

ISSN 2312-7821 (Print)
ISSN 2619-1164 (Online)

БЕЗОПАСНОСТЬ И РИСК ФАРМАКОТЕРАПИИ

Safety and Risk of Pharmacotherapy

www.risksafety.ru

№ 1 (2023)

Безопасность и риск фармакотерапии

ГЛАВНАЯ ТЕМА:

Фармаконадзор-2023. Новые требования ЕАЭС

TOM VOL. 11

№ NO. 1

2023





Дорогие читатели и авторы!

Добро пожаловать в первый выпуск журнала «Безопасность и риск фармакотерапии» в 2023 году.

Позвольте поблагодарить всех, кто внес свой вклад в развитие журнала в последнее время: наших уважаемых авторов и рецензентов, членов редакционной коллегии, коллектив редакции и конечно же читателей – представителей практического здравоохранения, ученых, исследователей, для которых это издание предназначено.

Мы рады вам сообщить, что в последние два года наукометрические показатели журнала значительно выросли. Двухлетний импакт-фактор журнала по данным РИНЦ составил 2,149.

Журнал продолжает индексироваться в ведущих российских и международных реферативных и индексных базах данных: Chemical Abstracts (CAS), Embase, РИНЦ, Ulrich's Periodicals Directory. Его архив включен в базы крупнейших агрегаторов научных ресурсов и библиотек: Российская

государственная библиотека, КиберЛенинка, Base, DOAJ, Dimensions, CNKIsholar и др.

Надеюсь, что читатели смогли заметить серьезные изменения в журнале. Мы увеличили его объем до 120 полос, обновили дизайн обложки и внутреннего блока; расширили жанровый состав публикуемых материалов – к обзорам и оригинальным статьям добавили интервью, в самостоятельный раздел выделили статьи с описанием клинических случаев. В каждом номере журнала публикуем резюме Кокрейновских обзоров, и профессиональное сообщество весьма высоко оценило этот проект, реализуемый совместно с представительством компании Кокрейн в России. Особое внимание мы стали уделять вопросам этики при проведении клинических и доклинических исследований, которые решаем совместно с локальным этическим комитетом ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России. Наконец, мы ввели практику публикации статей в формате online first, что позволяет читать, загружать и цитировать качественные статьи за несколько месяцев до их опубликования в печатных выпусках журнала.

Начиная с 2022 года мы применяем принцип тематического планирования номеров. Были подготовлены тематические выпуски по таким актуальным проблемам, как безопасность антибактериальной терапии, фармаконадзор, безопасность фармакотерапии и профилактики COVID-19. Считаем, что такой подход полностью себя оправдал, и приглашаем ведущих исследователей и признанных ученых к сотрудничеству в качестве ответственных редакторов тематических выпусков и авторов. Предлагаем выступить на страницах нашего издания с обзорными и оригинальными статьями или высказать свою точку зрения по тому или иному актуальному для медицинского и фармацевтического сообщества вопросу.

Уважаемые коллеги, в наступившем году мы вместе с вами продолжим предоставлять читателям новейшую информацию о последних достижениях науки, связанных с безопасностью применения лекарственных препаратов в различных областях медицины. Искренне надеюсь, что такой подход будет способствовать тому, чтобы наш журнал в полной мере соответствовал своему предназначению – аккумулярованию научных знаний и практического опыта в области обеспечения безопасности лекарственных средств и снижению рисков фармакотерапии.

С уважением,
Ренад Николаевич АЛЮТДИН,
главный редактор журнала

Безопасность и риск фармакотерапии

Bezопасnost' i risk farmakoterapii

Рецензируемый научно-практический журнал

Основан в 1994 г.

Выходит ежеквартально (четыре раза в год)

Главный редактор

Аляутдин Ренад Николаевич, д-р мед. наук, профессор, ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России (Москва, Россия)

Редакционная коллегия

Архипов Владимир Владимирович, д-р мед. наук, доцент, ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России (Москва, Россия)

Астахова Алла Васильевна, канд. мед. наук, доцент, РУДН (Москва, Россия)

Верлан Надежда Вадимовна, д-р мед. наук, профессор, ИГМАПО – филиал РМАНПО (Иркутск, Россия)

Гавриленко Лариса Николаевна, канд. мед. наук, доцент, БГМУ (Минск, Республика Беларусь)

Драпкина Оксана Михайловна, академик РАН, д-р мед. наук, профессор, НМИЦ ТПМ (Москва, Россия)

Журавлева Марина Владимировна, д-р мед. наук, профессор, ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России (Москва, Россия)

Зиганшин Айрат Усманович, д-р мед. наук, профессор, Казанский ГМУ (Казань, Россия)

Зиганшина Лилия Евгеньевна, д-р мед. наук, профессор, РМАНПО (Москва, Россия)

Зурдинова Аида Аширалиевна, д-р мед. наук, доцент, Кыргызско-Российский Славянский Университет (Бишкек, Кыргызская Республика)

Зырянов Сергей Кенсаринвич, д-р мед. наук, профессор, РУДН (Москва, Россия)

Иежица Игорь Николаевич, д-р биол. наук, профессор, Международный медицинский университет (Куала-Лумпур, Малайзия)

Каспаров Сергей Ашотович, д-р мед. наук, профессор, Бристольский университет (Бристоль, Великобритания)

Колбин Алексей Сергеевич, д-р мед. наук, профессор, ПСПбГМУ им. И.П. Павлова (Санкт-Петербург, Россия)

Заместители главного редактора

Трапкова Алла Аркадьевна, канд. биол. наук, ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России (Москва, Россия)

Романов Борис Константинович, д-р мед. наук, доцент, РНИМУ им. Н.И. Пирогова (Москва, Россия)

Ответственный секретарь

Вельц Наталья Юрьевна, канд. биол. наук, доцент, ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России (Москва, Россия)

Кононова Светлана Владимировна, д-р фарм. наук, доцент, ПИМУ (Нижний Новгород, Россия)

Корсун Лилия Владимировна, канд. биол. наук, ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России (Москва, Россия)

Крашенинников Анатолий Евгеньевич, д-р фарм. наук, доцент, РНИМУ им. Н.И. Пирогова (Москва, Россия)

Лазарева Наталья Борисовна, д-р мед. наук, доцент, Первый МГМУ им. И.М. Сеченова (Москва, Россия)

Лепяхин Владимир Константинович, чл.-корр. РАН, д-р мед. наук, профессор (Москва, Россия)

Максимов Максим Леонидович, д-р мед. наук, доцент, Казанская ГМА – филиал РМАНПО (Казань, Россия)

Нейман Инесса, Ph.D., Пфайзер (Нью-Йорк, США)

Постников Сергей Сергеевич, д-р мед. наук, профессор, РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России (Москва, Россия)

Прокофьев Алексей Борисович, д-р мед. наук, профессор, ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России (Москва, Россия)

Солонина Анна Владимировна, д-р фарм. наук, профессор, ПГФА (Пермь, Россия)

