данный показатель оставался неизменным вне зависимости от заболеваний печени и почек. Согласно инструкции по применению прием пищи с высоким содержанием жира снижал $C_{\max}$ дапаглифлозина примерно на 50 %, удлинял $T_{\max}$ (время достижения максимальной концентрации) примерно на 1 час, но не оказывал влияния на AUC по сравнению с приемом препарата натощак. Эти изменения не являются клинически значимыми. После однократного приема дозы Форсига™ 10 мг период полувыведения составил 12,9 часов. Дапаглифлозин и его метаболиты выводятся преимущественно почками. Менее 2 % от принятой дозы выводится в неизменном виде. Препарат Форсига™ показан больным СД 2 типа в дополнение к диете и физическим упражнениям для улучшения гликемического контроля в качестве монотерапии, добавления к терапии метформином, производными сульфонилмочевины (в том числе, в комбинации с метформином), тиазолидиндионами, ингибиторами дипептидилпептидазы 4 (ДПП-4) (в том числе, в комбинации с метформином), препаратами инсулина (в том числе, в комбинации с одним или двумя гипогликемическими препаратами для перорального применения) при отсутствии адекватного гликемического контроля на данной терапии, либо для стартовой комбинированной терапии с метформином, при целесообразности данной терапии.

В обширной программе клинических исследований Форсига™ изучалась при применении в монотерапии, как стартовая комбинация с метформином, а также при добавлении к терапии другими сахароснижающими препаратами, включая инсулин [38, 39].

Монотерапия дапаглифлозином изучалась в исследовании Ferrannini, et al. 2014. В данном исследовании оценивалась эффективность и безопасность дапаглифлозина в дозировках 2,5 мг, 5 мг и 10 мг при применении в режиме монотерапии у пациентов с СД 2 при недостаточном контроле уровня гликемии на фоне соблюдения диеты и выполнения физических упражнений. Всего были проанализированы данные 558 пациентов [40]. Период наблюдения составил 24 недели. По результатам исследования уровень снижения HbA1c был значительно выше в группе пациентов, принимавших дапаглиф-

лозин в дозировках 5 и 10 мг. Снижение уровня HbA1c наблюдалось уже к 4 неделе исследования и продолжалось до 12 недели. Снижение уровня HbA1c в группе дапаглифлозина 10 мг составило 0,89 % по сравнению с исходными показателями. Снижение уровня HbA1c в группе плацебо составило 0,23 % ($P < 0.0001$ vs. плацебо) [40].

Представляют интерес данные клинических исследований, в которых изучалась эффективность и безопасность комбинированной терапии Форсига™ с метформином. В исследовании Henry RR et al. изучалась эффективность и безопасность данного режима применения дапаглифлозина [41]. В данном исследовании были проверены гипотезы сравнимой эффективности в отношении изменения HbA1c к 24 неделе по сравнению с исходным уровнем между группами дапаглифлозина и метформина (если демонстрировалась не меньшая эффективность, оценивалось наличие превосходства). Были продемонстрированы следующие результаты: снижение уровня HbA1c в группе пациентов, получавших дапаглифлозин 10 мг + плацебо ($n = 216$) составило -1,45 % (95 % ДИ; -1,59, -1,31); снижение уровня HbA1c в группе пациентов, получавших метформин (исходная дозировка 500 мг с еженедельным повышением до 2000 мг/сут, в зависимости от переносимости) + плацебо ($n = 203$) составило -1,44 % (95 % ДИ; -1,59, -1,29). Таким образом разница между группами в уровне изменения HbA1c составила 0,01 % ($p = 0,9144$), что доказывает не меньшую эффективность монотерапии дапаглифлозином 10 мг в сравнении с монотерапией метформином у пациентов с СД2 типа. В целом терапия дапаглифлозином хорошо переносилась. Число случаев гипогликемии было сравнимым с группой плацебо [41].

Как добавление к терапии метформином дапаглифлозин изучался в исследовании Bailey, et al. 2010. В этом мультицентровом международном рандомизированном контролируемом исследовании принимали участие пациенты в возрасте 18–77 лет. Основной конечной точкой являлось изменение HbA1c. Также, в качестве вторичных конечных точек, изучалось влияние на ГПН, массу тела и другие показатели. Также оценивалась пропорция пациентов, достигшая показателя HbA1c < 7 %. Снижение HbA1c в группе терапии препаратом Форсига™ 10 мг составило

Таблица 1. Фармакокинетические характеристики препаратов класса ингибиторов SGLT-2 [22, 30, 38].

Препарат	Время достижения $C_{\max}$	Объем распределения	Связь с белками плазмы	$T_{1/2}$	Абсолютная биодоступность
Эмпаглифлозин	1,5 часа	73,8 л	86 %	12,4 ч	Нет информации в инструкции
Канаглифлозин	1–2 часа	119 л	99 %	10,6 ч для дозы 100 мг; 13,1 ч для дозы 300 мг	65 %
Дапаглифлозин	2 часа	Нет информации в инструкции	91 %	12,9 ч	78 %

–0,84 %. В группе дапаглифлозина 5 мг и группе контроля уровень HbA1c снизился на 0,7 % и 0,3 % соответственно [42]. Касательно вторичных конечных точек были получены следующие результаты: ГПН снизилась на 1,3 ммоль/л, 1,2 ммоль/л и 0,3 ммоль/л в группах дапаглифлозина 10 мг, дапаглифлозина 5 мг и контроля соответственно; масса тела у пациентов, получающих дапаглифлозин 5 мг, дапаглифлозин 10 мг и плацебо снизилась на 3,04 кг, 2,86 кг и 0,89 кг соответственно; большая пропорция пациентов достигла показателей HbA1c < 7 % в группе терапии (37,5 % в группе дапаглифлозина 5 мг и 40,6 % в группе дапаглифлозина 10 мг) чем в группе контроля (25,9 %) [42].

При добавлении Форсига™ к препаратам группы сульфанилмочевины HbA1c снизился на 0,82 % в группе дапаглифлозина 10 мг, на 0,63 % в группе дапаглифлозина 5 мг и на 0,13 в группе контроля. Также было отмечено более выраженное снижение массы тела у пациентов, принимавших препарат (–2,26 кг) в сравнении с группой, получавших в качестве дополнения к терапии глимепиридом плацебо (–0,7 кг). Большая пропорция пациентов в группе лечения достигла значения HbA1c < 7 % (31,7 %) по сравнению с группой контроля (13,0 %) [43].

У пациентов комбинации с терапией пиоглитазоном помимо улучшения гликемических показателей также было установлено, что в отличие от терапии пиоглитазоном в режиме монотерапии в режиме комбинации с дапаглифлозином было достигнуто снижение массы тела на 0,14 кг (в сравнении с увеличением массы тела в группе пиоглитазона на 1,64 кг) [44].

Добавление дапаглифлозина к терапии базальным инсулином у больных СД 2 типа приводило к улучшению гликемического контроля, снижению массы тела и стабилизации ежедневной дозы инсулина. При добавлении препарата Форсига™ к терапии инсулином

уровень HbA1c снизился на 0,96 % (по сравнению с –0,39 % в группе инсулинотерапии без добавления дапаглифлозина). Снижение веса в группе терапии составило –1,61 кг, в сравнении с увеличением массы тела у пациентов, принимавших только инсулин (+0,43 кг). Ежедневная доза инсулина либо не изменялась, либо повышалась на 1,95 Ед у пациентов, получавших дапаглифлозин, тогда как ежедневная доза инсулина в группе контроля повысилась к концу периода наблюдения (48 недель) на 5,65 Ед [45].

В таблице 1 представлены фармакокинетические характеристики препаратов, группы ингибиторов SGLT-2.

Влияние ингибиторов SGLT-2 на сердечно-сосудистую безопасность пациентов с СД 2 типа

Ингибиторы SGLT-2 ко-транспортеров имеют класс эффект в отношении влияния на факторы сердечнососудистого риска, такие как уровень гликемии, масса тела и артериальное давление [22, 30, 38].

Влияние эмпаглифлозина на частоту сердечнососудистых исходов у пациентов с сахарным диабетом 2 типа оценивалось в рандомизированном плацебоконтролируемом исследовании Empa Reg Outcome [39]. В данном исследовании приняло участие 7020 пациентов с СД 2 типа. Период наблюдения составил 3,1 года. По итогам исследования было показано, что между группой наблюдения и группой плацебо не было выявлено отличия в частоте случаев инфаркта миокарда и инсульта, но в группе эмпаглифлозина частота случаев смерти по сердечнососудистым причинам была ниже, чем в группе плацебо (3,7 % по сравнению с 5,9 % в группе плацебо; снижение относительного риска 38 %). Частота случаев госпитализации по поводу сердечной недостаточности также была ниже в группе эмпаглифлозина, в сравнении с плацебо (2,7 % в сравнении с 4,1 % в группе пла-

цебо; снижение относительного риска 35 %). Смертность по всем причинам в группе эмпаглифлозина, в сравнении с группой контроля составила 5,7 % и 8,3 % соответственно; снижение относительного риска 32 % [46].

По итогам метаанализа рандомизированных контролируемых исследований дапаглифлозина было доказано, что применение данного препарата не сопровождается риском увеличения частоты нежелательных явлений со стороны сердечнососудистой системы (9339 пациентов включенных в анализ) [47, 48]. По таким компонентам конечных точек как смерть по причине сердечнососудистых заболеваний, инфаркт миокарда, инсульт, нестабильная стенокардия, неплановая реваскуляризация и госпитализация по поводу сердечной недостаточности не было отмечено увеличение риска события в группе дапаглифлозина в сравнении с группой контроля. В настоящее время осуществляется набор в исследование DECLARE, целью которого является оценка влияния терапии дапаглифлозином на риск развития сердечно-сосудистых событий (инфаркт миокарда, ишемический инсульт, смерть по причине сердечно-сосудистых заболеваний). В данное исследование планируется включить 17 276 пациентов с периодом наблюдения более шести лет. Ожидаемая дата окончания исследования — апрель 2019 года [49].

Сердечно-сосудистый профиль безопасности канаглифлозина оценивался в мета-анализе девяти рандомизированных контролируемых исследованиях фазы II и III. В оценку профиля безопасности были включены нефатальный инфаркт миокарда, нефатальный инсульт, смерть по причине сердечно-сосудистых заболеваний [50]. По имеющимся данным не было отмечено увеличение риска ни по одной из оцениваемых конечных точек. Окончание исследования CANVAS, целью которого является оценка сердечно-сосудистой безопасности канаглифлозина, ожидается в апреле 2017 года [51].

Риск развития генитальных инфекций и инфекций мочевыводящих путей

Наличие глюкозы в моче может создавать благоприятные условия для размножения условно-патогенной микрофлоры половых органов и повышать риск развития вульвовагинита, баланита и других генитальных инфек-

ций и инфекций мочевыводящих путей. По анализу данных рандомизированных контролируемых исследований большинство инфекций были легкой или средней степени тяжести и отвечали на стандартный курс антибактериальной терапии. Частота случаев генитальных инфекций и инфекций мочевыводящих путей была выше у женщин [22, 30, 38].

Нарушения почечной гемодинамики и потенциальная роль ингибиторов SGLT-2 в предотвращении развития диабетической нефропатии

Функциональные нарушения в работе почек обнаруживаются уже на ранних стадиях СД. Эти изменения во многом обусловлены развитием гиперфльтрации и гиперперфузии почек [46].

У больных СД 1 типа в первое время после развития гипергликемии скорость клубочковой фильтрации (СКФ) может повышаться на 20–40 % по сравнению с нормой [46].

В ряде причин развития гиперфльтрации у больных СД — чрезмерная дилатация приносящей артериолы клубочка нефрона и развитие структурных изменений, а именно гиперплазия и гипертрофия клеток проксимального отдела нефрона. Структурные изменения на клеточном уровне обусловлены влиянием трансформирующего фактора роста B1, инсулиноподобного фактора роста 1, тромбоцитарного фактора роста, эндотелиального сосудистого фактора роста и эпидермального фактора роста [47].

Высокие уровни глюкозы крови активируют ренин и ангиотензин II в клетках канальцев нефрона, которые, связываясь с рецепторами, индуцируют синтез эндотелиального сосудистого фактора роста. Гипергликемия также может приводить к активации внутриклеточных систем регуляции, в частности фермент орнитиндекарбоксилазу. Эти факторы приводят к гипертрофии и гиперплазии клеток проксимального отдела канальца нефрона [46, 47].

Рост клеток проксимального отдела нефрона связан с увеличением мощности реабсорбции и увеличением фильтрационной способности нефрона.

Ввиду действия вышеописанных факторов также повышается обратный захват глюкозы почками как в постабсорбционном, так и в постпрандиальном периоде у больных

СД 2 типа, по сравнению со здоровыми лицами. Как было продемонстрировано в ряде исследований больных с СД 1 типа, повышение уровня гликемии крови может не вызывать ожидаемого повышения уровня глюкозурии. Это происходит в результате повышения реабсорбции глюкозы в почечных канальцах. Почечный порог у больных СД 1 типа в среднем наблюдался на 20 % выше, чем у здоровых добровольцев [7]. Так же *in vitro* было продемонстрировано повышение активности SGLT-2 мПНК. Возможна повышенная экспрессия SGLT-1 транспортеров в ЖКТ у пациентов с СД2 типах [8]. Повышенная реабсорбция глюкозы в почечных канальцах у больных с СД 2 типа вносит вклад в поддержание гипергликемии [48–49].

Внутриклубочковая гемодинамика и регуляция процесса клубочковой фильтрации

Клубочковая фильтрация — пассивный процесс перехода жидкой части плазмы крови из просвета капилляров клубочков в капсулу клубочка (капсула Шумлянского-Боумана) через почечный фильтр. При этом вместе с плазмой крови фильтруются растворенные в ней низкомолекулярные соединения, а белки и другие крупномолекулярные структуры остаются в просвете капилляра. Процесс фильтрации обеспечивается рядом разнонаправленных сил. Так, гидростатическому давлению в капиллярах (40–45 мм рт. ст.), направленному в сторону капсулы, противодействуют онкотическое давление, создаваемое непрофильрованными белками (25–30 мм рт. ст.) и давление жидкости в капсуле клубочка (2–5 мм рт. ст.). В результате процесса фильтрации концентрация белков в плазме растет, следовательно, повышается создаваемое ими онкотическое давление. В результате действия разнонаправленных сил на эфферентном конце капилляра клубочка фильтрационное давление снижается и процесс фильтрации останавливается. Таким образом, создается и поддерживается баланс между скоростью клубочковой фильтрации (СКФ) и составом фильтрата, попадающего сначала в капсулу клубочка, а затем в проксимальный каналец нефрона. Однако это не единственный механизм, участвующий в регуляции СКФ. Наряду с выше описанным механизмом особую роль в регуляции СКФ иг-

рает механизм канальце-клубочковой обратной связи (ККОС) [46–49].

В начале дистальной части канальца нефрона, в месте, где изгиб канальца соприкасается со стенкой капсулы Шумлянского-Боумана, расположена область плотно упакованных, призматических эпителиальных клеток, так называемое плотное пятно (Macula Densa). Клетки macula densa чувствительны к ионному составу и количеству воды в моче. В случае если концентрация NaCl в толстом восходящем сегменте петли Генле и начальном отделе дистального канальца растет, это служит сигналом к снижению СКФ. В случае же снижения концентрации NaCl в области плотного пятна поступает сигнал к увеличению СКФ одного нефрона. Этот механизм носит название клубочко-канальцевой обратной связи (ККОС) [50].

Регуляция СКФ посредством действия ККОС осуществляется за счет действия аденозина. Аденозин, связываясь с рецепторами к аденозину первого типа, локализованными в проксимальном отделе канальца, вызывает констрикцию афферентной артериолы клубочка, тем самым снижая величину гидростатического давления внутри капсулы Шумлянского-Боумана и, как следствие, СКФ [50].

Таким образом, два вышеописанных механизма, регулируя СКФ одного нефрона, участвуют в поддержании постоянства ионного состава и постоянного объема жидкости в системном кровотоке [46–50].

Нарушение внутриклубочковой гемодинамики. Внутриклубочковая гипертензия

В настоящее время известно, что одним из звеньев, лежащим в основе развития хронической почечной недостаточности у больных СД является нарушение внутривисцеральной гемодинамики, а именно развитие внутриклубочковой гипертензии. Основная роль в процессе развития внутриклубочковой гипертензии принадлежит дисбалансу диаметра приносящей (афферентной) и уносящей (эфферентной) артериолы клубочка. В норме диаметр эфферентной артериолы в среднем в два раза меньше, чем диаметр приносящей артериолы. Таким образом внутри клубочка создается гидростатическое давление и осуществляется процесс фильтрации. У больных СД на фоне воздействия различных факторов (постоянной гипергликемии, действия вазо-

дилататоров) тонус приносящей артериолы снижается, тогда как диаметр эфферентной артериолы остается неизменным. Это приводит к повышению давления внутри капсулы клубочка, повышению гидростатического давления и, как следствие, к увеличению СКФ одного нефрона и гиперfiltrации в целом [46, 50].

Предполагают, что длительное воздействие повышенного внутриклубочкового давления вызывает механическое раздражение прилежащих структур клубочка, что может способствовать гиперпродукции коллагена и накоплению его в области мезангиума, что приводит к увеличению объема мезангиального матрикса и начальным склеротическим процессам. Такое состояние может привести к увеличению проникновения белков, липидов и других компонентов плазмы крови через почечный фильтр, которые, откладываясь в мезангии, также способствуют развитию процессов склерозирования [46, 47].

Потенциальные нефропротективные свойства препаратов группы SGLT-2 ингибиторов

Транспортные системы SGLT-2 и SGLT-1 локализованы в проксимальной части канальца нефрона. Как известно транспорт глюкозы через эти транспортные системы осуществляется совместно с транспортом ионов Na, с дальнейшим их попаданием в системный кровоток. Таким образом при применении препаратов группы SGLT-2 ингибиторов происходит блокировка процесса обратной реабсорбции глюкозы и Na в проксимальном канальце, что увеличивает концентрацию данных веществ в толстой части восходящего сегмента петли Генле и в области Macula Densa. Согласно вышеописанных механизмов активация ККОС в ответ на повышенное содержание ионов натрия в области плотного пятна происходит констрикция приносящей артериолы клубочка и, как следствие, снижение СКФ. Данный механизм осуществляется путем выделения аденозина, который приводит к сужению просвета приносящей артериолы. Ввиду этого происходит снижение внутриклубочкового давления, что, согласно выше приведенным данным, потенциально может привести к нефропротективному действию данной группы препаратов. К сожалению, в настоящее время не существует данных клинических исследований, подтвер-

ждающих данный факт. Эта гипотеза требует дальнейшего изучения и подтверждения в рамках рандомизированных контролируемых испытаний [22, 30, 38, 51].

Заключение

Таким образом можно сделать вывод, что препараты группы ингибиторов SGLT-2 ко-транспортёров эффективны как в режиме монотерапии, так и в комбинации с другими сахароснижающими препаратами. При этом терапия данным классом препаратов хорошо переносится. Частота случаев гипогликемии статистически не отличалась от частоты случаев гипогликемии в группе плацебо. На фоне терапии наблюдалось стабильное снижение массы тела у пациентов с СД 2 типа. Терапия всеми препаратами класса ингибиторов SGLT-2 ко-транспортёров сопровождается снижением артериального давления и массы тела [22, 30, 38].

Данный класс препаратов потенциально может играть важную роль на ранних этапах развития диабетической нефропатии, обладая потенциальным нефропротективным действием, работая на уровне снижения внутриклубочкового давления одного нефрона [51].

Инсулиннезависимый механизм действия и низкий риск гипогликемий делает ингибиторы SGLT-2 ко-транспортёров эффективным и безопасным дополнением к существующим методам контроля уровня гликемии у больных СД 2 типа.

ЛИТЕРАТУРА

1. Дедов ИИ, Шестакова МВ. Результаты реализации подпрограммы «Сахарный диабет» Федеральной целевой программы «Предупреждение и борьба с социально-значимыми заболеваниями 2007–2012 годы». Сахарный диабет 2013; 2–48.
2. DeFronzo RA. From the triumvirate to the ominous octet: a new paradigm for the treatment of type 2 diabetes mellitus. Diabetes 2009; 58: 773–795
3. Аляутдин РН, Зацепилова ТА, Романов БК. Антиангинальные лекарственные средства. Российский медицинский журнал 2007; 4: 35–40.
4. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes-2014. Diabetes Care. 2014; 37(suppl 1): 14–80.
5. Nauck M. Update on developments with SGLT-2 inhibitors in the management of type 2 diabetes. Drug Design, Development and Therapy 2014; 8: 1335–1380.
6. Scheen AJ, Paquot N. Metabolic effects of SGLT-2 inhibitors beyond increased glucosuria: A review of the clinical evidence, Diabetes Metab. 2014; 40 (6 Suppl 1): 4–11.

7. Storgaard H, Gluud LL, Christensen M, Knop FK, Vilsbøll T. The effects of sodium-glucose co-transporter 2 inhibitors in patients with type 2 diabetes: protocol for a systematic review with meta-analysis of randomised trials *BMJ Open*. 2014; 4(8): e005378.
8. DeFronzo RA, Hompesch M, Kasichayanula S, Liu X, Hong Y, Pfister M, Morrow LA, Leslie BR, Boulton DW, Ching A, LaCreta FP, Griffen SC. Characterization of renal glucose reabsorption in response to dapagliflozin in healthy subjects and subjects with type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2013; 36(10): 3169–3176.
9. Ehrenkranz JR, Lewis NG, Kahn CR, Roth J. Phlorizin: a review. *Diabetes Metab Rev* 2005; 21: 31–8.
10. Rossetti L, Smith D, Shulman GI, Papachristou D, DeFronzo RA. Correction of hyperglycemia with phlorizin normalizes tissue sensitivity to insulin in diabetic rats. *J Clin Invest* 1987; 79: 1510–15.
11. Brown GK. Glucose transporters: structure, function and consequences of deficiency *J Inher Metab Dis* 2000 May; 23 (3): 237–46.
12. Guyton AC, Hall JE. *Textbook of Medical Physiology*. 9th ed. Philadelphia, PA: W. B. Saunders Company; 1996: 315–330.
13. Silverman M, Turner RJ. Glucose transport in the renal proximal tubule. In: Windhager EE, ed. *Handbook of Physiology Vol. II*. New York, NY: Oxford University Press; 1992: 2017–2038).
14. Ganong WF. Renal function and micturition. In: *Review of Medical Physiology*. 21st ed. New York, NY: Lange Medical Books / McGraw Hill; 2003: 702–732.
15. Abdul-Ghani MA, DeFronzo RA. Inhibition of renal glucose reabsorption: a novel strategy for achieving glucose control in type 2 diabetes mellitus. *Endocr Pract*. 2008; 14: 782–790.
16. Kanwal A, Banerjee SK. SGLT inhibitors: a novel target for diabetes *Pharm Pat Anal*. 2013 Jan; 2(1): 77–91.
17. Scheepers A, Joost HG, Schürmann A. The Glucose Transporter Families SGLT and GLUT: Molecular Basis of Normal and Aberrant Function. *JPEN, J Parenter. Enteral Nutr*. 2004; 28: 364–371.
18. Wright, E. M. Renal Na⁺(+)-Glucose Cotransporters. *Am. J. Physiol. Renal Physiol*. 2001; 280: 10–18.
19. Wallne, EI, Wada J, Tramonti G, Lin S, Kanwar YS. Status of Glucose Transporters in the Mammalian Kidney and Renal Development. *Ren. Fail*. 2001; 23: 301–310.
20. You G, Lee WS, Barros EJ, Kanai. Molecular Characteristics of Na⁺(+) — Coupled Glucose Transporters in Adult and Embryonic Rat Kidney; *J. Biol. Chem*. 1995; 270: 29365–29371.
21. Hediger MA, Rhoads DB. Molecular Physiology of Sodium-Glucose Cotransporters. *Physiol. Rev*. 1994; 74: 993–1026.
22. Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения ДЖАРДИНС™. Государственный реестр лекарственных средств России [Интернет]. 2016 (дата обращения 01.12.2016) Доступно на: <http://www.grls.rosminzdrav.ru>.
23. Macha S, Brand T, Meinicke T, Link J, Broedl UC. Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Twice Daily and Once Daily Regimens of Empagliflozin in Healthy Subjects *Clin Ther*. 2015; 6: 0149–2918 (15)00850–4.
24. Ferrannini E, Seman L, Seewaldt-Becker E, Hantel S, Pinnetti S, Woerle HJ. A Phase IIb, randomized, placebo-controlled study of the SGLT-2 inhibitor empagliflozin in patients with type 2 diabetes; *Diabetes Obes Metab*. 2013; 15(8): 721–8.
25. Häring HU, Merker L, Seewaldt-Becker E, Weimer M, Meinicke T, Broedl UC, Woerle HJ. EMPA-REG MET Trial Investigators. Empagliflozin as add-on to metformin in patients with type 2 diabetes: a 24-week, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Diabetes Care*. 2014; 37(6): 1650–9.
26. Häring HU, Merker L, Seewaldt-Becker E, Weimer M, Meinicke T, Woerle HJ, Broedl UC. EMPA-REG METSU Trial Investigators. Empagliflozin as add-on to metformin plus sulfonylurea in patients with type 2 diabetes: a 24-week, randomized, double-blind, placebo-controlled trial; *Diabetes Care*. 2013; 36(11): 3396–404.
27. Kovacs CS, Seshiah V, Swallow R, Jones R, Rattunde H, Woerle HJ, Broedl UC. EMPAREGPIOTM trial investigators. Empagliflozin improves glycaemic and weight control as add-on therapy to pioglitazone or pioglitazone plus metformin in patients with type 2 diabetes: a 24-week, randomized, placebo-controlled trial; *Diabetes Obes Metab*. 2014; 16(2): 147–58.
28. Maka S, Hedrington S, Davis N. The role of empagliflozin in the management of type 2 diabetes by patient profile. *Therapeutics and Clinical Risk Management* 2015; 5: 1–5.
29. Rosenstock J, Jelaska A, Zeller C, Kim G, Broedl UC, Woerle HJ. EMPA-REG BASAL trial investigators. Impact of empagliflozin added on to basal insulin in type 2 diabetes inadequately controlled on basal insulin: a 78-week randomized, double-blind, placebo-controlled trial; *Diabetes Obes Metab*. 2015; 6: 4.
30. Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения Инвокана™. Государственный реестр лекарственных средств России [Интернет]. 2016 (дата обращения 01.12.2016) Доступно на: <http://www.grls.rosminzdrav.ru>.
31. Devineni D, Polidori D, Curtin CR, Murphy J, Wang SS, Stieltjes H, Wajs E. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of once- and twice-daily multiple-doses of canagliflozin, a selective inhibitor of sodium glucose co-transporter 2, in healthy participants. *Int J Clin Pharmacol Ther*. 2015; 53(6): 438–46.
32. Stenlöf K, Cefalu WT, Kim KA, Alba M, Usiskin K, Tong C, Canovatchel W, Meininger G. Efficacy and safety of canagliflozin monotherapy in subjects with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled with diet and exercise. *Diabetes Obes Metab*. 2013; 15(4): 372–82.
33. Lavalley-González FJ, Januszewicz A, Davidson J, Tong C, Qiu R, Canovatchel W, Meininger G. Efficacy and safety of canagliflozin compared with placebo and sitagliptin in patients with type 2 diabetes on

- background metformin monotherapy: a randomised trial; *Diabetologia* 2013; 56(12): 2582–92.
34. Cefalu WT, Leiter LA, Yoon KH, Arias P, Niskanen L, Xie J, Balis DA, Canovatchel W, Meininger G. Efficacy and safety of canagliflozin versus glimepiride in patients with type-2 diabetes inadequately controlled with metformin (CANTATA-SU): 52 week results from a randomised, double-blind, phase 3 non-inferiority trial. *Lancet* 2013; 14 (9896): 941–50.
35. Stenlöf K, Cefalu WT, Kim KA, Jodar E, Alba M, Edwards R, Tong C, Canovatchel W, Meininger G. Long-term efficacy and safety of canagliflozin monotherapy in patients with type 2 diabetes inadequately controlled with diet and exercise: findings from the 52-week CANTATA-M study *Curr Med Res Opin.* 2014; 30(2): 163–75.
36. Forst T, Guthrie R, Goldenberg R, Yee J, Vijapurkar U, Meininger G, Stein P. Efficacy and safety of canagliflozin over 52 weeks in patients with type 2 diabetes on background metformin and pioglitazone; *Diabetes Obes Metab.* 2014; 16(5): 467–77.
37. Neal B, Perkovic V, de Zeeuw D, Mahaffey KW, Fulcher G, Ways K, Desai M, Shaw W, Capuano G, Alba M, Jiang J, Vercruysse F, Meininger G, Matthews D. CANVAS Trial Collaborative Group. Efficacy and safety of canagliflozin, an inhibitor of sodium-glucose cotransporter 2, when used in conjunction with insulin therapy in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2015; 38(3): 03–11.
38. Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения Форсига™. Государственный реестр лекарственных средств России [Интернет]. 2016 (дата обращения 01.12.2016) Доступно на: <http://www.grls.rosminzdrav.ru>.
39. Maranghi M, Carnovale A, Durante C, Tarquini G, Tiseo G, Filetti S Pharmacokinetics, pharmacodynamics and clinical efficacy of dapagliflozin for the treatment of type 2 diabetes. *Expert Opin Drug Metab Toxicol.* 2015; 11(1): 125–37.
40. Ferrannini E, Ramos SJ, Salsali A, Tang W, List JF. Dapagliflozin monotherapy in type 2 diabetic patients with inadequate glycemic control by diet and exercise: a randomized, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Diabetes Care* 2010; 33(10): 2217–24
41. Henry RR, Murray AV, Marmolejo MH, Hennicken D, Ptaszynska A, List JF Dapagliflozin, metformin XR, or both: initial pharmacotherapy for type 2 diabetes, a randomised controlled trial. *Int J Clin Pract.* 2012; 66(5): 446–56.
42. Bailey CJ, Gross JL, Pieters A, Bastien A, List JF. Effect of dapagliflozin in patients with type2 diabetes who have inadequate glycaemic control with metformin: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2010; 26; 375(9733): 2223–33.
43. Strojek K, Yoon KH, Hrubá V, Sugg J, Langkilde AM, Parikh S Dapagliflozin added to glimepiride in patients with type 2 diabetes mellitus sustains glycemic control and weight loss over 48 weeks: a randomized, double-blind, parallel-group, placebo-controlled trial. *Diabetes Ther.* 2014; 5(1): 267–83.
44. Rosenstock J, Vico M, Wei L, Salsali A, List JF. Effects of dapagliflozin, an SGLT-2 inhibitor, on HbA(1c), body weight, and hypoglycemia risk in patients with type 2 diabetes inadequately controlled on pioglitazone monotherapy. *Diabetes Care* 2012; 35(7): 1473–8.
45. John PH, Wilding DM; Vincent W, Norman G, Andrea P. Long-Term Efficacy of Dapagliflozin in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus Receiving High Doses of Insulin: A Randomized Trial. *Ann Intern Med.* 2012; 156(6): 405–415.
46. Zinman B, Wanner C, Lachin JM, Fitchett D, Bluhmki E, Hantel S, Mattheus M, Devins T, Johansen OE, Woerle HJ, Broedl UC, Inzucchi SE. EMPA-REG OUTCOME Investigators. Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes N. *Engl J Med.* 2015; 373(22): 2117–28.
47. Меркулов ВА, Бунятян НД, Сакаева ИВ, Лепашин ВК, Романов БК, Ефремова ТА. Новые законодательные инициативы по повышению безопасности лекарственных средств в европейском союзе. *Вестник Научного центра экспертизы средств медицинского применения* 2013; 3: 45–48.
48. Ptaszynska A, Johnsson KM, Parikh SJ, de Bruin TW, Apanovitch AM, List JF. Safety profile of dapagliflozin for type 2 diabetes: pooled analysis of clinical studies for overall safety and rare events *Drug Saf.* 2014; 37(10): 815–29.
49. Романов Б. К. Кальциевая регуляция активности лизосомальных ферментов миокарда: дис. д-ра мед. наук. Рязань; 2004.
50. Аляутдин РН, Романов БК, Гусейнов МД, Лопатин ПВ, Зилфикаров ИН. Экспериментальная скрининговая оценка стресспротекторного действия фитопрепаратов. *Российский медицинский журнал* 2008; 3: 29–33.
51. Васькова ЛБ, Лопатин ПВ, Романов БК. Фармакоэкономика в фармации. М.: Первый московский гос. мед. университет им. И. М. Сеченова Минздрава России; 2012.
52. Романов БК, Глаголев СВ, Поливанов ВА, Леонова МВ. Мониторинг безопасности лекарственных средств. Безопасность и риск фармакотерапии 2014; 4: 11–14.
53. Han HJ, Lee YJ, Park SH, Lee JH, Taub M. High glucose induced oxidative stress inhibits Na/glucose cotransporter activity in renal proximal tubule cells. *Am J Physiol Renal Physiol* 2005; 288: 988–996.
54. Mogensen CE. Maximum tubular reabsorption capacity for glucose and renal hemodynamics during rapid hypertonic glucose infusion in normal and diabetic subjects. *Scand J Clin Lab Invest.* 1971; 28(1): 101–109.
55. Lee YJ, Han HJ. Regulatory mechanisms of Na+/glucose cotransporters in renal proximal tubule cells. *Kidney International* 2007; 72: 27–35.
56. Thomson SC, Blantz RC. Glomerulotubular balance, tubuloglomerular feedback and salt homeostasis. *J Am Soc Nephrol.* 2008;19(12): 2272–2275.
57. Nicola L. Sodium — Glucose Cotransporter 2 Inhibitors and Prevention of Diabetic Nephropathy: Targeting the Renal Tubule in Diabetes *Am J Kidney Dis.* 2014; 64(1): 16–24.