Спасов Александр Алексеевич, академик РАН, д-р мед. наук, профессор, ВолгГМУ (Волгоград, Россия)

Сычев Дмитрий Алексеевич, академик РАН, д-р мед. наук, профессор, РМАНПО (Москва, Россия)

Хохлов Александр Леонидович, академик РАН, д-р мед. наук, профессор, ЯГМУ (Ярославль, Россия)

Яхно Николай Николаевич, академик РАН, д-р мед. наук, профессор, Первый МГМУ им. И.М. Сеченова (Москва, Россия)

Учредитель и издатель

ФГБУ «Научный центр экспертизы средств медицинского применения» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Адрес учредителя и редакции

127051, Москва, Петровский б-р, д. 8, стр. 2

Редакция

Тел.: +7(499)190-18-18 (доб. 63-34, 63-45)

e-mail: birf@expmed.ru

<https://www.risksafety.ru>

Шеф-редактор

Федотова Ольга Федоровна

Fedotovaof@expmed.ru

тел.: +7(495)121-06-00 (доб. 63-05)

Ответственный редактор

Гойкалова Ольга Юрьевна, канд. биол. наук, доцент

Научный редактор

Смирнова Юлия Анатольевна, канд. фарм. наук

Редактор

Калиничев Сергей Анатольевич, канд. фарм. наук

Редактор перевода

Балтина Любовь Александровна

Исполнитель

ООО «НЭИКОН ИСП»: 115114, Москва,

ул. Летниковская, д. 4, стр. 5

Типография

ООО «Издательство «Триада»:

170034, Тверь, пр. Чайковского, д. 9, оф. 514

Тираж

150 экз. Цена свободная

Подписано в печать

17.03.2023

Дата выхода в свет

22.03.2023

Подписной индекс

в каталоге «Пресса России» – 57940,

в каталоге агентства «Урал-Пресс» – 57940

Журнал является уникальным изданием, информирующим специалистов в сфере охраны здоровья и фармацевтической деятельности об аспектах фармакотерапии, связанных с риском возникновения нежелательных реакций. В журнале освещаются актуальные вопросы эффективности и безопасности лекарственных препаратов, совершенствования системы фармаконадзора, разработки и оптимизации методов фармакотерапии и профилактики заболеваний у пациентов, публикуются результаты изучения механизмов действия и проявлений нежелательных реакций, актуальная информация об административных решениях зарубежных регуляторных органов об ограничении обращения лекарственных препаратов, о необходимости внесения изменений в инструкции по их медицинскому применению в связи с изменением профиля безопасности.

В журнале публикуются обзоры, оригинальные статьи, клинические наблюдения, область исследований которых соответствует медицинским отраслям науки и следующим научным специальностям: Фармакология, клиническая фармакология; Внутренние болезни, Неврология, Геронтология и гериатрия.

Журнал входит в Перечень рецензируемых научных изданий, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук, на соискание ученой степени доктора наук.

Двухлетний импакт-фактор РИНЦ – 2,149.

Журнал индексируется в российских и международных реферативных и индексных базах данных: Chemical Abstracts (CAS), Embase, «Российский индекс цитирования» (РИНЦ), его архив включен в базы крупнейших агрегаторов научных ресурсов и библиотек Российская государственная библиотека, КиберЛенинка, ЭБС ЛАНЬ, DOAJ, WorldCat, Академия Google (Google Scholar), Base и др.

Требования к оформлению статей и порядок их предоставления размещены на сайте www.risksafety.ru

Плата за публикацию статьи и рецензирование рукописи не взимается.

Контент доступен по лицензии Creative Commons Attribution International CC-BY 4.0.

Журнал зарегистрирован в Федеральной службе по надзору в сфере связи, информационных технологий и массовых коммуникаций. Свидетельство ПИ № ФС77-82932 от 14 марта 2022 г.

© Составление, оформление. ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России, 2023

Safety and risk of pharmacotherapy

Bezopasnost' i risk farmakoterapii

A peer-reviewed research and practice journal

Founded in 1994

Published quarterly (four issues per year)

Editor-in-Chief

Renad N. Alyautdin, Dr. Sci. (Med.), Prof., Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products (Moscow, Russia)

Editorial Board

Vladimir V. Arkhipov, Dr. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products (Moscow, Russia)

Alla V. Astakhova, Cand. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Peoples' Friendship University of Russia (Moscow, Russia)

Nadezhda V. Verlan, Dr. Sci. (Med.), Prof., Irkutsk State Medical Academy of Postgraduate Education – Branch Campus of the Russian Medical Academy of Continuing Professional Education (Irkutsk, Russia)

Larisa N. Gavrilenko, Cand. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Belarusian State Medical University (Minsk, Republic of Belarus)

Oksana M. Drapkina, Academician of RAS, Dr. Sci. (Med.), Prof., National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine (Moscow, Russia)

Marina V. Zhuravleva, Dr. Sci. (Med.), Prof., Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products (Moscow, Russia)

Airat U. Ziganshin, Dr. Sci. (Med.), Prof., Kazan State Medical University (Kazan, Russia)

Lilia E. Ziganshina, Dr. Sci. (Med.), Prof., Russian Medical Academy of Continuous Professional Education (Moscow, Russia)

Aida A. Zurdinova, Dr. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Kyrgyz-Russian Slavic University (Bishkek, Kyrgyzstan)

Sergey K. Zyryanov, Dr. Sci. (Med.), Prof., Peoples' Friendship University of Russia (Moscow, Russia)

Igor N. Iezhitsa, Dr. Sci. (Biol.), Prof., International Medical University (Kuala Lumpur, Malaysia)

Sergey A. Kasparov, Dr. Sci. (Med.), Prof., University of Bristol (Bristol, United Kingdom)

Alexey S. Kolbin, Dr. Sci. (Med.), Prof., I.P. Pavlov First Saint Petersburg State Medical University (Saint Petersburg, Russia)

Svetlana V. Kononova, Dr. Sci. (Pharm.), Assoc. Prof.,

Deputy Editors-in-Chief

Alla A. Trapkova, Cand. Sci. (Biol.), Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products (Moscow, Russia)

Boris K. Romanov, Dr. Sci. (Med.), Assoc. Prof., N.I. Pirogov Russian National Research Medical University (Moscow, Russia)

Executive Secretary

Nataliya Yu. Velts, Cand. Sci. (Biol.), Assoc. Prof., Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products (Moscow, Russia)

Privolzhsky Research Medical University (Nizhny Novgorod, Russia)

Lilia V. Korsun, Cand. Sci. (Biol.), Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products (Moscow, Russia)

Anatoly E. Krasheninnikov, Dr. Sci. (Pharm.), Assoc. Prof., N.I. Pirogov Russian National Research Medical University (Moscow, Russia)

Natalia B. Lazareva, Dr. Sci. (Med.), Assoc. Prof., I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Moscow, Russia)

Vladimir V. Lepakhin, Corr. Member of RAS, Dr. Sci. (Med.), Prof. (Moscow, Russia)