ОБ АВТОРАХ

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации. Российская Федерация, 119991, г. Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2.

Володин Андрей Александрович. Аспирант кафедры фармакологии Института фармации и трансляционной медицины.

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

Максимов Максим Леонидович. Ведущий научный сотрудник Центра экспертизы безопасности лекарственных средств, д-р. мед. наук.

Слободян Владимир Григорьевич. Ведущий научный сотрудник Отдела научно-методического обеспечения экспертизы МИБП и ЛС Центра планирования и координации научно-исследовательских работ.

Аляутдин Ренад Николаевич. Директор Центра экспертизы безопасности лекарственных средств, д-р. мед. наук.

АДРЕС ДЛЯ ПЕРЕПИСКИ

Аляутдин Ренад Николаевич
Alyautdin@expmed.ru

SGLT2 INHIBITORS: CONTROL OF GLYCEMIA AND NEPHROPROTECTION PROPERTIES

A. A. Volodin¹, M. L. Maximov², V. G. Slobodyan², R. N. Alyautdin²

¹ Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education I. M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russia

² Federal State Budgetary Institution «Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products», Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russia

Abstract: Recently were appeared a fundamentally new insulin-independent approach to the treatment of type 2 diabetes — reduce blood glucose levels by inhibiting proteins co-transporters SGLT2 (sodium glucose transporter) in the proximal tubules of the kidneys, which are responsible for the reabsorption of glucose. Inhibitors SGLT2 co-transporters is effective either as monotherapy or in combination with other antidiabetic drugs. Thus, according to the results of randomized controlled trials, therapy with this class of drugs was well tolerated. The incidence of hypoglycemia was not statistically different from the incidence of hypoglycemia in the placebo group. On the background of therapy was observed a stable decrease in body weight in patients with type 2 diabetes. Therapy with all drugs of a class of SGLT2 inhibitors was accompanied by a decrease in blood pressure and body weight. This class of drugs could potentially play an important role in the early stages of development of diabetic nephropathy, with potential nephroprotective effect, working on the level of reduction intraglomerular pressure of a single nephron. Insulin-independent mechanism of action and low risk of hypoglycaemia makes the SGLT2 inhibitors effective and safe addition to existing methods of control glycemia in patients with type 2 diabetes.

Key words: diabetes mellitus; SGLT2; monotherapy; safety; nephroprotective; hypoglycemia.

For citation: Volodin AA, Maximov ML, Slobodyan VG, Alyautdin RN. SGLT2 inhibitors: control of glycemia and nephroprotection properties. *Safety and Risk of Pharmacotherapy* 2017; 5 (1): 11–26.

REFERENCES

1. Dedov II, Shestakova MV. The results of the implementation of the subprogram «diabetes» of the Federal target program «Prevention and struggle with socially significant diseases 2007–2012. Diabetes 2013; sp.issue: 2–48 (in Russian).
2. DeFronzo RA. From the triumvirate to the ominous octet: a new paradigm for the treatment of type 2 diabetes mellitus. *Diabetes* 2009; 58: 773–795
3. Alyautdin RN, Zatsepilova TA, Romanov BK. Anti-anginal drugs. *Russian medical journal* 2007; 4: 35–40 (in Russian).

4. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes—2014. *Diabetes Care*. 2014; 37(suppl 1): 14–80.
5. Nauck M. Update on developments with SGLT-2 inhibitors in the management of type 2 diabetes. *Drug Design, Development and Therapy* 2014; 8: 1335–1380.
6. Scheen AJ, Paquot N. Metabolic effects of SGLT-2 inhibitors beyond increased glucosuria: A review of the clinical evidence, *Diabetes Metab*. 2014; 40 (6 Suppl 1): 4–11.
7. Storgaard H, Gluud LL, Christensen M, Knop FK, Vilsbøll The effects of sodium-glucose co-transporter 2 inhibitors in patients with type 2 diabetes: protocol for a systematic review with meta-analysis of randomised trials *BMJ Open*. 2014; 4(8): e005378.
8. DeFronzo RA, Hompesch M, Kasichayanula S, Liu X, Hong Y, Pfister M, Morrow LA, Leslie BR, Boulton DW, Ching A, LaCreta FP, Griffen SC. Characterization of renal glucose reabsorption in response to dapagliflozin in healthy subjects and subjects with type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2013; 36(10): 3169–3176.
9. Ehrenkranz JR, Lewis NG, Kahn CR, Roth J. Phlorizin: a review. *Diabetes Metab Rev* 2005; 21: 31–8.
10. Rossetti L, Smith D, Shulman GI, Papachristou D, DeFronzo RA. Correction of hyperglycemia with phlorizin normalizes tissue sensitivity to insulin in diabetic rats. *J Clin Invest* 1987; 79: 1510–15.
11. Brown GK. Glucose transporters: structure, function and consequences of deficiency *J Inherit Metab Dis* 2000 May; 23(3): 237–46.
12. Guyton AC, Hall JE. *Textbook of Medical Physiology*. 9th ed. Philadelphia, PA: W. B. Saunders Company; 1996: 315–330.
13. Silverman M, Turner RJ. Glucose transport in the renal proximal tubule. In: Windhager EE, ed. *Handbook of Physiology Vol. II*. New York, NY: Oxford University Press; 1992: 2017–2038).
14. Ganong WF. Renal function and micturition. In: *Review of Medical Physiology*. 21st ed. New York, NY: Lange Medical Books / McGraw Hill; 2003: 702–732.
15. Abdul-Ghani MA, DeFronzo RA Inhibition of renal glucose reabsorption: a novel strategy for achieving glucose control in type 2 diabetes mellitus. *Endocr Pract*. 2008; 14: 782–790.
16. Kanwal A, Banerjee SK SGLT inhibitors: a novel target for diabetes *Pharm Pat Anal*. 2013 Jan; 2(1): 77–91.
17. Scheepers A, Joost HG, Schürmann A. The Glucose Transporter Families SGLT and GLUT: Molecular Basis of Normal and Aberrant Function. *JPEN, J Parenter. Enteral Nutr*. 2004; 28: 364–371.
18. Wright, E. M. Renal Na(+)-Glucose Cotransporters. *Am. J. Physiol. Renal Physiol*. 2001; 280: 10–18.
19. Wallne, EI, Wada J, Tramonti G, Lin S Kanwar YS. Status of Glucose Transporters in the Mammalian Kidney and Renal Development. *Ren. Fail*. 2001; 23: 301–310.
20. You G, Lee WS, Barros EJ, Kanai. Molecular Characteristics of Na(+) — Coupled Glucose Transporters in Adult and Embryonic Rat Kidney; *J. Biol. Chem*. 1995; 270: 29365–29371.
21. Hediger MA, Rhoads DB *Molecular Physiology of Sodium-Glucose Cotransporters*. *Physiol. Rev*. 1994; 74: 993–1026.
22. Dzhardins™ Label Information [Internet]. 2016 (cited 01 Dec 2016). Available from: <http://www.grls.rosminzdrav.ru> (in Russian).
23. Macha S, Brand T, Meinicke T, Link J, Broedl UC. Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Twice Daily and Once Daily Regimens of Empagliflozin in Healthy Subjects *Clin Ther*. 2015; 6: 0149–2918 (15)00850-4.
24. Ferrannini E, Seman L, Seewaldt-Becker E, Hantel S, Pinnetti S, Woerle HJ. A Phase IIb, randomized, placebo-controlled study of the SGLT-2 inhibitor empagliflozin in patients with type 2 diabetes; *Diabetes Obes Metab*. 2013; 15(8): 721–8.
25. Häring HU, Merker L, Seewaldt-Becker E, Weimer M, Meinicke T, Broedl UC, Woerle HJ. EMPA-REG MET Trial Investigators Empagliflozin as add-on to metformin in patients with type 2 diabetes: a 24-week, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Diabetes Care*. 2014; 37(6): 1650–9.
26. Häring HU, Merker L, Seewaldt-Becker E, Weimer M, Meinicke T, Woerle HJ, Broedl UC. EMPA-REG METSU Trial Investigators Empagliflozin as add-on to metformin plus sulfonylurea in patients with type 2 diabetes: a 24-week, randomized, double-blind, placebo-controlled trial; *Diabetes Care*. 2013; 36 (11): 3396–404.
27. Kovacs CS, Seshiah V, Swallow R, Jones R, Rattunde H, Woerle HJ, Broedl UC. EMPAREGPIO™ trial investigators Empagliflozin improves glycaemic and weight control as add-on therapy to pioglitazone or pioglitazone plus metformin in patients with type 2 diabetes: a 24-week, randomized, placebo-controlled trial; *Diabetes Obes Metab*. 2014; 16(2): 147–58.
28. Maka S, Hedrington S, Davis N. The role of empagliflozin in the management of type 2 diabetes by patient profile. *Therapeutics and Clinical Risk Management* 2015; 5: 1–5.
29. Rosenstock J, Jelaska A, Zeller C, Kim G, Broedl UC, Woerle HJ. EMPA-REG BASAL trial investigators Impact of empagliflozin added on to basal insulin in type 2 diabetes inadequately controlled on basal insulin: a 78-week randomized, double-blind, placebo-controlled trial; *Diabetes Obes Metab*. 2015; 6: 4.
30. Invokana™ Label Information [Internet]. 2016 (cited 01 Dec 2016). Available from: <http://www.grls.rosminzdrav.ru> (in Russian).
31. Devineni D, Polidori D, Curtin CR, Murphy J, Wang SS, Stieltjes H, Wajs E Pharmacokinetics and pharmacodynamics of once- and twice-daily multiple-doses of canagliflozin, a selective inhibitor of sodium glucose co-transporter 2, in healthy participants. *Int J Clin Pharmacol Ther*. 2015; 53(6): 438–46.
32. Stenlöf K, Cefalu WT, Kim KA, Alba M, Usiskin K, Tong C, Canovatchel W, Meininger G. Efficacy and safety of canagliflozin monotherapy in subjects with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled with diet and exercise. *Diabetes Obes Metab*. 2013; 15(4): 372–82.

33. Laval-González FJ, Januszewicz A, Davidson J, Tong C, Qiu R, Canovatchel W, Meininger G. Efficacy and safety of canagliflozin compared with placebo and sitagliptin in patients with type 2 diabetes on background metformin monotherapy: a randomised trial; *Diabetologia* 2013; 56(12): 2582–92.
34. Cefalu WT, Leiter LA, Yoon KH, Arias P, Niskanen L, Xie J, Balis DA, Canovatchel W, Meininger G. Efficacy and safety of canagliflozin versus glimepiride in patients with type-2 diabetes inadequately controlled with metformin (CANTATA-SU): 52 week results from a randomised, double-blind, phase 3 non-inferiority trial. *Lancet* 2013; 14(9896): 941–50.
35. Stenlöf K, Cefalu WT, Kim KA, Jodar E, Alba M, Edwards R, Tong C, Canovatchel W, Meininger G. Long-term efficacy and safety of canagliflozin monotherapy in patients with type 2 diabetes inadequately controlled with diet and exercise: findings from the 52-week CANTATA-M study *Curr Med Res Opin.* 2014; 30(2): 163–75.
36. Forst T, Guthrie R, Goldenberg R, Yee J, Vijapurkar U, Meininger G, Stein P. Efficacy and safety of canagliflozin over 52 weeks in patients with type 2 diabetes on background metformin and pioglitazone; *Diabetes Obes Metab.* 2014; 16(5): 467–77.
37. Neal B, Perkovic V, de Zeeuw D, Mahaffey KW, Fulcher G, Ways K, Desai M, Shaw W, Capuano G, Alba M, Jiang J, Vercruysse F, Meininger G, Matthews D. CANVAS Trial Collaborative Group. Efficacy and safety of canagliflozin, an inhibitor of sodium-glucose cotransporter 2, when used in conjunction with insulin therapy in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2015; 38(3): 03–11.
38. Форсига™ Label Information [Internet]. 2016 (cited 01 Dec 2016). Available from: <http://www.grls.rosminzdrav.ru> (in Russian).
39. Maranghi M, Carnovale A, Durante C, Tarquini G, Tiseo G, Filetti S. Pharmacokinetics, pharmacodynamics and clinical efficacy of dapagliflozin for the treatment of type 2 diabetes. *Expert Opin Drug Metab Toxicol.* 2015; 11(1): 125–37.
40. Ferrannini E, Ramos SJ, Salsali A, Tang W, List JF. Dapagliflozin monotherapy in type 2 diabetic patients with inadequate glycemic control by diet and exercise: a randomized, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Diabetes Care* 2010; 33(10): 2217–24.
41. Henry RR, Murray AV, Marmolejo MH, Hennicken D, Ptaszynska A, List JF. Dapagliflozin, metformin XR, or both: initial pharmacotherapy for type 2 diabetes, a randomised controlled trial. *Int J Clin Pract.* 2012; 66(5): 446–56.
42. Bailey CJ, Gross JL, Pieters A, Bastien A, List JF. Effect of dapagliflozin in patients with type 2 diabetes who have inadequate glycaemic control with metformin: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2010; 26; 375(9733): 2223–33.
43. Strojek K, Yoon KH, Hrubá V, Sugg J, Langkilde AM, Parikh S. Dapagliflozin added to glimepiride in patients with type 2 diabetes mellitus sustains glycemic control and weight loss over 48 weeks: a randomized, double-blind, parallel-group, placebo-controlled trial. *Diabetes Ther.* 2014; 5(1): 267–83.
44. Rosenstock J, Vico M, Wei L, Salsali A, List JF. Effects of dapagliflozin, an SGLT-2 inhibitor, on HbA(1c), body weight, and hypoglycemia risk in patients with type 2 diabetes inadequately controlled on pioglitazone monotherapy. *Diabetes Care* 2012; 35(7): 1473–8.
45. John PH, Wilding DM; Vincent W, Norman G, Andrea P. Long-Term Efficacy of Dapagliflozin in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus Receiving High Doses of Insulin: A Randomized Trial. *Ann Intern Med.* 2012; 156(6): 405–415.
46. Zinman B, Wanner C, Lachin JM, Fitchett D, Bluhmki E, Hantel S, Mattheus M, Devins T, Johansen OE, Woerle HJ, Broedl UC, Inzucchi SE. EMPA-REG OUTCOME Investigators. Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes N. *Engl J Med.* 2015; 373(22): 2117–28.
47. Merkulov VA, Bunyatyan ND, Sakaeva IV, Lepakhin VK, Romanov BK, Yefremova TA. New legislative initiatives to improve drug safety in the European Union. The Bulletin of the Scientific center for expert evaluation of medical products 2013; 3: 45–48 (in Russian).
48. Ptaszynska A, Johnsson KM, Parikh SJ, de Bruin TW, Apanovitch AM, List JF. Safety profile of dapagliflozin for type 2 diabetes: pooled analysis of clinical studies for overall safety and rare events *Drug Saf.* 2014; 37(10): 815–29.
49. Romanov BK. Calcium regulation of activity of lysosomal enzymes in myocardial. *Dr. Med. Sci.* [dissertation]. Ryazan; 2002 (in Russian).
50. Alyautdin RN, Romanov BK, Guseynov MD, Lopatin PV, Zilfikarov IN. Experimental screening evaluation of the stress-protection action of herbal remedies. *Russian medical journal* 2008; 3: 29–33 (in Russian).
51. Vaskova LB, Lopatin PV, Romanov BK. Pharmacoeconomics in pharmacy. Moscow: First Moscow state medical. University. I. M. Sechenov Of Ministry Of Healthcare Of Russia; 2012 (in Russian).
52. Romanov BK, Glagolev SV, Polivanov VA, Leonova MV. Monitoring of drug safety. Safety and risk of pharmacotherapy 2014; 4: 11–14 (in Russian).
53. Han HJ, Lee YJ, Park SH, Lee JH, Taub M. High glucose induced oxidative stress inhibits Na⁺/glucose cotransporter activity in renal proximal tubule cells. *Am J Physiol Renal Physiol* 2005; 288: 988–996.
54. Mogensen CE. Maximum tubular reabsorption capacity for glucose and renal hemodynamics during rapid hypertonic glucose infusion in normal and diabetic subjects. *Scand J Clin Lab Invest.* 1971; 28(1): 101–109.
55. Lee YJ, Han HJ. Regulatory mechanisms of Na⁺/glucose cotransporters in renal proximal tubule cells. *Kidney International* 2007; 72: 27–35.
56. Thomson SC, Blantz RC. Glomerulotubular balance, tubuloglomerular feedback and salt homeostasis. *J Am Soc Nephrol.* 2008; 19(12): 2272–2275.
57. Nicola L. Sodium — Glucose Cotransporter 2 Inhibitors and Prevention of Diabetic Nephropathy: Targeting the Renal Tubule in Diabetes *Am J Kidney Dis.* 2014; 64(1): 16–24.

AUTHORS

Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education I. M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, Trubetskaya street 8, bld. 2, Moscow 119991, Russian Federation.

Volodin AA. Postgraduate student of the Department of pharmacology, Institute of pharmacy and translational medicine.

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.

Maksimov ML. Leading scientific researcher of Centre of expertise of drug safety, DSc.

Slobodyan VG. Leading researcher of the Department of scientific-methodical support of examination drugs and immunobiological products.

Alyautdin RN. Director of Center of Expertise of Drug Safety. MD, PhS, DSc, prof.

ПРАВИЛА НАДЛЕЖАЩЕЙ ЛАБОРАТОРНОЙ ПРАКТИКИ: АНАЛИЗ ИЗМЕНЕНИЙ ЗАКОНОДАТЕЛЬСТВА

Н. Ю. Вельц¹, Т. М. Букатина¹, Е. Ю. Пастернак¹, Т. Н. Николаева²,
С. В. Романова²

¹ Федеральное государственное бюджетное учреждение
«Научный центр экспертизы средств медицинского применения»
Министерство здравоохранения Российской Федерации, Москва, Россия
² Министерство здравоохранения Российской Федерации, Москва, Россия

Статья поступила 10.01.2017. Принята к печати 12.02.2017

Резюме: В 2016 году были приняты новые Правила надлежащей лабораторной практики в Российской Федерации и в Евразийском экономическом союзе. Правила надлежащей лабораторной практики Евразийского экономического союза в сфере обращения лекарственных средств являются документом, который позволит проводить координированную политику в области доклинических исследований и устанавливать единые принципы и правила обращения средств медицинского применения в государствах-членах Союза в целях формирования общего рынка обращения медицинских изделий. Создание единых правил и подходов к регулированию рынка лекарственных средств с учетом международного опыта повысит безопасность предлагаемых лекарственных средств и их доступность для населения государств-членов ЕАЭС.

Ключевые слова: правила надлежащей лабораторной практики; Евразийский экономический союз (ЕАЭС); доклинические исследования; безопасность лекарственных средств.

Библиографическое описание: Вельц НЮ, Букатина ТМ, Пастернак ЕЮ, Николаева ТН, Романова СВ. Правила надлежащей лабораторной практики: анализ изменений законодательства. Безопасность и риск фармакотерапии 2017; 5 (1): 27–31.

В 2016 г. произошло несколько ключевых событий, оказывающих влияние на обращение лекарственных средств в Российской Федерации.

31 января 2016 г. был подписан Федеральный закон № 5-ФЗ «О ратификации Соглашения о единых принципах и правилах обращения лекарственных средств в рамках Евразийского экономического союза», одним из приоритетов которого является создание общего рынка лекарственных препаратов [1].

15 августа 2016 г. в Минюсте был зарегистрирован Приказ Министерства здравоохранения РФ от 1 апреля 2016 г. № 199н «Об утверждении Правил надлежащей лабораторной практики» [2].

3 ноября 2016 г. Совет комиссии принял решение № 81 «Об утверждении Правил надлежащей лабораторной практики Евразийского экономического союза в сфере обращения лекарственных средств» [3]. Данное решение было принято с целью стандартизации законодательства Евразийского экономического союза в области обращения лекарственных средств с законодательством Европей-

ского Союза в этой области и с учетом требований Европейского Союза и Организации экономического сотрудничества и развития (OECD) [4].

Правила надлежащей лабораторной практики Евразийского экономического союза в сфере обращения лекарственных средств являются наднациональным нормативом и наиболее гармонизированы с требованиями современных стандартов надлежащих фармацевтических практик, а также обеспечивают единство обязательных требований к качеству, эффективности и безопасности лекарственных средств, находящихся в обращении на территории Союза.

Утвержденные Правила не являются аутентичным переводом документа Организации экономического сотрудничества и развития (ОЭСР) «Принципы надлежащей лабораторной практики (GLP)», они разработаны с учетом специфики государств-членов Союза, направлены на обеспечение доступности безопасных, эффективных и качественных лекарственных средств для населения, повышение конкурентоспособности продукции на-

шей фармацевтической промышленности на мировом рынке, оптимизацию условий для фармацевтического бизнеса путем ликвидации излишних административных барьеров, а также создание единых прозрачных правил для доступа на общий рынок в рамках Союза.

Необходимо отметить, что Правила надлежащей лабораторной практики Евразийского экономического союза очень подробно дополняют Приказ Министерства здравоохранения РФ от 1 апреля 2016 г. № 199н «Об утверждении Правил надлежащей лабораторной практики».

Раздел I «Общие положения» регламентирует область применения Правил, их цель, перечисляет основополагающие документы, которые были использованы при подготовке документа, определяет их роль в повышении безопасности исследований для здоровья человека.

Раздел II «Определение» вводит единую терминологию и определения. В предыдущих версиях законодательных документов встречались некоторые несоответствия в этом вопросе, например, в Приказе Минздрава РФ от 01.04.2016 № 199н говорится о доклинических исследованиях, в ГОСТ Р 53434–2009 — о неклинических испытаниях. В Правилах ЕАЭС, принятых решением № 81 от 21.11.2016 г., используется термин «доклиническое (неклиническое) исследование». Также стоит отметить, что в Приказе Минздрава РФ от 01.04.2016 № 199н говорится о подписании руководителем протокола исследования, в Правилах ЕАЭС — о подписании плана, однако именно в этом разделе отмечается, что понятие «план (протокол, программа) исследования» в дальнейшем употребляется как «план», что снимает разногласия в этих законодательных документах.

Раздел III «Основные положения» включает в себя такие пункты, как система обеспечения качества, персонал испытательной лаборатории, помещения для исследований, оборудование, материалы и реактивы, тест-системы, испытываемые вещества (лекарственные средства) и образцы сравнения (контрольные образцы), стандартные операционные процедуры (СОП). Этот раздел более подробно описывает как организацию в лаборатории системы обеспечения качества, являющейся гарантом достоверности результатов исследований, так и обязанности руководства, персонала, организацию помещений

для исследований, требования к оборудованию, материалам, тест-системам, испытываемым веществам и образцам сравнения, требования к СОП.

Раздел IV «Проведение исследования» определяет порядок проведения исследования: роль и обязанности спонсора, руководителя, написание плана, его содержание и осуществление. Уточнено, что план (протокол) должен быть проверен представителем системы обеспечения качества, ведение записей только в электронном виде допускается при наличии валидированных компьютеризированных систем.

Раздел V «Оформление результатов исследования» представляет общую информацию, необходимую для отчета, основные разделы отчета. В тексте уточняется необходимость подготовки промежуточных отчетов при проведении долгосрочных исследований, свидетельстве о принятии ответственности за достоверность данных и указании степени соответствия принципам надлежащей лабораторной практики.

Раздел VI «Хранение документов и материалов» описывает сроки хранения и перечень необходимых документов и материалов, доступ к материалам и их идентификация. В разделе отмечается необходимость обязательного документального оформления утилизации проб испытываемого вещества и контрольных образцов.

Раздел VII «Инспектирование. Процедуры контроля соблюдения правил надлежащей лабораторной практики» посвящен особо важному этапу доклинических исследований — инспектированию. Государства-члены ЕАЭС обеспечивают непосредственную ответственность органов (организаций), контролирующих выполнение настоящих Правил, за подбор квалифицированных кадров (инспекторов), имеющих необходимый технический (научный) опыт. В разделе представлена информация по руководству инспектированием, конфиденциальности, подбору персонала и обучению инспекторов, системе контроля соответствия испытательных лабораторий требованиям законодательств государств-членов, последующим действиям после проведения инспекций испытательных лабораторий и аудитов исследований, общим принципам инспектирования, процедурам инспекции, аудиту ис-

следований, завершению инспектирования и аудита.

Стоит отметить подробное представление информации по самой процедуре инспекции: предварительном инспектировании, конференции в начале инспекции, инспекции организации и персонала, инспекции программы обеспечения качества, помещений испытательной лаборатории, инспекции обращения, содержания и расположения биологических тест-систем, оборудования, материалов и реактивов, тест-систем, испытуемых и контрольных веществ, стандартных операционных процедур, проведения исследования, предоставления отчета о результатах и их хранение. Отдельно представлена информация об аудите исследования. Предписано, что после окончания инспекции испытательной лаборатории или аудита исследования инспектор (аудитор) должен подготовиться к обсуждению результатов с представителями испытательной лаборатории на заключительной конференции и подготовить заключительный отчет, т.е. отчет о проведенной инспекции.

Раздел VIII «Процедура урегулирования разногласий между уполномоченным органом и испытательной лабораторией» регулирует отношения между инспекторами и руководством испытательной лаборатории при возникновении проблем и разногласий.

Раздел IX «Обеспечение качества» определяет ответственность руководителя, квалификацию персонала отдела обеспечения качества, участие отдела обеспечения качества в разработке стандартных операционных процедур и планов исследований, инспекции службы обеспечения качества, составление отчетов об инспекциях службы обеспечения качества, заключительных отчетов и аудитов, заключение отдела обеспечения качества, а также роль службы обеспечения качества в исследованиях, не предназначенных для представления в уполномоченные органы, и обеспечение качества в небольших испытательных лабораториях. Отмечена исключительная ответственность руководителя за выполнение доклинических исследований. Большой объем в документе занимают 9 Приложений, которые являются адаптированным переводом отдельных документов ОЭСР.

Таким образом, Правила надлежащей лабораторной практики Евразийского экономического союза в сфере обращения лекарствен-

ных средств являются документом, который позволит проводить координированную политику в области доклинических исследований и устанавливать единые принципы и правила обращения медицинских изделий в государствах — членах Союза в целях формирования общего рынка обращения медицинских изделий.

Российская Федерация является одним из активных участников внешнеэкономического рынка и поэтому особенно заинтересована в признании своей деятельности в сфере международного сотрудничества [5].

Проведение токсикологических исследований фармакологических веществ в соответствии с правилами GLP служит гарантией достоверности результатов исследований [6].

Большинство нежелательных проявлений побочного действия лекарственных средств можно предусмотреть и предупредить по результатам их доклинических исследований. Опыты на животных в значительной степени позволяют гарантировать безопасность клинических исследований и последующего медицинского применения новых лекарственных средств [7].

Создание единого рынка обращения лекарственных средств в рамках ЕАЭС является одним из путей реального решения проблемы лекарственной безопасности: мощности фармацевтического бизнеса каждого из государств-членов интеграционного образования получают поддержку со стороны своих коллег. Причем эта поддержка реализуется не только в рамках восполнения части перекрывающихся номенклатурных позиций лекарственных средств, но и в возможности пользоваться единым рынком — размещать производства (или их части) в странах ЕАЭС с учетом складывающейся конъюнктуры рынка.

Создание единых правил и подходов к регулированию рынка лекарственных средств с учетом международного опыта повысит безопасность предлагаемых рынком лекарственных средств и их доступность для населения государств-членов ЕАЭС.

ЛИТЕРАТУРА

1. Федеральный закон от 31 января 2016 г. № 5-ФЗ «О ратификации Соглашения о единых принципах и правилах обращения лекарственных средств в рамках Евразийского экономического союза».

2. Приказ Министерства здравоохранения РФ от 1 апреля 2016 г. № 199н «Об утверждении Правил надлежащей лабораторной практики».
3. Решение Совета Евразийской экономической комиссии от 3 ноября 2016 г. № 81 «Об утверждении Правил надлежащей лабораторной практики Евразийского экономического союза в сфере обращения лекарственных средств».
4. Корешков В. Двери открываются. Российская газета [Электронный ресурс] 2016 (дата обращения 28.12.2016). Доступно на: <https://rg.ru/2016/12/20/sozдание-obshchego-rynka-lekarstv-stanet-odnim-iz-prioritetov-easo.html>.
5. Вельц НЮ, Аляутдин РН, Казаков АС, Букатина ТМ, Дармостукова МА. Правила надлежащей лабораторной практики. Безопасность и риск фармакотерапии 2016; 1: 28–32.
6. Мохов АА, Мурашев АН, Красильщикова МС, Хохлова ОН, Семушина СГ, Рассказова ЕА, Ржевский ДИ, Попов ВС, Яворский АН. О необходимости совершенствования законодательства в сфере использования лабораторных животных. Ведомости научного центра экспертизы средств медицинского применения 2016; 4: 62–68.
7. Солдатов АА, Авдеева ЖИ, Алпатова НА, Медунцын НВ. Проведение доклинических и клинических исследований безопасности и эффективности при внесении изменений в производственный процесс получения биологических препаратов. Биопрепараты 2013; 2: 22–27.

ОБ АВТОРАХ

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

Вельц Наталья Юрьевна. Старший научный сотрудник научно-методического отдела Центра экспертизы безопасности лекарственных средств, канд. биол. наук.

Букатина Татьяна Михайловна. Старший научный сотрудник научно-методического отдела Центра экспертизы безопасности лекарственных средств, канд. мед. наук.

Пастернак Евгения Юрьевна. Научный сотрудник научно-методического отдела Центра экспертизы безопасности лекарственных средств.

Министерство здравоохранения Российской Федерации, Российская Федерация, 127051, Москва, Рахмановский пер., 3/25, стр. 1.

Николаева Татьяна Николаевна. Начальник отдела клинических исследований лекарственных препаратов Департамента государственного регулирования обращения лекарственных средств.

Романова Светлана Валентиновна. Заместитель начальника отдела клинических исследований лекарственных препаратов Департамента государственного регулирования обращения лекарственных средств.

АДРЕС ДЛЯ ПЕРЕПИСКИ

Вельц Наталья Юрьевна
Velts@expmed.ru

RULES OF GOOD LABORATORY PRACTICE: ANALYSIS OF CHANGES IN THE LEGISLATION

N. Yu. Velts², T. M. Bukatina², E. Yu. Pasternak¹, T. N. Nikolaeva¹, S. V. Romanova²

¹ Federal State Budgetary Institution «Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products», Ministry of Health of the Russian Federation, 127051, Russia, Moscow

² Ministry of Health of the Russian Federation, 127051, Russia, Moscow

Abstract: New rules of good laboratory practice in the Russian Federation and the Eurasian Economic Union were adopted in 2016. The rules of good laboratory practice of the Eurasian Economic Union in the field of drugs is a document that will allow for a coordinated policy in the field of pre-clinical studies and to establish common principles and rules for the evaluation of medicinal products in the Member States of the Union with a view to forming a common medical devices market circulation. Creating uniform rules and approaches to the drugs market regulation based on international experience will increase the safety of drugs available on the market and their accessibility to the population of states — members of the EAEU.

Key words: rules of good laboratory practice; the Eurasian Economic Union (EAEU); preclinical research; drug safety.

For citation: Velts NYu, Bukatina TM, Pasternak EYu, Nikolaeva TN, Romanova SV. Rules of Good Laboratory Practice: analysis of changes in the legislation. Safety and Risk of Pharmacotherapy 2016; 5 (1): 27–31.