Maxim L. Maximov, Dr. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Kazan State Medical Academy – Branch Campus of the Russian Medical Academy of Continuing Professional Education (Kazan, Russia)

Inessa Neyman, Ph.D., Pfizer, Inc. (New York, USA)

Sergey S. Postnikov, Dr. Sci. (Med.), Prof., N.I. Pirogov Russian National Research Medical University (Moscow, Russia)

Alexey B. Prokofiev, Dr. Sci. (Med.), Prof., Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products (Moscow, Russia)

Anna V. Soloninina, Dr. Sci. (Pharm.), Prof., Perm State Pharmaceutical Academy (Perm, Russia)

Alexander A. Spasov, Academician of RAS, Dr. Sci. (Med.), Prof., Volgograd State Medical University (Volgograd, Russia)

Dmitry A. Sychev, Academician of RAS, Dr. Sci. (Med.), Prof., Russian Medical Academy of Continuous Professional Education (Moscow, Russia)

Alexander L. Khokhlov, Academician of RAS, Dr. Sci. (Med.), Prof., Yaroslavl State Medical University (Yaroslavl, Russia)

Nikolay N. Yakhno, Academician of RAS, Dr. Sci. (Med.), Prof., I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Moscow, Russia)

Founder and publisher

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

Postal address of the founder and editorial office

8/2 Petrovsky Blvd, Moscow 127051

Editorial office

tel.: +7(499)190-18-18 (ext. 63-34, 63-45)

e-mail: birf@expmed.ru

<https://www.risksafety.ru>

Managing Editor

Olga F. Fedotova

Fedotovaof@expmed.ru

tel.: +7(495)121-06-00 (ext. 63-05)

Executive Editor

Olga Yu. Goykalova, Cand. Sci. (Biol.), Assoc. Prof.

Science Editor

Yulia A. Smirnova, Science Editor, Cand. Sci. (Pharm.)

Editor

Sergey A. Kalinichev, Cand. Sci. (Pharm.)

Translation Editor

Liubov A. Baltina

Contract publisher

NEICON ISP LLC:

4/5 Letnikovskaya St., Moscow 115114

Printing company

"Triada" publishing house:

9 Tchaikovsky Ave, office 514, Tver 170034

Print run

150 copies. Free price

Passed for printing

17.03.2023

Date of publication

22.03.2023

Subscription codes

Pressa Rossii catalogue: 57941

Ural-Press agency catalogue: 57941

Safety and Risk of Pharmacotherapy is a unique journal providing information to healthcare and pharmacy professionals on pharmacotherapy issues related to risks of adverse drug reactions. It covers relevant aspects of medicines' efficacy and safety, improvement of the pharmacovigilance system, development and improvement of disease prevention and treatment methods. It publishes the results of studies investigating mechanisms and manifestations of adverse drug reactions and updates the readers on the regulatory decisions to suspend, withdraw, or revoke marketing authorisations or to demand variation of patient information leaflets due to changes in the medicines' safety profiles.

The journal publishes original articles, reviews, clinical case studies related to one of the following specialist fields: Pharmacology, Clinical Pharmacology; Internal diseases, Neurology, Gerontology and geriatrics.

The journal is included in the official List of peer-reviewed scientific journals which guarantee acknowledgement of the published research by the State Commission that grants Candidate of Science and Doctor of Science degrees.

The journal's two-year RISC impact factor is 2.149.

The journal is indexed in Russian and international abstracting and indexing databases: Chemical Abstracts (CAS), Embase, Russian Index of Science Citation (RISC), with the archive included in major aggregator databases, such as Russian State Library, CyberLeninka, Lan' ELS, DOAJ, WorldCat, Google Academy (Google Scholar), Base, etc.

The requirements for the layout and submission of articles are posted on the website www.risksafety.ru

There is no fee for publishing an article and reviewing a manuscript.

The content is licensed under Creative Commons Attribution International CC-BY 4.0.

The journal is registered as mass media by the Federal Service for Supervision of Communications, Information Technologies and Mass Communications. Certificate PI: No. FS77-82932 dated 14 March 2022.

СОДЕРЖАНИЕ

Том 11, № 1, Январь – март 2023

АВТОРИТЕТНОЕ МНЕНИЕ

Новая редакция Правил надлежащей практики фармаконадзора ЕАЭС: что изменилось?
Д.А. Рождественский

ГЛАВНАЯ ТЕМА: ФАРМАКОНАДЗОР-2023.
НОВЫЕ ТРЕБОВАНИЯ ЕАЭС

Изменения Правил надлежащей практики фармаконадзора ЕАЭС
Б.К. Романов

Мастер-файл системы фармаконадзора: обзор изменений в Правилах надлежащей практики фармаконадзора ЕАЭС
Н.Ю. Вельц, Е.О. Журавлева, Г.В. Кутехова, Н.В. Терешкина

План управления рисками: экспертный анализ изменений требований Правил надлежащей практики фармаконадзора ЕАЭС к содержанию и порядку представления документа
Т.М. Букатина, Е.В. Шубникова

Работа с сигналами по безопасности: требования обновленных Правил надлежащей практики фармаконадзора ЕАЭС
А.В. Матвеев, А.Е. Крашенинников, А.Ю. Зелинская

Периодический обновляемый отчет по безопасности: обзор изменений
А.Р. Титова, Н.В. Косякина, Т.С. Поликарпова, Ю.С. Скородумова, В.А. Поливанов, К.В. Горелов

ФАРМАКОНАДЗОР

Назначение лекарственных препаратов off-label в детской кардиологии: регуляторные аспекты и оценка безопасности методом спонтанных сообщений
Е.О. Кочкина, Н.В. Верлан, Г.Н. Ковальская, Т.В. Толстикова

Фармацевтические риски инъекционной фармакотерапии: роль медицинской сестры
С.Н. Егорова, Ю.А. Абдуллина

ДОКЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Генотерапевтические препараты: аспекты доклинического изучения безопасности
О.В. Астапова, А.А. Берчатова

КЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Безопасность применения рентгеноконтрастных лекарственных средств при проведении коронароангиографии в многопрофильном стационаре города Волгограда
В.И. Петров, А.А. Кудашева

Ретроспективный анализ безопасности применения антибактериальных препаратов при внебольничных инфекциях нижних дыхательных путей у лиц старческого возраста
Г.И. Городецкая, А.Б. Прокофьев, С.Ю. Сереброва, Е.Ю. Демченкова, М.В. Журавлева, О.А. Демидова, Т.В. Александрова, И.А. Мазеркина, Е.А. Сокова, О.В. Муслимова

CONTENTS

Vol. 11, No. 1, January – March 2023

AUTHORITATIVE OPINION

New Edition of the EAEU Good Pharmacovigilance Practice: What Has Changed?
D.A. Rozhdestvensky

MAIN TOPIC: NEW EAEU PHARMACOVIGILANCE REQUIREMENTS 2023

Changes to the EAEU Guideline on Good Pharmacovigilance Practices
B.K. Romanov

Pharmacovigilance System Master File: An Overview of Changes in the EAEU Good Pharmacovigilance Practice
N.Yu. Velts, E.O. Zhuravleva, G.V. Kutekhova, N.V. Tereshkina

Risk Management Plan: An Expert Analysis of Changes to the EAEU Good Pharmacovigilance Practice Requirements for the Content and Submission of the Document
T.M. Bukatina, E.V. Shubnikova

Signal Management: Updated Requirements of the EAEU Good Pharmacovigilance Practice
A.V. Matveev, A.E. Krashenninikov, A.Yu. Zelinskaya

Periodic Benefit–Risk Evaluation Report: A Review of Changes
A.R. Titova, N.V. Kosyakina, T.S. Polikarpova, Yu.S. Skorodumova, V.A. Polivanov, K.V. Gorelov

PHARMACOVIGILANCE

Off-Label Prescribing in Paediatric Cardiology: Regulatory Aspects and Safety Assessment by Spontaneous Reporting
E.O. Kochkina, N.V. Verlan, G.N. Kovalskaya, T.V. Tolstikova

Pharmaceutical Risks of Injection Therapy: The Role of a Nurse
S.N. Egorova, Yu.A. Abdullina

PRECLINICAL STUDIES

Gene Therapy Medicinal Products: Non-clinical Safety Studies
O.V. Astapova, A.A. Berchatova

CLINICAL STUDIES

Safety of Using Contrast Agents in Coronary Angiography in a Multidisciplinary Hospital in Volgograd
V.I. Petrov, A.A. Kudasheva

105 Retrospective Analysis of the Safety of Antibacterial Medicinal Products for Elderly Patients with Community-Acquired Lower Respiratory Tract Infections
G.I. Gorodetskaya, A.B. Prokofiev, S.Yu. Serebrova, E.Yu. Demchenkova, M.V. Zhuravleva, O.A. Demidova, T.V. Aleksandrova, I.A. Mazerkina, E.A. Sokova, O.V. Muslimova

<https://doi.org/10.30895/2312-7821-2023-11-1-7-13>

Интервью | Interview



Дмитрий
РОЖДЕСТВЕНСКИЙ:
«Новая редакция Правил
надлежащей практики
фармаконадзора ЕАЭС:
что изменилось?»

Dmitriy ROZHDESTVENSKY:
“New Edition of the EAEU
Good Pharmacovigilance
Practice:
What Has Changed?”

РЕЗЮМЕ

Правила Надлежащей практики фармаконадзора Евразийского экономического союза были приняты впервые в конце 2016 г., основой для них послужила аналогичная редакция правил фармаконадзора Европейского союза 2014 г. Решением Совета Евразийской экономической комиссии от 19 мая 2022 г. № 81 были утверждены изменения в Правила надлежащей практики фармаконадзора Евразийского экономического союза, вступившие в силу 6 декабря 2022 г. В новой редакции значительно изменился терминологический аппарат, разделы, посвященные системе управления рисками, организации управления информацией и управления сигналом, введены новые подразделы, пересмотрен порядок подачи документов по фармаконадзору в регуляторные органы.

О значении для фармацевтической отрасли изменений в порядке осуществления фармаконадзора в государствах – членах Евразийского экономического союза, вводимых новой редакцией этого документа, интервью с Дмитрием Анатольевичем Рождественским, кандидатом медицинских наук, начальником отдела координации работ в сфере обращения лекарственных средств и медицинских изделий Департамента технического регулирования и аккредитации Евразийской экономической комиссии.

Ключевые слова: правила надлежащей практики фармаконадзора; фармаконадзор; лекарственная безопасность; Евразийский экономический союз

Для цитирования: Рождественский Д.А. Новая редакция Правил надлежащей практики фармаконадзора ЕАЭС: что изменилось? *Безопасность и риск фармакотерапии*. 2023;11(1):7–13. <https://doi.org/10.30895/2312-7821-2023-11-1-7-13>

ABSTRACT

In late 2016, the Council of the Eurasian Economic Commission adopted the first version of the Rules of Good Pharmacovigilance Practice of the Eurasian Economic Union (EAEU GVP Guideline) based on a similar pharmacovigilance guidance published in the EU in 2014. By Decision No.81 of 19.06.2022, the Council of the Eurasian Economic Commission has amended the EAEU GVP Guideline, and the new version has been effective since 06.12.2022. The amendment has introduced a major revision to the terminology and significant changes to the sections on the risk management system and on organisation of safety information and signal management. The current EAEU GVP Guideline includes new subsections and a reviewed procedure for submitting pharmacovigilance documents to the regulatory authorities.

In this interview, we have discussed the importance of the newly introduced pharmacovigilance changes in EAEU member states for the pharmaceutical industry with Dmitriy A. Rozhdestvensky, Candidate of Medical Sciences, Head of the Section of Coordination of Activities in the Sphere of Circulation of Medicines and Medical Products of the Technical Regulation and Accreditation Department of the Eurasian Economic Commission.

Key words: Good Pharmacovigilance Practice; pharmacovigilance; safety signals; drug safety; Eurasian Economic Union

For citation: Rozhdestvensky D.A. New edition of the EAEU Good Pharmacovigilance Practice: what has changed? *Safety and Risk of Pharmacotherapy*. 2023;11(1):7–13. <https://doi.org/10.30895/2312-7821-2023-11-1-7-13>

— **Дмитрий Анатольевич, что явилось поводом для обновления Правил надлежащей практики фармаконадзора Евразийского экономического союза? Какие разделы Правил претерпели наибольшие изменения?**

Безусловно, за истекшие 8 лет в области обеспечения безопасности клинической разработки и практического применения лекарственных препаратов произошли серьезные перемены, которые необходимо было отразить в существующем наднациональном документе. Тут сыграли роль несколько факторов.

Во-первых, относительно недавние ситуации с обнаружением неблагоприятных событий в фармакологическом профиле таких, казалось бы, досконально изученных лекарственных препаратов, как сартаны, метформин и ранитидин (я имею в виду ситуацию с обнаружением потенциально канцерогенной нитрозоаминовой примеси¹) или блокаторы протонной помпы (которые, как оказалось, весьма далеки от волшебной «золотой пули», поражающей свою мишень в кислотопродуцирующих клетках желудка, и скорее являются карточкой, наносящей удар по формированию костной ткани, по фагоцитарному звену иммунитета и усугубляющих риск развития возрастной деменции) [1, 2].

Во-вторых, внедрение цифровых технологий в медицину привело к возможности получать первичные данные уже не только путем

их натурального сбора в рамках традиционных клинических исследований и пострегистрационного надзора, но и путем специального анализа больших информационных массивов статистических медицинских данных (так называемой работы с Big Data). Массированное внедрение цифровых технологий позволило получать данные, уже не используя искусственно созданные статистически однородные условия эксперимента, а в прямом смысле слова «добывать» их из рутинной медицинской практики применения лекарственных средств. Словосочетание «данные (доказательства) реальной клинической практики» (или RWD/RWE от английского real world data (evidence)) стало все чаще употребляться применительно к процессам надзора за безопасностью лекарственных препаратов.