REFERENCES

1. Federal Law of January 31, 2016 № 5-FZ «On ratification of the Agreement on Common Principles and Rules for the Treatment of medicines in the framework of the Eurasian Economic Union.»
2. Order of the Ministry of Health from April 1, 2016 № 199n «On approval of rules of good laboratory practice» (in Russian).
3. The decision of the Council of the Eurasian Economic Commission dated November 3, 2016 № 81 «On approval of rules of good laboratory practice of the Eurasian Economic Union in the sphere of circulation of drugs»
4. Koreshkov W. Doors open. Rossiyskaya Gazeta [Electronic resource] 2016 (cited 28 Dec 2016). Available at: <https://rg.ru/2016/12/20/sozdanie-obshchego-rynka-lekarstv-stanet-odnim-iz-prioritetov-easo.html> (in Russian).
5. Velts NYu, Alyautdin RN, Kazakov AS, Bukatina TM, Darmostukova MA. The rules of good laboratory practice. Safety and Risk of Pharmacotherapy 2016; 1: 28–32 (in Russian).
6. Mokhov AA, Murashev AN, Krasilshchikova MS, Khokhlova ON, Semushina SG, Rasskazova EA, Rzhhevskiy DI, Popov VS, Javorsky AN. On the need to improve the legislation on laboratory animals. The Bulletin of the Scientific Center for Expert Evaluation of Medical Products 2016; 4: 62–68 (in Russian).
7. Soldatov AA, Avdeeva JI, Alpatova NA, Medunitsyn NV, Mironov AN. General principles of pre-clinical and clinical research in safety and efficacy of biopharmaceuticals when making changes in the manufacturing process. Biopreparation (Biopharmaceuticals) 2013; 2: 22–27 (in Russian).

AUTHORS

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

Velts NYu. Senior research scientist of Centre of expertise of Drug Safety. PhD.

Bukatina TM. Senior research scientist of Centre of expertise of Drug Safety. PhD.

Pasternak EYu. Research scientist of Centre of expertise of Drug Safety.

Ministry of Health of the Russian Federation, Rakhmanovsky per., 3/25-1, Moscow, 127051, Russian Federation.

Nikolaeva TN. Head of Department of clinical trials of medicines.

Romanova SV. Deputy head of the Department of clinical trials of medicines.

СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К СБОРУ И РЕПОРТИРОВАНИЮ ИНФОРМАЦИИ О ПОБОЧНОМ ДЕЙСТВИИ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ

К. Э. Затолочина, И. И. Снегирева, А. С. Казаков, Е. Ю. Колесникова,
Е. О. Журавлева, Т. М. Букатина, М. А. Дармостукова

Федеральное государственное бюджетное учреждение
«Научный центр экспертизы средств медицинского применения»
Министерство здравоохранения Российской Федерации, Москва, Россия

Статья поступила 20.01.2017. Принята к печати 17.02.2017

Резюме: В обзоре представлены результаты анализа отечественной и зарубежной научной литературы по вопросам выявления и репортирования информации о побочном действии лекарственных средств для систем мониторинга безопасности лекарственных средств. Рассмотрены элементы системы сбора информации о нежелательных реакциях на лекарственные средства, а также вопросы технического усовершенствования способов выявления и репортирования сведений и вопросы расширения числа лиц участвующих в репортировании и поиска новых источников данных о безопасности лекарственных средств. Отмечена роль пациентов в качестве источников и репортеров информации, рассмотрена возможность использования социальных медийных средств как источников новых данных о побочном действии лекарственных препаратов.

Ключевые слова: фармаконадзор; спонтанные сообщения; нежелательная реакция.

Библиографическое описание: Затолочина КЭ, Снегирева ИИ, Казаков АС, Колесникова ЕЮ, Журавлева ЕО, Букатина ТМ, Дармостукова МА. Современные подходы к сбору и репортированию информации о побочном действии лекарственных средств. Безопасность и риск фармакотерапии 2017; 5 (1): 32–38.

К традиционным источникам информации о побочном действии ЛП относят данные клинических исследований и данные спонтанных сообщений [1].

Метод спонтанных сообщений, впервые внедренный в 1964 г., имея такие преимущества как простота, экономическая доступность, возможность осуществлять мониторинг в течение всего периода обращения ЛС на фармацевтическом рынке, способность выявлять редкие и новые НР, охватывать большое число больных и ЛС, является основным первичным методом в работе систем фармаконадзора во всех странах мира и ВОЗ. Вместе с тем, данный метод не лишен недостатков. Так одной из принципиальных и до конца не решенных проблем остается недостаточное репортирование о НР. Даже в странах с хорошо налаженной системой фармаконадзора (Австралия, Новая Зеландия, Великобритания, США, Канада, Швеция) отправляется не более 1–10 % сообщений от числа всех выявляемых случаев серьезных НР. Подготовка и направление сообщений о случаях НР в большой степени определяются рядом

субъективных факторов, в том числе инициативой, квалификацией, загруженностью и мотивацией репортеров, что приводит к недостаточному уровню репортирования на фоне фактической частоты возникновения НР. В связи с этим развитие систем мониторинга безопасности ЛС идет по пути технического усовершенствования способов выявления и репортирования сведений, расширения числа лиц участвующих в репортировании и поиска новых источников данных о безопасности ЛС [1–5].

Рядом исследований продемонстрирована роль пациентов в качестве дополнительного источника информации. Роль пациентов как ключевой заинтересованной стороны в сфере безопасности ЛС признана в законодательстве Европейского Союза (ЕС) по фармаконадзору, которое содержит несколько положений, обязательных во всех государствах-членах ЕС и направленных на увеличение репортирования о НР [7, 8]. По результатам проведенной в этом направлении работы было установлено, что сообщения от пациентов о «подозреваемых» НР вносят большой

вклад в выявление «сигналов» по безопасности ЛС. В направляемых сообщениях пациенты дают подробные описания подозреваемых НР и часто изложение фактов пациентами оказывается даже более полным, чем в сообщениях от медицинских работников. Также в сообщениях от пациентов часто содержится подробная информация о влиянии подозреваемых НР на качество жизни, что сравнительно редко встречается в извещениях от медицинских работников [6–15].

Исследования, проведенные в Великобритании и Нидерландах, выявили, что информация от пациентов не только не мешает обнаружению сигнала, но и усиливает его, добавляя деталей к отчетам медицинских работников. Так, с участием пациентов были выявлены такие сигналы, как длительная половая дисфункция после отмены селективных ингибиторов обратного захвата серотонина (СИОЗС), агрессия на фоне применения СИОЗС, ощущение прохождения электрического тока («electric shock-like sensations»), связанное с применением СИОЗС и дулоксетина, полиневропатии на фоне применения витамина B6 [16–24].

Наряду с привлечением пациентов, в некоторых странах существует возможность для любого человека, имеющего доступ в сеть Интернет, направлять спонтанные сообщения с помощью электронной формы, размещенной на сайтах национальных центров мониторинга безопасности ЛС в национальные базы данных. Это значительно облегчает отправку в сравнении с такими способами, как направление сведений письмом по почте, по электронной почте и факсом. Кроме того, в Великобритании для еще более удобного и оперативного репортирования, MHRA разработано и внедрено бесплатное приложение для смартфонов — Yellow Card Mobile App. Данное приложение рассчитано и на работников здравоохранения и на пациентов, оно позволяет отправлять информацию по форме «желтой карты» для всех ЛП, включая вакцины, препараты факторов крови и иммуноглобулины, растительные и гомеопатические ЛП доступные в Великобритании, а также получать официальные новости и уведомления по интересующим ЛП. Yellow Card Mobile App разработана, как часть проекта IMI Web-RADR (Recognising Adverse Drug Reac-

tions), направленного на изучение использования мобильных технологий и социальных медиа в целях совершенствования сбора и анализа информации о подозреваемых побочных реакциях ЛП в контексте имеющегося законодательства ЕС по фармаконадзору [25, 26].

Расширение и законодательное закрепление альтернативных источников получения информации о НР на ЛС основывается на многих исследованиях. Так, наряду с «истинными» спонтанными сообщениями, поступающими из учреждений здравоохранения, определено рассматривать как спонтанные, все сообщения, получаемые без предварительного запроса. К таким сообщениям относятся информацию о НР, опубликованную в медицинской литературе, сведения из немедицинских источников, информацию о подозреваемых НР из информационно-телекоммуникационной сети «Интернет» или цифровых средств информации. Также считаются спонтанными сообщения, полученные в ответ на меры стимулирования в виде рассылки «Обращений к специалистам системы здравоохранения», публикаций в прессе, опроса специалистов системы здравоохранения представителями держателей регистрационных удостоверений или судебных исков в отношении лекарственных средств [27, 28].

Несомненно, что научная и медицинская литература является важным источником информации для мониторинга профиля безопасности и соотношения «польза — риск» ЛП. В связи с этим как законодательством ЕС, так и законодательством Евразийского экономического союза (ЕАЭС) по фармаконадзору определено, что держателям регистрационных удостоверений следует быть информированными о возможных публикациях путем выполнения систематического обзора литературы, широко используемых справочных баз данных, таких как Medline, Excerpta Medica или Embase, с целью выявления и регистрации сообщений о НР, связанных с ЛП, представляющими собой спонтанные сообщения или сообщения, выявленные в ходе неинтервенционных пострегистрационных исследований [27, 28].

Также в настоящее время, особый интерес как источник сведений о НР представляют данные сети Интернет, и, в особенности, ин-

формация социальных медиа [29–32]. Правилами надлежащей практики фармаконадзора ЕС и ЕАЭС определена необходимость держателям регистрационных удостоверений регулярно просматривать данные сети Интернет или цифровых средствах информации, в том числе веб-сайты, веб-страницы, блоги, видео-блоги (влоги), социальные сети, интернет-форумы, видео-чаты, порталы по теме здравоохранения, на наличие потенциальных сообщений о подозреваемых НР на ЛС. При этом выявленные сведения рекомендуются обрабатывать как спонтанные сообщения с применением к ним соответствующих требований [27, 28].

Социальные средства коммуникации посредством Интернета в последнее десятилетие имели беспрецедентный рост с точки зрения количества вовлеченных пользователей. Так, например, на 3-й квартал 2016 года в Twitter и Facebook зарегистрировано 317 млн. и 1,79 млрд. активных пользователей соответственно [33]. Возможность использования информации социальных сетей для различных целей, в том числе общественного здравоохранения, и фармаконадзора в частности, обусловили последние достижения в технологиях интеллектуальной обработки данных, а также машинного обучения (Machine Learning) и обработки естественного языка (Natural Language Processing, NLP), позволяющие распознавать и извлекать из массивов текста необходимые сведения [34–37].

При этом, по проведенным в этом направлении исследованиям и при использовании такого источника для целей фармаконадзора на практике, уже стал известен ряд трудностей, которые включают в себя проблемы с надежностью, новизной, уникальностью, частотой и выраженностью данных, полученных из этого источника. Также существуют проблемы, связанные с обработкой и извлечением необходимой информации — автоматическим извлечением терминов из текста, что связано с использованием потребителями разговорного и неформального языка, немедицинских описательных терминов, и наличием орфографических ошибок [29–31].

В связи с этим для полноценного использования социальных сетей, как источника информации для фармаконадзора, еще предсто-

ит решить целый ряд технических, нормативно-правовых и этических проблем.

В настоящее время в России работа по развитию систем сбора информации о НР на ЛС проводится большей частью со стороны разработчиков нормативно-правовых актов. Так, новое законодательство ЕАЭС по фармаконадзору предполагает расширение источников информации о НР и их законодательное закрепление Правилами надлежащей практики фармаконадзора Евразийского экономического союза [28]. Ведется работа по оптимизации способов отправки информации и активному привлечению пациентов к репортированию с помощью сайтов регулирующих органов и министерств, где любой пациент в свободной форме может сообщить о проблеме, связанной с применением того или иного ЛП. Вместе с тем, недостаточность репортирования о НР сохраняется и требует принятия комплекса мер, направленных, в том числе, на повышение активности медицинских работников в области фармаконадзора.

ЛИТЕРАТУРА

1. Strom BL. Pharmacoeidemiology. Oxford: Wiley-Blackwell; 2012.
2. Руководство по экспертизе лекарственных средств. Том III. М.: ПОЛИГРАФ-ПЛЮС; 2014.
3. Меркулов ВА, Бунятян НД, Сакаева ИВ, Лепехин ВК, Романов БК, Ефремова ТА. Новые законодательные инициативы по повышению безопасности лекарственных средств в европейском союзе. Вестник Научного центра экспертизы средств медицинского применения 2013; 3: 45–48.
4. Снегирева ИИ, Затолочина КЭ, Озерцовский НА, Романов БК, Миронов АН. Фармаконадзор вакцин в России: нормативно-правовое регулирование, особенности развития на современном этапе. Вестник Научного центра экспертизы средств медицинского применения 2014; 4: 27–31.
5. Pal SN, Duncombe C, Falzon D, Olsson S. WHO strategy for collecting safety data in public health programmes: complementing spontaneous reporting systems. Drug Saf. 2013; 36(2): 75–81. doi: 10.1007/s40264-012-0014-6.
6. Härmark L, Raine J, Leufkens H, Edwards R, et al. Patient-Reported Safety Information: A Renaissance of Pharmacovigilance? Drug Saf. 2016; 39(10): 883–90. doi: 10.1007/s40264-016-0441-x.
7. Directive 2010/84/EU. Official Journal of the European Union 2010; L. 348-74-99.
8. Regulation 1235/2010. Official Journal of the European Union 2010; L. 348-1-16.
9. van Hunsel F, Talsma A, van Puijenbroek E, de Jong-van den Berg L, van Grootheest K. The proportion of patient reports of suspected ADRs to sig-

- nal detection in the Netherlands: case-control study. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2011; 20: 286–91.
10. Hazell L, Cornelius V, Hannaford P, Shakir S, Avery AJ. How do patients contribute to signal detection? A retrospective analysis of spontaneous reporting of adverse drug reactions in the UK's Yellow Card Scheme. *Drug Saf.* 2013; 36: 199–206.
 11. Blenkinsopp A, Wilkie P, Wang M, Routledge PA. Patient reporting of suspected adverse drug reactions: a review of published literature and international experience. *Br J Clin Pharmacol.* 2007;63:148–56.
 12. Medawar C, Herxheimer A. A comparison of adverse drug reaction reports from professionals and users, relating to risk of dependence and suicidal behavior with paroxetine. *Int J Risk Saf Med.* 2004; 16: 5–19.
 13. Avery AJ, Anderson C, Bond CM, Fortnum H, Gifford A, Hannaford PC, Hazell L, Krska J, Lee AJ, McLernon DJ, et al. Evaluation of patient reporting of adverse drug reactions to the UK 'Yellow Card Scheme': literature review, descriptive and qualitative analyses, and questionnaire surveys. *Health Technol. Assess.* 2011; 15:1 – iv.
 14. Rolfes L, van Hunsel F, Wilkes S, van Grootheest K, van Puijenbroek E. Adverse drug reaction reports of patients and healthcare professionals-differences in reported information. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2015; 24: 152–8.
 15. de Langen J, van Hunsel F, Passier A, deJong-van den Berg L, van Grootheest K. Adverse drug reaction reporting by patients in the Netherlands: three years of experience. *Drug Saf.* 2008; 31: 515–24.
 16. Kennedy SH, Rizvi S. Sexual dysfunction, depression, and the impact of antidepressants. *J Clin Psychopharmacol.* 2009; 29: 157–64.
 17. Ekhardt CG, van Puijenbroek EP. Does sexual dysfunction persist upon discontinuation of selective serotonin reuptake inhibitors? *Tijdschr Psychiatr.* 2014; 56: 336–40.
 18. Netherlands Pharmacovigilance Centre Lareb. SSRIs and aggression. [Электронный ресурс] 2016 (дата обращения 21.01.2017). Доступно на: http://www.lareb.nl/Signalen/kwb_2009_3_ssris.
 19. Netherlands Pharmacovigilance Centre Lareb. SSRI's and aggression an update. [Электронный ресурс] 2014 (дата обращения 21.01.2017). Доступно на: http://www.lareb.nl/Signalen/KWB_SSRI.
 20. de Graaf L, van Puijenbroek EP. Serotonin reuptake inhibitors and shocklike paresthesia. *J Clin Psychiatry.* 2003; 64: 969–71.
 21. Frost L, Lal S. Shock-like sensations after discontinuation of selective serotonin reuptake inhibitors. *Am J Psychiatry.* 1995; 152: 810.
 22. Netherlands Pharmacovigilance Centre Lareb. Serotonin re-uptake inhibitors (SSRIs) and Shocklike Paraesthesia. [Электронный ресурс] 2002 (дата обращения 21.01.2017). Доступно на: http://www.lareb.nl/Signalen/kwb_2002_2_ssris. Accessed 21 Jan 2016.
 23. Netherlands Pharmacovigilance Centre Lareb. Duloxetine and Electric Shock Sensations. [Электронный ресурс] 2011 (дата обращения 21.01.2017). Доступно на: http://www.lareb.nl/Signalen/kwb_2011_2_dulox.
 24. Van Hunsel F. Examples of the role of patient reports in safety signals. Lareb 2015.
 25. Download the Yellow Card mobile app to report suspected adverse drug reactions. [Электронный ресурс] 2015 (дата обращения 21.01.2017). Доступно на: <https://www.gov.uk/drug-safety-update/>.
 26. WEB-RADR. IMI — Innovative Medicines Initiative. [Электронный ресурс] 2014 (дата обращения 10.01.2017). Доступно на: <https://www.imi.europa.eu/content/web-radr>.
 27. Guideline on good pharmacovigilance practices (GVP) — Module VI (Rev 1) EMA/873138/2011 Rev 1. 2014.
 28. Решение Совета Евразийской экономической комиссии от 03.11.2016 № 87 «Об утверждении Правил надлежащей практики фармаконадзора Евразийского экономического союза». [Электронный ресурс] 2015 (дата обращения 10.01.2017). Доступно на: https://docs.eaeunion.org/docs/ru-ru/01411948/cncd_21112016_87.
 29. Sarker A, Ginn R, Nikfarjam A, O'Connor K, Smith K, Jayaraman S, Upadhaya T, Gonzalez G. Utilizing social media data for pharmacovigilance: A review. *J Biomed Inform.* 2015; 54: 202–12. doi: 10.1016/j.jbi.2015.02.004. Epub 2015 Feb 23.
 30. Sloane R, Osanlou O, Lewis D, Bollegala D, Maskell S, Pirmohamed M. Social media and pharmacovigilance: A review of the opportunities and challenges. *Br J Clin Pharmacol.* 2015; 80(4): 910–20. doi: 10.1111/bcp. 12717. Epub 2015 Sep 2.
 31. Edwards R, Lindquist M. Social media and networks in pharmacovigilance: boon or bane? *Drug Saf.* 2011; 34(4): 267–71. doi: 10.2165/11590720-000000000-00000.
 32. Benton A, Ungar L, Hill S, Hennessy S, Mao J, Chung A, Leonard CE, Holmes JH. Identifying potential adverse effects using the web: a new approach to medical hypothesis generation. *J Biomed Inform.* 2011; 44(6): 989–96.
 33. Statista — The Statistics Portal for Market Data, Market Research and Market Studies. [Электронный ресурс] 2017 (дата обращения 10.01.2017). Доступно на: <https://www.statista.com>.
 34. Harpaz R, DuMouchel W, Shah NH, Madigan D, Ryan P, Friedman C. Novel data-mining methodologies for adverse drug event discovery and analysis. *Clin Pharmacol Ther.* 2012; 91(6): 1010–21.
 35. Kass-Hout TA, Alhinnawi H. Social media in public health. *Br Med Bull.* 2013; 108: 5–24.
 36. Harpaz R, Callahan A, Tamang S, Low Y, Odgers D, Finlayson S, Jung K, LePendu P, Shah NH. Text mining for adverse drug events: the promise, challenges, and state of the art. *Drug Saf.* 2014; 37(10): 777–90.
 37. Lardon J, Abdellaoui R, Bellet F, Asfari H, Souvignat J, Texier N, Jaulent MC, Beyens MN, Burgun A, Bousquet C. Adverse Drug Reaction Identification and Extraction in Social Media: A Scoping Review. *J Med Internet Res.* 2015; 17(7): e171.

ОБ АВТОРАХ

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

Затолочина Карина Эдуардовна. Начальник научно-аналитического отдела Центра экспертизы безопасности лекарственных средств, канд. мед. наук.

Снегирева Ирина Илларионовна. Начальник отдела экспертизы побочного действия МИБП Центра экспертизы безопасности лекарственных средств, канд. мед. наук.

Казаков Александр Сергеевич. Начальник научно-методического отдела Центра экспертизы безопасности лекарственных средств, канд. мед. наук.

Колесникова Елена Юрьевна. Старший научный сотрудник научно-аналитического отдела Центра экспертизы безопасности лекарственных средств

Журавлева Евгения Олеговна. Научный сотрудник научно-аналитического отдела Центра экспертизы безопасности лекарственных средств

Букатина Татьяна Михайловна. Старший научный сотрудник научно-методического отдела Центра экспертизы безопасности лекарственных средств, канд. мед. наук.

Дармостукова Мария Андреевна. Старший научный сотрудник отдела экспертизы побочного действия МИБП Центра экспертизы безопасности лекарственных средств.

АДРЕС ДЛЯ ПЕРЕПИСКИ

Затолочина Карина Эдуардовна
Zatolochina@expmed.ru

MODERN APPROACHES TO COLLECTING AND REPORTING INFORMATION ON SIDE EFFECTS

K. E. Zatolochina, I. I. Snegireva, A. S. Kazakov, E. Yu. Kolesnikova,
E. O. Zhuravleva, T. M. Bukatina, M. A. Darmostukova

*Federal State Budgetary Institution
«Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products»
Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russia*

Abstract: We have prepared this review of the domestic and foreign scientific literature to characterize the different modern approaches to collecting of ADR information. Advent of new technologies in mobile devices and software applications is leading to facilitate information gathering. The importance of medical literature, social media and patient-generated data for pharmacovigilance were highlighted.

Key words: pharmacovigilance; spontaneous reports; adverse drug reaction.

For citation: Zatolochina KE, Snegireva II, Kazakov AS, Kolesnikova EYu, Zhuravleva EO, Bukatina TM, Darmostukova MA. Modern approaches to collecting of ADR information. *Safety and Risk of Pharmacotherapy* 2017; 5 (1): 32–38.

REFERENCES

1. Strom B. L. Pharmacoeconomics. Oxford: Wiley-Blackwell; 2012.
2. Guidelines for the examination of drugs. V. III. Moscow: POLYGRAPH PLUS; 2014 (in Russian).
3. Merkulov VA, Bunyatyan ND, Sakaeva IV, Lepakhin VC, Romanov BK. New legislative initiatives for improving the safety of medicines in the European Union. The Bulletin of the Scientific center for expert evaluation of medical products 2013; 3: 45–48 (in Russian).
4. Snegireva II, Zatolochina KE, Ozeretskovsky NA, Romanov BK, Mironov AN. Vaccine pharmacovigilance in Russia, legal and regulatory framework, current stage of development. The Bulletin of the Scientific center for expert evaluation of medical products 2014; 4: 27–31. (in Russian)
5. Pal SN, Duncombe C, Falzon D, Olsson S. WHO strategy for collecting safety data in public health programmes: complementing spontaneous reporting systems. *Drug Saf.* 2013; 36(2): 75–81. doi: 10.1007/s40264-012-0014-6.
6. Härmä L, Raine J, Leufkens H, Edwards R, et al. Patient-Reported Safety Information: A Renaissance of Pharmacovigilance? *Drug Saf.* 2016; 39(10): 883–90. doi: 10.1007/s40264-016-0441-x.
7. Directive 2010/84/EU. Official Journal of the European Union 2010; L. 348-74-99.
8. Regulation 1235/2010. Official Journal of the European Union 2010; L. 348-1-16.

9. van Hunsel F, Talsma A, van Puijenbroek E, de Jong-van den Berg L, van Groothoest K. The proportion of patient reports of suspected ADRs to signal detection in the Netherlands: case-control study. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2011; 20:286–91.
10. Hazell L, Cornelius V, Hannaford P, Shakir S, Avery AJ. How do patients contribute to signal detection? A retrospective analysis of spontaneous reporting of adverse drug reactions in the UK's Yellow Card Scheme. *Drug Saf.* 2013; 36: 199–206.
11. Blenkinsopp A, Wilkie P, Wang M, Routledge PA. Patient reporting of suspected adverse drug reactions: a review of published literature and international experience. *Br J Clin Pharmacol.* 2007; 63: 148–56.
12. Medawar C, Herxheimer A. A comparison of adverse drug reaction reports from professionals and users, relating to risk of dependence and suicidal behavior with paroxetine. *Int J Risk Saf Med.* 2004; 16: 5–19.
13. Avery AJ, Anderson C, Bond CM, Fortnum H, Gifford A, Hannaford PC, Hazell L, Krska J, Lee AJ, McLernon DJ, et al. Evaluation of patient reporting of adverse drug reactions to the UK 'Yellow Card Scheme': literature review, descriptive and qualitative analyses, and questionnaire surveys. *Health Technol. Assess.* 2011; 15:1 – iv.
14. Rolfes L, van Hunsel F, Wilkes S, van Groothoest K, van Puijenbroek E. Adverse drug reaction reports of patients and healthcare professionals-differences in reported information. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2015; 24: 152–8.
15. de Langen J, van Hunsel F, Passier A, deJong-van den BergL, van Groothoest K. Adverse drug reaction reporting by patients in the Netherlands: three years of experience. *Drug Saf.* 2008; 31: 515–24.
16. Kennedy SH, Rizvi S. Sexual dysfunction, depression, and the impact of antidepressants. *J Clin Psychopharmacol.* 2009; 29: 157–64.
17. Ekhardt CG, van Puijenbroek EP. Does sexual dysfunction persist upon discontinuation of selective serotonin reuptake inhibitors? *Tijdschr Psychiatr.* 2014; 56: 336–40.
18. Netherlands Pharmacovigilance Centre Lareb. SSRIs and aggression. [Electronic source] 2016 (cited 21 Dec 2017). Available at: http://www.lareb.nl/Signalen/kwb_2009_3_ssris.
19. Netherlands Pharmacovigilance Centre Lareb. SSRI's and aggression an update. [Electronic source] 2014 (cited 21 Dec 2017). Available at http://www.lareb.nl/Signalen/KWB_2014_2_SSRI.
20. de Graaf L, van Puijenbroek EP. Serotonin reuptake inhibitors and shocklike paresthesia. *J Clin Psychiatry.* 2003; 64: 969–71.
21. Frost L, Lal S. Shock-like sensations after discontinuation of selective serotonin reuptake inhibitors. *Am J Psychiatry.* 1995; 152: 810.
22. Netherlands Pharmacovigilance Centre Lareb. Serotonin re-uptake inhibitors (SSRIs) and Shocklike Paraesthesia. [Electronic source] 2002 (cited 21 Dec 2017). Available at http://www.lareb.nl/Signalen/kwb_2002_2_ssris. Accessed 21 Jan 2016.
23. Netherlands Pharmacovigilance Centre Lareb. Duloxetine and Electric Shock Sensations[Electronic source] 2011 (cited 21 Dec 2017). Available at http://www.lareb.nl/Signalen/kwb_2011_2_dulox.
24. Van Hunsel F. Examples of the role of patient reports in safety signals. Lareb 2015.
25. Download the Yellow Card mobile app to report suspected adverse drug reactions. [Electronic source] 2002 (cited 21 Dec 2017). Available at <https://www.gov.uk/drug-safety-update>.
26. WEB-RADR. IMI — Innovative Medicines Initiative. [Electronic source] 2002 (cited 21 Dec 2017). Available at <https://www.imi.europa.eu/content/web-radr>.
27. Guideline on good pharmacovigilance practices (GVP) — Module VI (Rev 1) EMA/873138/2011 Rev 1. 2014.
28. Decision of the Council of the Eurasian Economic Commission dated 03.11.2016 № 87 «On approval of rules of the Good Pharmacovigilance Practice of the Eurasian Economic Union». [Electronic source] 2016 (cited 21 Dec 2017). Available at https://docs.eaeunion.org/docs/ru-ru/01411948/cncd_21112_016_87.
29. Sarker A, Ginn R, Nikfarjam A, O'Connor K, Smith K, Jayaraman S, Upadhaya T, Gonzalez G. Utilizing social media data for pharmacovigilance: A review. *J Biomed Inform.* 2015; 54: 202–12. doi: 10.1016/j.jbi.2015.02.004. Epub 2015 Feb 23.
30. Sloane R, Osanlou O, Lewis D, Bollegala D, Maskell S, Pirmohamed M. Social media and pharmacovigilance: A review of the opportunities and challenges. *Br J Clin Pharmacol.* 2015;80 (4): 910–20. doi: 10.1111/bcp. 12717. Epub 2015 Sep 2.
31. Edwards R, Lindquist M. Social media and networks in pharmacovigilance: boon or bane? *Drug Saf.* 2011; 34(4): 267–71. doi: 10.2165/11590720-000000000-00000.
32. Benton A, Ungar L, Hill S, Hennessy S, Mao J, Chung A, Leonard CE, Holmes JH. Identifying potential adverse effects using the web: a new approach to medical hypothesis generation. *J Biomed Inform.* 2011; 44(6): 989–96.
33. Statista — The Statistics Portal for Market Data, Market Research and Market Studies. [Electronic source] 2002 (cited 21 Dec 2017). Available at <https://www.statista.com>.
34. Harpaz R, DuMouchel W, Shah NH, Madigan D, Ryan P, Friedman C. Novel data-mining methodologies for adverse drug event discovery and analysis. *Clin Pharmacol Ther.* 2012; 91(6): 1010–21.
35. Kass-Hout TA, Alhinnawi H. Social media in public health. *Br Med Bull.* 2013; 108: 5–24.
36. Harpaz R, Callahan A, Tamang S, Low Y, Odgers D, Finlayson S, Jung K, LePendur P, Shah NH. Text mining for adverse drug events: the promise, challenges, and state of the art. *Drug Saf.* 2014; 37(10): 777–90.
37. Lardon J, Abdellaoui R, Bellet F, Asfari H, Souvignat J, Texier N, Jaulent MC, Beyens MN, Burgun A, Bousquet C. Adverse Drug Reaction Identification and Extraction in Social Media: A Scoping Review. *J Med Internet Res.* 2015; 17(7): e171.

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.

Zatolochina KE. Head of the Department of Science and Analysis of the Centre of Expertise of Drugs Safety. PhD.

Snegireva II. Head of the Department of Safety of Biological Medicinal Products of the Centre of Expertise of Drugs Safety. PhD.

Kazakov AS. Head of the Department of Science and Methodology of the Centre of Expertise of Drugs Safety. PhD.

Kolesnikova EYu. Senior research scientist of the Department of Science and Analysis of the Centre of Expertise of Drugs Safety.

Zhuravleva EO. Research scientist of the Department of Science and Analysis of the Centre of Expertise of Drugs Safety.

Bukatina TM. Senior research scientist of the Department of Science and Methodology of the Centre of expertise of drug safety. PhD.

Darmostukova MA. Senior research scientist of the Department of Safety of Biological Medicinal Products of the Centre of Expertise of Drugs Safety.

РЕКОМЕНДАЦИИ ЗАРУБЕЖНЫХ РЕГУЛЯТОРНЫХ ОРГАНОВ

При анализе рекомендаций российских и зарубежных регуляторных органов об ограничении обращения лекарственных средств и/или о необходимости внесения изменений в инструкции по их медицинскому применению в связи с изменением оценки профиля безопасности, сотрудниками ЦЭБЛС ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России было выявлено 29 административных решений зарубежных регуляторных органов, содержащих информацию о следующих ЛС, зарегистрированных в России.

Данная информация носит справочный характер.

1. Апремиласт

В ноябре 2016 года регуляторный орган Великобритании (MHRA) на основании результатов пострегистрационных исследований принял решение о дополнении инструкций по медицинскому применению ЛС, содержащих апремиласт, информацией о риске развития суицидальных мыслей и расстройства поведения. Согласно представленным результатам пострегистрационных исследований безопасности применения апремиласта на 20 марта 2016 года было зарегистрировано всего 65 случаев, из них: 5 самоубийств (суицидов), 4 попытки суицида, в 50 случаях возникновение суицидальных мыслей, 5 случаев депрессии с суицидальными мыслями, один случай суицидального поведения. Специалисты здравоохранения рекомендуют врачам отменять прием апремиласта у пациентов при возникновении данных нежелательных реакций.