Итогом этого стало принятие в прошлом году новой редакции Правил надлежащей практики фармаконадзора ЕАЭС² (далее – Правила). Фактически это означает, что одновременно изменилось более чем 25% требований, которые содержались в исходной редакции документа.

К разделам Правил, которые подверглись наибольшей переработке, я бы отнес терминологический аппарат (введено 21 новое понятие и их определения), разделы, посвященные системе управления рисками, организации управления информацией и управления

¹ Mylan Laboratories Limited – Unit 8. Warning Letter. MARCS-CMS 589297 – November 05, 2019. FDA; 2019. <https://www.fda.gov/inspections-compliance-enforcement-and-criminal-investigations/warning-letters/mylan-laboratories-limited-unit-8-589297-11052019>

² Решение Совета Евразийской экономической комиссии от 19.05.2022 № 81 «О внесении изменений в Правила надлежащей практики фармаконадзора Евразийского экономического союза».

сигналом, в каждом из этих трех разделов появилось 8, 11 и 9 новых подразделов соответственно (табл. 1). Проработка данных подразделов со стороны служб фармаконадзора производителя должна стать первоочередной задачей, от решения которой будет критическим образом зависеть корректная работа производителя на рынке ЕАЭС.

Необходимо сразу обратить внимание, что отсутствие в *таблице 1* указания какого-либо из подразделов или разделов Правил не означает того, что его текст не менялся. Еще раз подчеркну: изменения вносились во весь текст Правил, и поэтому ответственным за фармаконадзор лицам необходимо заново проработать весь текст документа.

При этом в целом редакция Правил, введенная на территории государств – членов ЕАЭС, остается синхронизированной с Европейской редакцией, действовавшей на начало 2021 г.

– В процессе работы над новой редакцией Правил были внесены изменения в некоторые определения. Эти изменения выходят за рамки редакторской правки? Если да, то могли бы вы пояснить необходимость новой редакции этих определений?

Будет неверно говорить о том, что терминологический аппарат Правил изменился только за счет незначительных редакционных правок. Изменения затронули весь терминологический аппарат как в виде серьезного уточнения некоторых терминов, так и введения в него новых понятий и их определений.

Как я уже сказал, были введены определения 21 нового понятия и уточнены определения 9 прежних понятий (рис. 1). Эти уточнения носили весьма существенный характер.

Ряд введенных понятий требует от фармацевтического предприятия пересмотра своих операционных процедур (СОП) по фармаконадзору.

Таблица 1. Новые подразделы, введенные в Правила надлежащей практики фармаконадзора ЕАЭС

Раздел	Пункты
Раздел VI. СИСТЕМА УПРАВЛЕНИЯ РИСКАМИ	2. Принципы управления рисками (переработан: введены характеристики идентифицированного риска, потенциального риска, принципов классификации рисков). 5. Обзор формата и содержания ПУР (переработан: введено указание о соответствии разделов ПУР и модулей 2–5 регистрационного досье в формате общего технического документа). 7. Взаимосвязь ПУР и ПООБ (переработан в части допустимых отличий). 8. Системы качества и управления записями. 9. Требования к представлению ПУР. 11. Управление ПУР при выполнении параллельных процедур. 12. Обновление ПУР при подготовке ПООБ. 13. Оценка ПУР уполномоченным органом (переработан путем обобщения и удаления детализации)
Раздел VII. ОРГАНИЗАЦИЯ РАБОТЫ С ИНФОРМАЦИЕЙ	13. Экстренные проблемы по безопасности. 18. Представление сообщений off-label. 19. Подготовка индивидуальных сообщений о НР: информация о лекарственном препарате, взаимосвязь с терапевтическим классом, реакция взаимодействия, взаимосвязь со вспомогательным веществом. Детализация сведений. 21. Порядок внесения изменений в индивидуальные сообщения о НР. 22. Порядок аннулирования индивидуальных сообщений о НР. 23. Защита персональных данных. 24. Выбор языка репортирования. 25. Особые ситуации: беременность, лактация, развитие плода и абортация, литературные данные, передозировки, недостаточный терапевтический эффект, фальсификация лекарственного препарата. 26. Получение минимальной отсутствующей информации. 27. Качество данных в электронных индивидуальных сообщениях, управление дублирующей информацией. 28. Обмен данными в электронном виде между отправителем и получателями
Раздел IX. УПРАВЛЕНИЕ СИГНАЛОМ	6. Дополнительные требования к процессу управления сигналом о биологическом лекарственном препарате. 11. Экстренные проблемы по безопасности. 12. Мониторинг единой информационной базы. 13. Изменение условий регистрационного удостоверения. 14. Включение сигнала в ПООБ. 15. Специальные уведомления о сигнале. 16. Процессы последующего регулирования. 17. Управление записями в системах отслеживания проблем уполномоченного органа государства-члена. 18. Открытость решений уполномоченного органа

Примечание. ПУР – план управления рисками; ПООБ – периодический обновляемый отчет по безопасности; НР – нежелательная реакция.



Рис. 1. Изменения терминологического аппарата Правил надлежащей практики фармаконадзора ЕАЭС. ДРУ – держатель регистрационного удостоверения

Так, например, в СОПах держателем регистрационного удостоверения должен быть определен минимальный перечень передаваемой информации о нежелательной реакции, описана работа с каждым из 4 видов сигналов, установлены процедуры их приоритизации и управления сигналами.

Расширение и уточнение терминологического аппарата связано в первую очередь с необходимостью исключения дублирующих и излишних видов работ в области фармаконадзора, которые приходилось ранее выполнять службам по фармаконадзору. Так, например, только разделение сигналов на 4 категории позволяет минимизировать работы с невалидированными сигналами и отклоненными сигналами и сосредоточить усилия на действительно важных сообщениях. В целом проведенная перестройка терминологического аппарата отражает наработку практического опыта, полученного в первую очередь в рамках глобального фармацевтического рынка, а также некоторые особенности, проявившиеся на нашем локальном фармацевтическом рынке.

– В новой версии Правил меняются требования не только к содержанию документов по фармаконадзору, но и к подаче их в регуляторные органы. На изменения к предоставлению каких документов следует обратить особое внимание держателям регистрационных удостоверений?

Пожалуй, наиболее сложными (в понимании производителей лекарственных препаратов) стали изменения пунктов 349 и 350 Правил, которые описывают условия предоставления плана управления рисками (ПУР). Здесь, как мне кажется, уместнее начать с упоминания ранее существовавших требований, которые и являются ключом к объяснению парадоксальной ситуации «когнитивного неприятия» требований законодательства, которым сейчас грешит ряд производителей и держателей регистрационных удостоверений.

Итак, до декабря 2022 г. (в ноябре еще продолжали действовать старые Правила) представление ПУР было экстраординарным событием и требовалось для лекарственных препаратов, профиль безопасности которых вызывал подозрения. Однако события 2018–2021 гг. (о которых я упоминал в самом начале) показали, что «благонадежных» препаратов не бывает. В отношении любого лекарственного препарата, даже очень давно находящегося в обращении, может быть выявлено нежелательное действие,

связанное с обнаружением новой примеси или с изменением технологии производства при внедрении в нее инноваций. Но за годы внедрения системы фармаконадзора в нашем правовом поле (а внедряли мы ее именно в ключе «экстраординарности» ПУР и каких-либо мер минимизации риска) наши производители поняли, а потом и привыкли к тому, что требования представить ПУР — единичны и поэтому... их можно не выполнять на рутинной основе.

«Зачем делать спецификацию безопасности лекарственного препарата, если не требуют ПУР? Вот потребуют представить — тогда и сделаем», — примерно такая цепь рассуждений сформировалась в сознании руководства фармкомпаний (или топ-менеджмента, как принято говорить сейчас). Итогом такого понимания процесса у руководства стало выхолащивание самого принципа непрерывности надзора, оценки и выявления в первую очередь неидентифицированного риска — того риска, который и грозит непредсказуемыми (и подчас тяжелыми) последствиями применения лекарственного препарата. Постепенно фармаконадзор на ряде предприятий стал превращаться в «пару девочек с компьютером, на зарплату которых приходится тратить деньги» (поверьте, это реальная цитата представителя одной из профессиональных фармацевтических ассоциаций, прозвучавшая на секции по фармаконадзору в рамках всероссийской конференции «ФармМедОбращение» в 2019 г.), а также в торговлю «стандартными ПУРами» в телеграм-каналах. Я не могу себе представить, как может быть сделан «стандартный ПУР» для лекарственных препаратов, действующих на β -адренорецепторы, лекарственных препаратов, которые снимают обострение воспаления геморроидальных узлов, цитостатиков и антибиотиков? Заметьте, что вопросы продажи «стандартных ПУР» обсуждают в профильных (!) телеграм-каналах, где общаются специалисты по фармаконадзору. Печальные следствия этого нам приходится наблюдать по сей день.

Как же поменяют ситуацию уже упомянутые пункты Правил? Пунктом 349 устанавливается обязательное представление ПУРа для всех лекарственных препаратов, представляемых как на регистрацию, так и на приведение досье в соответствие с правом ЕАЭС. Пункт 350 устанавливает исключения из этого, причем только для процедуры приведения в соответствие с правом ЕАЭС — ПУР не требуется представлять, если приводится в соответствие досье на хорошо

изученный лекарственный препарат, на растительный лекарственный препарат с упрощенным досье и на гомеопатический лекарственный препарат с упрощенным досье. То есть если лекарственный препарат из трех перечисленных групп уже обращался у нас на рынке как конкретный фармпродукт данного производителя, представлять на него ПУР не требуется, но если этот производитель впервые для себя регистрирует такой лекарственный препарат, он должен сопровождаться ПУР. *Таблица 2* наглядно иллюстрирует такой подход к представлению ПУР.

Многим такое требование может показаться избыточным – зачем делать ПУР при регистрации таких препаратов, как лидокаин или новокаин, ибупрофен или метформин? Однако не будем забывать: химия органического синтеза не стоит на месте – мы открываем новые пути синтеза уже известных субстанций, и эти новые пути синтеза практически всегда в качестве побочного продукта дают нам новые, неспецифицированные фармакопеей примеси. Оценка вероятности присутствия таких примесей, прогнозирование профиля их безопасности и вклад в профиль безопасности самого лекарственного препарата – достижению именно этой цели должен помогать ПУР при регистрации хорошо изученных препаратов. ПУРы для растительных и гомеопатических препаратов, регистрируемых

по упрощенной процедуре, должны ставить своей целью выявление неблагоприятных событий, источником которых является изменение подходов к культивации исходного сырья, технологические инновации в процессах сушки сырья, выделения и очистки биологически активных веществ из исходного сырья. Приведу, наверное, всем известный пример с валепотриатами валерианы лекарственной [3, 4], которые в процессе высокотемпературной экстракции (безусловно, упрощающей и ускоряющей производственный процесс) переходят из перекисной формы в форму цитотоксичных и фетотоксичных балдриналов (балдринала, гомобалдринала). Очевидно, что ПУР для препаратов валерианы (регистрация которых, безусловно, будет проходить с предоставлением упрощенного досье) требует как минимум введения мер мониторинга и минимизации риска среди беременных, женщин фертильного возраста и, вероятно, мужчин фертильного возраста.

– Дмитрий Анатольевич, внесение изменений в Правила надлежащей практики фармаконадзора Евразийского экономического союза планировалось давно. Все ли необходимые изменения были внесены? Есть ли такие вопросы, которые не были решены полностью

Таблица 2. Необходимость представления плана управления рисками в составе регистрационного досье лекарственного препарата

Группа лекарственных препаратов	Регистрация	Приведение досье в соответствие
Оригинальные химические молекулы*	да	да
Биологические молекулы*	да	да
Воспроизведенные препараты*	да	да
Гибридные препараты*	да	да
Биоаналогичные препараты*	да	да
Радиофармацевтические препараты*	да	да
Хорошо изученные препараты	да	нет
Растительные препараты с обычным досье	да	да
Растительные препараты с упрощенным досье	да	нет
Гомеопатические препараты с обычным досье	да	да
Гомеопатические препараты с упрощенным досье	да	нет
Препараты с орфанными показаниями	да	да
Иные не упомянутые выше группы	да	да

* Подача плана управления рисками при процедуре приведения в соответствие не требуется в случае, если лекарственный препарат соответствует требованиям пп. а, п. 350 Правил надлежащей практики фармаконадзора Евразийского экономического союза.

и потребуют дополнительных корректировок впоследствии, как вы считаете?

Вы, безусловно, правы. Вопрос обновления требований Правил возник буквально сразу после принятия их первой редакцией. Дело в том, что первая редакция Правил (2016 г.) была подготовлена на основе Европейской редакции Правил образца 2010–2012 гг. Уже упомянутые мной ранее события, произошедшие на глобальном фармацевтическом рынке, привели в 2016–2018 гг. к модернизации требований и процессов фармаконадзора у большинства ведущих мировых регуляторов фармацевтического рынка. Такая проблема встала и перед нашими регуляторными органами. Следует также упомянуть, что построение европейских модулей Правил надлежащей практики фармаконадзора (они соответствуют разделам Правил, действующих на территории ЕАЭС) включало в себя 3 части (А–С). За основу Правил ЕАЭС были взяты части А и В каждого модуля, а часть С оставалась неимплементированной в право ЕАЭС.

При разработке новой редакции Правил ЕАЭС в них были максимально полно имплементированы все части каждого из модулей европейской редакции Правил надлежащей практики фармаконадзора (хотя, справедливости ради,

стоит признать, что требования части С даже сейчас включены в нашу редакцию Правил в сокращенном виде). Имплементация проводилась с учетом полученного в период 2016–2020 гг. опыта работы национальных систем фармаконадзора государств – членов ЕАЭС.