Источник: <https://www.gov.uk/drug-safety-update>

2. Апиксабан

В разделе «Regulatory Matters» журнала «WHO Pharmaceuticals Newsletter» (№ 4, 2016) опубликованы сведения о том, что в 2016 году регуляторный орган Японии (MHLW/PMDA) на основании результатов пострегистрационных исследований принял решение о дополнении инструкций по медицинскому применению ЛС, содержащих апиксабан, информацией о риске развития нарушения функции печени.

Источник: <http://w.who.int/medicines/publications/newsletter/en>

3. Ботулинический токсин типа А

В июле 2016 года регуляторный орган США (FDA) на основании результатов пострегистрационных исследований принял решение о дополнении инструкций по медицинскому применению ЛС, содержащих боту-

линический токсин типа А, сведениями о риске развития следующих НР: тошноты, гипестезии, присутствия крови в моче.

Во время лечения фокальной спастичности у детей с детским церебральным параличом в некоторых случаях наблюдались следующие НР: инфекции верхних дыхательных путей, назофарингит, грипп, фарингит, кашель, гипертермия.

Во время лечения фокальной спастичности верхних конечностей у пациентов, перенесших инсульт, в некоторых случаях наблюдались следующие НР: нарушение походки, гипертония, ощущение тяжести.

Источник: <http://www.fda.gov>

4. Ибрутиниб

В июне 2016 года регуляторный орган США (FDA) на основании результатов пострегистрационных исследований принял решение о дополнении инструкций по медицинскому применению ЛС, содержащих ибрутиниб, информацией о риске развития интерстициальных болезней легких.

Источник: <http://www.fda.gov>

5. Варфарин

В разделе «Regulatory Matters» журнала «WHO Pharmaceuticals Newsletter» (№ 4, 2016) опубликованы сведения о том, что в 2016 году регуляторный орган Великобритании (MHRA) на основании результатов пострегистрационных исследований принял решение о дополнении инструкций по медицинскому применению ЛС, содержащих варфарин, информацией о риске развития кальцифилаксии.

Источник: <http://www.who.int/medicines/publications/newsletter/en>

6. Дексаметазон

В июле 2016 года регуляторный орган США (FDA) на основании результатов пострегистрационных исследований принял решение о дополнении инструкций по меди-

цинскому применению ЛС, содержащих дексаметазон, сведениями о риске развития синдрома лизиса опухоли.

Источник: <http://www.fda.gov>

7. Диклофенак

В разделе «Regulatory Matters» журнала «WHO Pharmaceuticals Newsletter» (№ 4, 2016) опубликованы сведения о том, что в 2016 году регуляторный орган Японии (MHLW/PMDA) на основании результатов пострегистрационных исследований принял решение о дополнении инструкций по медицинскому применению ЛС, содержащих диклофенак, информацией о риске развития стеноза и обструкции желудочно-кишечного тракта.

Источник: <http://www.who.int/medicines/publications/newsletter/en>

8. Даптомицин

В июле 2016 года регуляторный орган США (FDA) на основании результатов пострегистрационных исследований принял решение о дополнении инструкций по медицинскому применению ЛС, содержащих даптомицин, информацией о риске развития следующих НР:

- нарушения со стороны крови и лимфатической системы: анемия;
- нарушения со стороны кожи и подкожных тканей: острый генерализованный экзантематозный пустулез;
- нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей: острое повреждение почек, почечная недостаточность и нарушение функции почек;
- общие расстройства и нарушения в месте введения: гипертермия, пирексия.

Источник: <http://www.fda.gov>

Источник: <http://www.rlsnet.ru>

9. Изониазид

В июле 2016 года регуляторный орган США (FDA) на основании результатов пострегистрационных исследований принял решение о дополнении инструкций по медицинскому применению ЛС, содержащих изониазид (лекарственная форма — таблетки), информацией о риске развития панкреатита, токсического эпидермального некролиза, DRESS-синдрома.

Источник: <http://www.fda.gov>

10. Интерферон бета-1a

В разделе «Regulatory Matters» журнала «WHO Pharmaceuticals Newsletter» (№ 4, 2016) опубликованы сведения о том, что в 2016 году регуляторный орган Канады (Health Canada) на основании результатов пострегистрационных исследований принял решение о дополнении инструкций по медицинскому применению ЛС, содержащих интерферон бета-1a, информацией о риске развития нефротического синдрома.

Источник: <http://www.who.int/medicines/publications/newsletter/en>

11. Леналидомид

В ноябре 2016 года регуляторный орган Великобритании (MHRA) на основании результатов пострегистрационных исследований принял решение о дополнении инструкций по медицинскому применению ЛС, содержащих леналидомид, информацией о риске реактивации вирусных инфекций, особенно у пациентов, которые ранее были инфицированы ветряной оспой или вирусным гепатитом В.

Применение леналидомида у пациентов с вирусным гепатитом В увеличивает риск развития печеночной недостаточности, в том числе с летальным исходом. Специалисты здравоохранения рекомендуют врачам оценивать состояние пациентов с вирусным гепатитом В до начала лечения леналидомидом, контролировать состояние пациентов на протяжении всего лечения. При возникновении признаков и симптомов реактивации вирусных инфекций, пациентам необходимо обратиться к врачу.

Источник: <https://www.gov.uk/drug-safety-update>

12. Леветипрацетам

В разделе «Regulatory Matters» журнала «WHO Pharmaceuticals Newsletter» (№ 4, 2016) опубликованы сведения о том, что в 2016 году регуляторный орган Японии (MHLW/PMDA) на основании результатов пострегистрационных исследований принял решение о дополнении инструкций по медицинскому применению ЛС, содержащих леветипрацетам, информацией о риске развития острой почечной недостаточности.

Источник: <http://www.who.int/medicines/publications/newsletter/en>

13. Маннитол

В разделе «Regulatory Matters» журнала «WHO Pharmaceuticals Newsletter» (№ 5, 2016) опубликованы сведения о том, что в октябре 2016 года регуляторный орган Индии (IPC) на основании результатов пострегистрационных исследований принял решение о дополнении инструкций по медицинскому применению ЛС, содержащих маннитол, информацией о риске развития гипокалиемии.

Источник: <http://www.who.int/medicines/publications/newsletter/en>

14. Нинтеданиб

В разделе «Regulatory Matters» журнала «WHO Pharmaceuticals Newsletter» (№ 4, 2016) опубликованы сведения о том, что в 2016 году регуляторный орган Японии (MHLW/PMDA) на основании результатов пострегистрационных исследований принял решение о дополнении инструкций по медицинскому применению ЛС, содержащих нинтеданиб, информацией о риске развития тромбоцитопении.

Источник: <http://www.who.int/medicines/publications/newsletter/en>

15. Омализумаб

В июле 2016 года регуляторный орган США (FDA) на основании результатов пострегистрационных исследований принял решение о дополнении инструкций по медицинскому применению ЛС, содержащих омализумаб. В клинических исследованиях у детей 6–12 лет с атопической бронхиальной астмой были отмечены следующие НЯ: назофарингит, кровотечения из носа, стрептококковый фарингит, отит, вирусный гастроэнтерит.

Источник: <http://www.fda.gov>

16. Окситоцин

В разделе «Regulatory Matters» журнала «WHO Pharmaceuticals Newsletter» (№ 4, 2016) опубликованы сведения о том, что в 2016 году регуляторный орган Японии (MHLW/PMDA) на основании результатов пострегистрационных исследований принял решение о дополнении инструкций по медицинскому применению ЛС, содержащих окситоцин, информацией о риске развития анафилаксии.

Источник: <http://www.who.int/medicines/publications/newsletter/en>

17. Правастатин

В июле 2016 года регуляторный орган США (FDA) на основании результатов пострегистрационных исследований принял решение о дополнении инструкций по медицинскому применению ЛС, содержащих правастатин, сведениями о риске развития следующих НР:

- нарушения со стороны нервной системы: ночные кошмары;
- нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения: интерстициальные заболевания легких;
- нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани: повреждение сухожилий, полимиозит.

Источник: <http://www.fda.gov>

18. Прамипексол

В июле 2016 года регуляторный орган США (FDA) на основании результатов пострегистрационных исследований принял решение о дополнении инструкций по медицинскому применению ЛС, содержащих прамипексол, сведениями о риске ухудшения симптомов болезни Паркинсона, в связи с плохим всасыванием препарата — наличие остаток таблеток прамипексола в стуле. Специалисты здравоохранения рекомендуют врачам в данной ситуации назначить пациентам другой лекарственный препарат.

Источник: <http://www.fda.gov>

19. Позаконазол

В 2016 году регуляторный орган Канады (Health Canada) на основании результатов пострегистрационных исследований принял решение о дополнении раздела инструкций «Особые указания» по медицинскому применению ЛС, содержащих позаконазол. Позаконазол таблетки (100 мг) и пероральная суспензия (40 мг/мл) не являются взаимозаменяемыми по причине различий в частоте дозирования, применении с пищей, концентрациях в плазме. При замене приема пероральной суспензии позаконазола на таблетки возможно возникновение передозировки и развитие побочных эффектов. В противоположном случае (смена приема таблеток на пероральную суспензию) приводит к недостаточному дозированию позаконазола и потенциальному возникновению отсутствия терапевтического эффекта.

Источник: <http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/medeff/bulletin/carn-bcei/index-eng.php>

20. Ранитидин

В разделе «Regulatory Matters» журнала «WHO Pharmaceuticals Newsletter» (№ 5, 2016) опубликованы сведения о том, что в октябре 2016 года регуляторный орган Индии (IPC) на основании результатов пострегистрационных исследований принял решение о дополнении инструкций по медицинскому применению ЛС, содержащих ранитидин, информацией о риске остановки сердца.

Источник: <http://www.who.int/medicines/publications/newsletter/en>

21. Софосбувир

В разделе «Regulatory Matters» журнала «WHO Pharmaceuticals Newsletter» (№ 4, 2016) опубликованы сведения о том, что в 2016 году регуляторный орган Японии (MHLW/PMDA) на основании результатов пострегистрационных исследований принял решение о дополнении раздела «Взаимодействие с другими лекарственными средствами» инструкций по медицинскому применению ЛС, содержащих софосбувир, информацией о риске развития гипертензии и цереброваскулярных заболеваний.

Источник: <http://www.who.int/medicines/publications/newsletter/en>

22. Финголимод

В октябре 2016 года регуляторный орган Канады (Health Canada) на основании результатов пострегистрационных исследований принял решение о дополнении инструкций по медицинскому применению ЛС, содержащих финголимод, информацией о риске развития злокачественных опухолей, а именно рака кожи.

Источник:

<http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/medeff/index-eng.php>

В разделе «Regulatory Matters» журнала «WHO Pharmaceuticals Newsletter» (№ 4, 2016) опубликованы сведения о том, что в 2016 году регуляторный орган Японии (MHLW/PMDA) на основании результатов пострегистрационных исследований принял решение о дополнении раздела «Противопоказания для применения» инструкций по медицинскому применению ЛС, содержащих финголимод, информацией о возможном отсутствии эффективности при лечении первично-прогрессирующего рассеянного склероза.

Источник: <http://www.who.int/medicines/publications/newsletter/en>

23. Фулвестрант

В июле 2016 года регуляторный орган США (FDA) на основании результатов пострегистрационных исследований принял решение о дополнении инструкций по медицинскому применению ЛС, содержащих фулвестрант, сведениями о риске развития радикулита, невралгии, нейропатической боли, периферической нейропатии. Данные побочные реакции были связаны с повреждением нерва во время проведения инъекции в ягодичную область. Специалисты здравоохранения рекомендуют врачам соблюдать осторожность во время введения фулвестранта, в связи с близким нахождением седалищного нерва. При обнаружении онемения, покалывания и слабости в ногах пациентам необходимо обратиться к врачу.

Источник: <http://www.fda.gov>

24. Фенилэфрин

В ноябре 2016 года регуляторный орган Канады (Health Canada) на основании результатов пострегистрационных исследований принял решение о дополнении раздела «Взаимодействие с другими лекарственными препаратами» инструкций по медицинскому применению ЛС, содержащих фенилэфрин, информацией о риске увеличения концентрации фенилэфрина при совместном применении с ацетаминофеном.

Источник: <http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/medeff/bulletin/carn-bcei index-eng.php>

25. Флунигразепам

В разделе «Regulatory Matters» журнала «WHO Pharmaceuticals Newsletter» (№ 2, 2016) опубликованы сведения о том, что в 2016 году регуляторный орган Японии (MHLW/PMDA) на основании результатов пострегистрационных исследований принял решение о дополнении инструкций по медицинскому применению ЛС, содержащих флунигразепам, информацией о риске развития угнетения дыхания, апноэ, глоссоптоза.

Источник: <http://www.who.int/medicines/publications/newsletter/en>

26. Фуросемид

В разделе «Regulatory Matters» журнала «WHO Pharmaceuticals Newsletter» (№ 2, 2016) опубликованы сведения о том, что в 2016 году регуляторный орган Японии (MHLW/PMDA) на основании результатов пострегистрационных исследований принял ре-

шение о дополнении инструкций по медицинскому применению ЛС, содержащих фуросемид, информацией о риске развития интерстициальной пневмонии.

Источник: <http://www.who.int/medicines/publications/newsletter/en>

27. Фторхинолоны

FDA одобрило изменения в инструкциях («Предупреждения» и «Меры предосторожности») для ЛС группы фторхинолонов — антибактериальных средств для системного применения (пероральные и инъекционные формы). Применение фторхинолонов ассоциировано с развитием потенциально необратимых тяжелых побочных эффектов, затрагивающих сухожилия, мышцы, суставы, периферическую нервную систему и ЦНС; эти эффекты могут возникать одновременно у одного и того же пациента.

FDA установило, что фторхинолоны должны применяться у пациентов с острым бактериальным синуситом, обострением хронического бронхита и неосложненными инфекциями мочевыводящих путей только в случае, если нет других вариантов лечения, поскольку риск серьезных побочных эффектов, как правило, перевешивает преимущества терапии у этих больных. Для некоторых серьезных бактериальных инфекций преимущества фторхинолонов перевешивают риски, и было бы целесообразным использовать эти ЛС в качестве варианта лечения.

В инструкциях препаратов группы фторхинолонов уже есть предупреждения о рисках развития тендинита, разрыва сухожилия и обострения миастении. Также включены предупреждения о рисках, связанных с периферической нейропатией и влиянием на ЦНС. Другие серьезные риски, ассоциированные с фторхинолонами и описанные в инструкциях, — возникновение реакций гиперчувствительности, сердечно-сосудистые, дерматологические. После обзора 2013 года о возможном развитии периферической нейропатии, которая может быть необратимой, FDA оце-

нило постмаркетинговые сообщения о практически здоровых пациентах, у которых возникли долговременные побочные эффекты с вовлечением двух или более систем организма после лечения системным фторхинолоном. Побочные эффекты появлялись в течение периода от нескольких часов до нескольких недель после начала применения фторхинолона и на момент получения отчетов и продолжались в течение в среднем от 14 месяцев до 9 лет после прекращения приема лекарства. В нескольких отчетах сообщалось, что некоторые побочные эффекты исчезли или снизились после прекращения приема ЛС, в других сообщалось об их сохранении или усилении.

Источник: <http://www.rlsnet.ru/>

28. Эрибулин

В разделе «Regulatory Matters» журнала «WHO Pharmaceuticals Newsletter» (№ 2, 2016) опубликованы сведения о том, что в 2016 году регуляторный орган Японии (MHLW/PMDA) на основании результатов пострегистрационных исследований принял решение о дополнении инструкций по медицинскому применению ЛС, содержащих эрибулин, информацией о риске развития синдрома Стивенса-Джонса и многоформной эритемы.

Источник: <http://www.who.int/medicines/publications/newsletter/en>

29. Эзомепразол

В разделе «Regulatory Matters» журнала «WHO Pharmaceuticals Newsletter» (№ 2, 2016) опубликованы сведения о том, что в 2016 году регуляторный орган Японии (MHLW/PMDA) на основании результатов пострегистрационных исследований принял решение о дополнении инструкций по медицинскому применению ЛС, содержащих эзомепразол, информацией о риске развития рабдомиолиза.