На мой взгляд, мы несколько ограничили себя в рамках нашего документа, так и не включив в него ряд поясняющих схем (древ принятия решений), которые имеются в той же части С модуля VII европейских Правил надлежащей практики фармаконадзора и великолепно поясняют работу с периодическим обновляемым отчетом по безопасности³. Поэтому полагаю, что документ ЕАЭС по фармаконадзору, как и Правила регистрации и экспертизы лекарственных средств для медицинского применения, будет «живым» и при необходимости будет дополняться теми разделами частей европейской редакции Правил фармаконадзора, руководств Международного совета по гармонизации и, наконец, национальных наработок, которые будут способствовать наилучшей стратегии безопасного применения лекарственных препаратов для лечения и профилактики заболеваний человека и сохранения общественного здоровья и благополучия.

Литература / References

1. Zirk-Sadowski J, Masoli JA, Delgado J, Hamilton W, Strain WD, Henley W, et al. Proton-pump inhibitors and long-term risk of community-acquired pneumonia in older adults. *J Am Geriatr Soc*. 2018;66(7):1332–8. <https://doi.org/10.1111/jgs.15385>
2. Gomm W, von Holt K, Thomé F, Broich K, Maier W, Fink A, et al. Association of proton pump inhibitors with risk of dementia: a pharmacoepidemiological claims data analysis. *JAMA Neurol*. 2016;73(4):410–6. <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2015.4791>
3. Jurgens TM. Potential toxicities of herbal therapies in the developing fetus. *Birth Defects Res B Dev Reprod Toxicol*. 2003;68(6):496–8. <https://doi.org/10.1002/bdrb.10050>
4. Braun R. Valepotriates with an epoxide structure-oxygenating alkylating agents. *Planta med*. 1982;41:21–8.

³ Guideline on good pharmacovigilance practices (GVP). Module VII – Periodic safety update report (Rev 1). EMA/816292/2011 Rev 1*. EMA; 2011. https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-good-pharmacovigilance-practices-gvp-module-vii-periodic-safety-update-report_en.pdf

УДК 615.065

<https://doi.org/10.30895/2312-7821-2023-11-1-336>

Научно-методическая статья | Scientific methodology article



Изменения Правил надлежащей практики фармаконадзора ЕАЭС

Б.К. Романов✉

Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации,
ул. Островитянова, д. 1, Москва, 117997, Российская Федерация

✉ Контактное лицо: Романов Борис Константинович bkr@ya.ru

РЕЗЮМЕ

Решением Совета Евразийской экономической комиссии от 19.05.2022 № 81 были утверждены изменения в Правилах надлежащей практики фармаконадзора Евразийского экономического союза (далее – Правила GVP ЕАЭС). Правила GVP ЕАЭС являются базовым нормативным документом, определяющим требования к надлежащему осуществлению фармаконадзора в государствах – членах ЕАЭС. Оценка последствий нормативных изменений, затрагивающих все критические процессы фармаконадзора, ранее не проводилась.

Цель работы: обзор и анализ изменений Правил GVP ЕАЭС, вступивших в силу 06.12.2022.

Представлены обобщенные сведения об изменениях, утвержденных Решением Совета Евразийской экономической комиссии от 19.05.2022 № 81 «О внесении изменений в Правила надлежащей практики фармаконадзора Евразийского экономического союза». Показаны отличия новой и старой версии Правил GVP ЕАЭС, проведена критическая оценка положительных и отрицательных сторон обновленного нормативного документа. Определены отправные точки для дальнейшего анализа внесенных изменений, а также предпринята первая (на момент подготовки материала) попытка оценки значимости большинства изменений в Правилах GVP ЕАЭС для фармацевтической отрасли и уполномоченных организаций в государствах – членах ЕАЭС с учетом событий, произошедших за последние годы в России и в мире, в том числе связанных с пандемией COVID-19. Даны рекомендации по «взаимному мораторию» для уполномоченных организаций и отрасли в связи с вступлением в силу в 2022 г. изменений Правил GVP ЕАЭС и по дальнейшему развитию этого документа. Материалы данной работы могут представлять практический интерес для специалистов по фармаконадзору, руководителей фармацевтических организаций и представителей уполномоченных органов.

Ключевые слова: Евразийский экономический союз; лекарственная безопасность; фармаконадзор; Правила надлежащей практики фармаконадзора; изменения Правил надлежащей практики фармаконадзора

Для цитирования: Романов Б.К. Изменения Правил надлежащей практики фармаконадзора ЕАЭС. *Безопасность и риск фармакотерапии*. 2023;11(1):14–21. <https://doi.org/10.30895/2312-7821-2023-11-1-336>

Changes to the EAEU Guideline on Good Pharmacovigilance Practices

B.K. Romanov✉

N.I. Pirogov Russian National Research Medical University,
1 Ostrovityanova St., Moscow 117997, Russian Federation

✉ Corresponding author: **Boris K. Romanov** bkr@ya.ru

ABSTRACT

By Decision No. 81 of 19.06.2022, the Council of the Eurasian Economic Commission amended the Guideline on Good Pharmacovigilance Practices of the Eurasian Economic Union (EAEU GVP Guideline), the core regulatory document on pharmacovigilance requirements for the EAEU Member States. The amendment involved all critical pharmacovigilance processes, and its consequences are yet to be assessed.

The aim of the study was to analyse the changes to the EAEU GVP Guideline effective since 06.12.2022.

The author summarised information on the changes made to the EAEU GVP Guideline by Decision No. 81 of the Council of the Eurasian Economic Commission of 19.06.2022 “On Amendments to the Rules of Good Pharmacovigilance Practice of the Eurasian Economic Union”. He described the differences between the old and the new versions of the EAEU GVP Guideline. Having critically reviewed the updated regulatory document, the author commented on its positive and negative aspects. The review created a starting point for further analysis of the changes to the EAEU GVP Guideline. At the time of writing, there were no other published works assessing the significance of most of the changes for the pharmaceutical industry and designated pharmacovigilance organisations in the EAEU Member States. The author assessed their significance through the prism of the recent years’ events in Russia and the world, including the COVID-19 pandemic. In connection with the amended guideline coming into force in 2022, the author suggested a transitional standstill period for both the pharmaceutical industry and designated pharmacovigilance organisations. He offered further improvements for the guideline. The article may be of practical interest to pharmacovigilance specialists, heads of pharmaceutical organisations, and employees of regulatory authorities.

Key words: Eurasian Economic Union; drug safety; pharmacovigilance; Guideline on Good Pharmacovigilance Practice; GVP; changes to GVP

For citation: Romanov B.K. Changes to the EAEU Guideline on Good Pharmacovigilance Practices. *Safety and Risk of Pharmacotherapy*. 2023;11(1):14–21. <https://doi.org/10.30895/2312-7821-2023-11-1-336>

Введение

6 декабря 2022 г., по истечении 180 календарных дней с даты официального опубликования, вступило в силу Решение Совета Евразийской экономической комиссии от 19.05.2022 № 81 «О внесении изменений в Правила надлежащей практики фармаконадзора Евразийского экономического союза»¹ (далее – Решение). На веб-сайтах уполномоченных органов сразу после принятия этого Решения было размещено краткое сообщение о том, что «в новых Правилах детализированы процессы фармаконадзора, за которые отвечает производитель лекарственных препаратов; расширены возможности

взаимодействия производителя и уполномоченных органов; увеличены возможности использования методов активного мониторинга безопасности, а также применения маркировки специальными предупредительными знаками небезопасных лекарственных препаратов»².