Источник: <http://www.who.int/medicines/publications/newsletter/en>

*Букатина Т. М., Пастернак Е. Ю., Романов Б. К., Аляутдин Р. Н.,
Лепяхин В. К., Казаков А. С., Затолочина К. Э., Снегирева И. И.,
Дармостукова М. А., Колесникова Е. Ю., Журавлева Е. О., Романова Т. В.,
Вельц Н. Ю., Максимов М. Л., Кутехова Г. В.*

ФОРМА ИЗВЕЩЕНИЯ О ПОБОЧНОМ ДЕЙСТВИИ, НЕЖЕЛАТЕЛЬНОЙ РЕАКЦИИ ИЛИ ОТСУТСТВИИ ОЖИДАЕМОГО ТЕРАПЕВТИЧЕСКОГО ЭФФЕКТА ЛЕКАРСТВЕННОГО СРЕДСТВА

ВРАЧ или другое лицо, сообщающее о НР ФИО: Должность и место работы: Адрес учреждения: Телефон: Дата получения информации:			ИНФОРМАЦИЯ О ПАЦИЕНТЕ Инициалы: № амбулаторной карты или истории болезни _____ Пол: ☐ М ☐ Ж Возраст: _____ Вес (кг): _____ Беременность ☐ Срок беременности _____ недель Нарушение функции печени ☐ да ☐ нет ☐ не известно Нарушение функции почек ☐ да ☐ нет ☐ не известно Аллергия (указать на что):		
Лечение: ☐ амбулаторное ☐ стационарное ☐ самолечение Сообщение: ☐ первичное ☐ повторное (дата первичного _____)					
ЛЕКАРСТВЕННОЕ СРЕДСТВО (ЛС) № 1, предположительно вызвавшее НР					
Международное непатентованное название (МНН)				Торговое название	
Производитель		Страна		Номер серии	
Показание к назначению	Путь введения	Разовая/Суточная доза	Дата начала терапии	Дата окончания терапии	Доза, вызвавшая НР
			/ /	/ /	
ЛЕКАРСТВЕННОЕ СРЕДСТВО (ЛС) № 2, предположительно вызвавшее НР					
Международное непатентованное название (МНН)				Торговое название	
Производитель		Страна		Номер серии	
Показание к назначению	Путь введения	Разовая/Суточная доза	Дата начала терапии	Дата окончания терапии	Доза, вызвавшая НР
			/ /	/ /	
ЛЕКАРСТВЕННОЕ СРЕДСТВО (ЛС) № 3, предположительно вызвавшее НР					
Международное непатентованное название (МНН)				Торговое название	
Производитель		Страна		Номер серии	
Показание к назначению	Путь введения	Разовая/Суточная доза	Дата начала терапии	Дата окончания терапии	Доза, вызвавшая НР
			/ /	/ /	
ДРУГИЕ ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СРЕДСТВА, принимаемые в течение последних 3 месяцев, включая ЛС, принимаемые пациентом самостоятельно (по собственному решению) Укажите «НЕТ», если других лекарств пациент не принимал					
МНН	ТН	Путь введения	Дата начала терапии	Дата окончания терапии	Показание
			/ /	/ /	
			/ /	/ /	

			/ /	/ /	
			/ /	/ /	
Описание НР:			Дата начала НР: _____ Дата разрешения: _____		
Сопровождалась ли отмена ЛС исчезновением НР? ☐ да ☐ нет ☐ ЛС не отменялось ☐ неприменимо					
Отмечено ли повторение НР после повторного назначения ЛС? ☐ да ☐ нет ☐ ЛС повторно не назначалось ☐ неприменимо					
Предпринятые меры:			☐ Отмена сопутствующего лечения		
☐ Без лечения			☐ Лекарственная терапия		
☐ Отмена подозреваемого ЛС			☐ Немедикаментозная терапия (в том числе хирургическое вмешательство)		
☐ Снижение дозы подозреваемого ЛС			☐ Другое, указать _____		
Лекарственная терапия НР (если понадобилась)					
Исход:			☐ смерть		
☐ выздоровление без последствий			☐ не известно		
☐ улучшение состояния			☐ не применимо		
☐ состояние без изменений					
☐ выздоровление с последствиями (указать) _____					
Критерий серьезности (отметьте, если это подходит):			☐ врожденные аномалии		
☐ смерть			☐ инвалидность / нетрудоспособность		
☐ угроза жизни			☐ не применимо		
☐ госпитализация или ее продление					
Значимая дополнительная информация Данные клинических, лабораторных, рентгенологических исследований и аутопсии, включая определение концентрации ЛС в крови/тканях, если таковые имеются и связаны с НР (пожалуйста, приведите даты). Сопутствующие заболевания. Анамнестические данные, подозреваемые лекарственные взаимодействия. Для врожденных аномалий указать все другие ЛС, принимаемые во время беременности, а также дату последней менструации. Пожалуйста, приложите дополнительные страницы, если это необходимо.					

Примечание:

1. Распечатанное и полностью заполненное извещение о побочном действии, нежелательной реакции или отсутствии ожидаемого терапевтического эффекта лекарственного средства следует отправить по адресу: 109074, Москва, Славянская площадь, д. 4, стр. 1.
2. Другим способом отправки извещения является отправка в электронной форме по адресу: pharm@roszdravnadzor.ru.
3. Для медицинских и фармацевтических организаций — рекомендуемым способом отправки является представление этой информации в Автоматизированную информационную систему «Фармаконадзор»: <http://npr.roszdravnadzor.ru>. Для получения доступа к АИС «Фармаконадзор» необходимо направить на адрес pharm@roszdravnadzor.ru сведения по следующей форме для получения на указанный E-mail пароля и логина:

Сведения, необходимые для получения персонализированного доступа к системе АИС «Нежелательные побочные реакции»

Название организации	Ф.И.О. руководителя организации	Юридический адрес	Почтовый адрес	ИНН	ОГРН	ФИО уполномоченного по фармаконадзору	Должность	Телефон	E-mail

ПРАВИЛА ОФОРМЛЕНИЯ, НАПРАВЛЕНИЯ, РЕЦЕНЗИРОВАНИЯ И ОПУБЛИКОВАНИЯ СТАТЕЙ

Журнал «Безопасность и риск фармакотерапии» является рецензируемым научно-практическим журналом с высоким индексом цитирования (5-летний импакт-фактор РИНЦ без самоцитирования 0,32), в котором публикуются оригинальные научные и обзорные статьи, посвященные актуальным и значимым проблемам клинической фармакологии — вопросам безопасности лекарственных средств для медицинского применения. Решение о возможности публикации статьи в журнале принимается главным редактором (заместителем главного редактора) с учетом мнения рецензентов и членов редакционной коллегии. Если рецензии положительны, но содержат замечания и пожелания, редакция направляет их автору для доработки. После доработки или аргументированного ответа по всем пунктам замечаний и предложений, при отсутствии возражений со стороны членов редакционной коллегии решение о публикации статьи принимается главным редактором (заместителем главного редактора). В случае отклонения статьи редакция направляет автору рецензию либо письмо редактора. В случае обнаружения рекламных материалов или скрытой рекламы статья не будет опубликована. Редакция не вступает в дискуссию с авторами отклоненных статей. Рукописи не возвращаются. Редакция оставляет за собой право изменять принятые работы без существенного изменения их смысла.

При подготовке статьи авторам следует руководствоваться требованиями к рецензируемым научным изданиям, утвержденным приказом Министерства образования и науки Российской Федерации от 25.07.2014 № 793 (в ред. от 03.06.2015) и положениями «Единых требований к рукописям, представляемым в биомедицинские журналы» (5-я редакция) — так называемым Ванкуверским стилем (<http://www.library.uq.edu.au/training/citation/vancouv.pdf>; <http://www.m-vesti.ru/rules/vankuver.html>).

Статьи представляют в виде бумажной версии (в 1 экземпляре) и электронной версии, полностью идентичной распечатанному на бумаге экземпляру. Каждая статья должна

иметь направление от учреждения, в котором она выполнена. Печатный вариант статьи и сопроводительные документы следует направлять по адресу: 127051, Москва, Петровский бульвар, д. 8, стр. 2, ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России, на имя главного редактора (генерального директора Учреждения).

Электронную версию необходимо представлять в одном из форматов MS Word (*.doc, *.docx или *.rtf) по электронной почте на адрес Alyautdin@expmed.ru или на съемных носителях (CD-диски). При оформлении статьи используется шрифт Times New Roman, размер 14, межстрочный интервал — 1,5 строки. Текст должен располагаться на одной стороне листа, устанавливаются поля следующего размера: верхнее и нижнее — 2 см, слева — 3 см, справа — 1,5 см. Статьи должны быть тщательно выверены и отредактированы. Авторы несут полную ответственность за безупречное языковое оформление текста, особенно за правильную научную терминологию. Печатный вариант должен быть подписан всеми авторами. Указываются полностью фамилия, имя и отчество, место работы, телефон, почтовый и электронный адреса автора, с которым редакция будет вести переписку.

К статье должно быть приложено резюме на русском языке, объемом 150–250 слов, отражающее основное содержание работы, с указанием названия статьи, фамилий всех авторов, *ключевых слов и словосочетаний* к статье (от 4 до 10). Ключевые слова должны отражать содержание статьи и быть написаны через точку с запятой, что облегчает классификацию работы в компьютерных поисковых системах. Резюме является основным источником информации в отечественных и зарубежных информационных системах и базах данных, индексирующих журнал. Необходимо помнить, что информация, чтобы попасть в зарубежную базу данных, должна быть понятна и интересна в первую очередь зарубежному медицинскому сообществу, которое, не зная русского языка, могло бы без обращения к полному тексту получить наиболее полное представление о тематике и уров-

не публикуемых исследований российских ученых. Поэтому резюме должно быть информативным (не содержать общих слов), содержательным (отражать основное содержание статьи), структурированным (следовать логике описания результатов в статье).

На первой странице указываются: шифр УДК, название статьи, фамилии, имена и отчества и должности авторов (полностью), полное название учреждения в котором выполнена работа с полным почтовым адресом. Далее размещается резюме статьи (не более 100 слов) и ключевые слова (не более 5 слов); на английском языке следует дополнительно представить: название статьи, фамилии, инициалы и должности авторов, название и адрес учреждения в котором выполнена работа, резюме статьи, ключевые слова, и отдельным блоком список литературы в романском алфавите для Scopus и других международных баз данных, повторяя в нем все источники литературы. Фамилии авторов рекомендуется транслитерировать по системе BGN (<http://www.translit.ru>).

Описание результатов оригинальных научных исследований должно быть структурировано по разделам: обоснование актуальности и новизны, цель и задачи исследования, материалы и методы, результаты и обсуждение, выводы. Все обозначения, сокращения и аббревиатуры, использованные в тексте статьи, должны соответствовать разделу «Обозначения и сокращения» журнала, либо должны быть расшифрованы (либо при первом употреблении в тексте статьи в скобках, либо в конце статьи в списке сокращений). Расшифровка сокращений и аббревиатур должна быть представлена на языке оригинала и на русском языке. Следует избегать большого количества сокращений и аббревиатур. Все имена собственные в обязательном порядке проверяются автором в соответствии со справочными изданиями в открытых источниках.

В конце статьи, после списков литературы, необходимо представить сведения об авторах: название учреждения (полностью) в котором выполнена работа, фамилия, имя, отчество, место работы, должность, номер телефона и адрес электронной почты авторов. Указать также фамилию, имя и отчество автора, с которым редакция будет иметь переписку, его адрес, телефон, адрес электронной почты. Редакция не несет ответственности за

искаженное воспроизведение имен собственных по вине автора.

Таблицы помещают в конце статьи, каждая на отдельной странице. Таблицы должны иметь номер и заголовок. Номер таблицы ставится слева от заголовка. Таблицы необходимо формировать, используя опцию Word «таблица» без абзаца в графе. Сокращения слов в таблицах не допускаются. Все цифры в таблицах должны соответствовать цифрам в тексте. В тексте статьи необходимо привести ссылку на таблицу. Пустых ячеек в таблице не допускается; в случае отсутствия данных следует указывать НД (нет данных). **Графики** необходимо представлять в программе Microsoft Excel с цифровыми данными. Каждый график в отдельном файле. **Математические формулы и уравнения** следует выделять из текста в отдельную строку. Выше и ниже каждой формулы и уравнения должно быть оставлено не менее одной свободной строки. **Рисунки и фотографии** должны быть содержательными. Они могут быть черно-белыми и цветными. Количество обозначений на рисунке или фотографии необходимо свести к минимуму, все объяснения следует давать в подрисунковой подписи. Электронные варианты рисунков и фотографий должны быть размером не менее чем 9–12 см, 300 точек на дюйм, формат tif, цветовая платформа CMYK. Обязательно наличие распечатки рисунка, представленного в электронном виде. Необходимо, чтобы все таблицы/рисунки, приложенные к тексту статьи, были упомянуты в тексте. **Сокращения слов и аббревиатуры** допускаются по тексту статьи, если первоначально приведено полное название. Фамилии иностранных авторов следует писать в оригинальной транскрипции. Не допускаются сокращения простых слов, даже если они часто повторяются. Дозы лекарственных средств, единицы измерения и другие численные величины должны быть указаны в системе СИ. Статью может сопровождать **словарь терминов** (неясных, способных вызвать у читателя затруднения при прочтении); словарь размещается в конце статьи перед списком литературы.

Цитаты, приводимые в статьях, должны быть выверены и на полях подписаны автором. В сноске обязательно должно быть указание на источник (его наименование, издание, год, том или выпуск, страница). **Биб-**

Библиографические ссылки в тексте должны даваться номерами в квадратных скобках в порядке их цитирования. Редакция оставляет за собой право выборочно проверять соответствие ссылок цитируемым сведениям. В случае обнаружения ложного цитирования статья не публикуется. В списке литературы все работы перечисляются в порядке их цитирования.

Библиографические списки составляются с учетом «Единых требований к рукописям, представляемым в биомедицинские журналы» Международного комитета редакторов медицинских журналов (Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals). Эти правила используются Национальной медицинской библиотекой США (National Library of Medicine США, NLM; <https://www.nlm.nih.gov>).

Библиографическое описание книги: автор(ы), точка, название, точка, город (место издания), двоеточие, название издательства, точка с запятой, год издания. Если ссылка дается на главу книги: автор(ы); название главы; после точки ставится «В кн.:

или «In:» и фамилия(и) автора(ов) или редактора(ов), затем название книги и выходные данные. Библиографическое описание статьи из журнала: автор(ы), точка, название статьи, точка, название журнала, год, точка с запятой; номер тома издания, в скобках номер журнала, двоеточие, цифры первой и последней страниц. При авторском коллективе до 6 человек включительно упоминаются все авторы, при больших авторских коллективах 6 первых авторов «и др.», в иностранных «et al.». Если в качестве авторов книг выступают редакторы, после фамилии следует ставить «ред.», в иностранных «eds.» или «ed.», если редактор один. ФИО авторов оформляется прямым шрифтом.

Для учета требований таких международных систем цитирования как Web of Science и Scopus библиографические списки входят в англоязычный блок статьи и, соответственно, должны даваться не только на языке ориги-

нала, но и в латинице (романским алфавитом). Поэтому список литературы должен быть представлен в двух вариантах: один на языке оригинала (русскоязычные источники кириллицей, англоязычные — в романском алфавите), как было принято ранее (**ЛИТЕРАТУРА**); и отдельным блоком тот же список литературы (**REFERENCES**) — в романском алфавите для Scopus и других международных баз данных, повторяя в нем все источники литературы, независимо от того, имеются ли среди них иностранные. Если в списке есть ссылки на иностранные публикации, они полностью повторяются в списке на романском алфавите. Фамилии авторов публикаций, на которые делаются ссылки (если они не транслитерированы) рекомендуется транслитерировать по системе BGN (Board of Geographic Names), см. сайт <http://www.translit.net>. В переводе заглавий статей на английский язык не должно быть транслитераций с русского языка, кроме непереводимых названий собственных имен, приборов и других объектов, имеющих собственные названия; также не используется непереводимый сленг, известный только русскоговорящим специалистам. Романский текст русскоязычных источников должен иметь следующую структуру: автор(ы) (транслитерация), перевод названия книги или статьи на английский язык, название источника (транслитерация), выходные данные в цифровом формате, указание на язык статьи в круглых скобках (in Russian).

Предоставление статьи в редакцию для публикации подразумевает, что автор(ы) передает(ют) журналу право на издание представленных материалов, гарантирует(ют) оригинальность представленных материалов (они не должны быть переданы в другое издание) согласие автора(ов) с данными правилами.