Цикл подготовки изменений занял более 2 лет, однако на момент принятия Решения они все еще оставались актуальными, обоснованными и компромиссными, так как прошли обсуждения в Рабочей группе представленных всеми заинтересованными сторонами всех государств – членов Евразийского экономического союза (ЕАЭС). За несколько лет, предшествующих

¹ https://docs.eaeunion.org/docs/ru-ru/01433831/err_09062022_81

² <https://eec.eaeunion.org/news/v-eaes-detalizirovany-protsessy-farmakonadzora/>
<https://www.roszdravnadzor.gov.ru/news/29418>

принятию Решения, была проделана огромная работа, учитывающая опыт фармаконадзора государств — членов ЕАЭС [1–3] и наилучшие международные подходы управления рисками фармакотерапии, прошедшие проверку временем в течение 10 последних лет, прежде всего в государствах — членах Европейского союза³.

Информация о планируемых к внесению изменениях периодически публиковалась и докладывалась разработчиками. Особый интерес всегда вызывали доклады Светланы Борисовны Сеткиной и Дмитрия Анатольевича Рождественского как основных разработчиков старой и новой редакций Правил надлежащей практики фармаконадзора ЕАЭС (далее — Правил GVP ЕАЭС) и их терпеливое разъяснение представителям отрасли положений этого документа. Черновые варианты новой редакции текста были в доступе у специалистов отрасли уже за несколько лет до принятия Решения, поэтому изменения были предвиденными.

В отраслевом Телеграм-сообществе «Фармаконадзор СНГ»⁴ первая информация о новом документе была опубликована 23.05.2022, новость о его переводе на английский язык была размещена 08.07.2022, а ссылка на файл со сравнением редакций двух документов была опубликована 08.08.2022. Этот файл включает в себя таблицу с окончательными вариантами и исправлениями в текстах Правил GVP ЕАЭС 2016 и 2022 годов⁵.

Данная статья определяет отсутствующие ранее отправные точки для дальнейшего, в том числе еще более подробного и глубокого анализа уже опубликованного ранее постатейного сравнения внесенных изменений, а также представляет собой первую попытку (на момент подготовки рукописи) провести оценку значимости важнейших (по мнению автора) из этих изменений для фармацевтической отрасли и уполномоченных организаций в государствах — членах ЕАЭС.

Цель работы — обзор и анализ важнейших изменений Правил надлежащей практики фармаконадзора ЕАЭС, вступивших в силу 06.12.2022.

При подготовке статьи были использованы опубликованные на официальном веб-сайте Совета Евразийской экономической комиссии тексты двух редакций Правил GVP ЕАЭС⁶:

- Решение Совета Евразийской экономической комиссии от 03.11.2016 № 87 «Об утверждении Правил надлежащей практики фармаконадзора Евразийского экономического союза» (далее — старая версия);
- Решение Совета Евразийской экономической комиссии от 19.05.2022 № 81 «О внесении изменений в Правила надлежащей практики фармаконадзора Евразийского экономического союза» (далее — новая версия).

Основная часть

Также использовали Правила надлежащей практики фармаконадзора Европейского союза (далее — Правила GVP ЕС), опубликованные на официальном веб-сайте Европейского агентства по лекарственным средствам (European Medicines Agency, EMA)⁷ и упомянутую выше таблицу с двумя версиями Решения.

Новая версия Правил GVP ЕАЭС стала примерно на треть объемней и получила иную структуру нумерации: 13 основных разделов (примерно соответствующих 16 модулям Правил GVP ЕС, описывающих критические процессы фармаконадзора) получили обозначение латинскими цифрами (ранее они были арабскими), пункты в них (в количестве 1031) впервые получили сквозную нумерацию арабскими цифрами, а подразделы ряда пунктов — кириллическое обозначение абзацев. Хочется надеяться, что в будущем (например, в третьей версии) в этот объемный документ снова вернется оглавление, утраченное ранее на одном из этапов подготовки старой версии, что сделает поиск по тексту еще более удобным и быстрым.

Новая система нумерации, а также изменение формулировки названия нового документа (добавление «в редакции Решения...») ведет к необходимости ревизии и переработки практически всех записей и всей документации по фармаконадзору (включая часть национальных нормативных правовых актов), если в них имеются отсылки к старому названию документа или цифровое значение нужного раздела в нем. Это приведет к существенному, но многократному увеличению нагрузки на специалистов отраслевых систем фармаконадзора, уполномоченных, экспертных и контрактных организаций.

³ Good pharmacovigilance practices. <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/post-authorisation/pharmacovigilance/good-pharmacovigilance-practices>

⁴ https://t.me/pv_cis

⁵ Там же.

⁶ http://www.eurasiancommission.org/ru/act/txenreg/deptexreg/LSMI/Pages/drug_products.aspx

⁷ Good pharmacovigilance practices. <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/post-authorisation/pharmacovigilance/good-pharmacovigilance-practices>

При этом существует потенциальный риск, связанный с возможными пропусками при внесении необходимых изменений в локальные нормативные и отраслевые документы при замене устаревших обозначений, что потребует некоторого времени на приведение итоговых версий документов в соответствие с новой нумерацией пунктов Правил GVP ЕАЭС. Возможно, что такие работы потребуют передачи на аутсорсинг и на повторные проверки обновленных документов. По мнению автора, необходим переходный период («взаимный мораторий») для установления полного взаимопонимания отрасли и регуляторов в части новых соответствий. Например, один год, в течение которого несоответствия в этой части могли бы быть отнесены к техническим ошибкам, которые уполномоченная организация могла бы рекомендовать отраслевой организации к исправлению, например, в трехмесячный срок с возможной его пролонгацией на такой же срок при наличии обоснованных особенностей в процедурах принятия решений и их оформлении.

Автор хотел бы обратить внимание на техническую недоработку — название («Проект») у заголовка окна любых интернет-браузеров при открытии новой версии уже вступившего в силу Решения, принятого еще 19.05.2022.

В появившейся преамбуле к тексту (раздел I) сформулированы цели фармаконадзора. Определение первой цели, с точки зрения автора, неудачно, так как оно якобы исключает из себя дорегистрационный фармаконадзор, что очевидным образом не соответствует точке зрения инспекторов. Дорегистрационный фармаконадзор (и его инспектирование) при такой формулировке цели может быть выведен из области применимости новой версии, что создает риск разрыва единства требований для систем фармаконадзора национальных регуляторных органов и международных фармацевтических организаций. Это может стать проблемой для уполномоченных органов и возможностью для маневра для отрасли при практической реализации пунктов 156–158 в новой версии, которые ошибочно указаны на странице 91 как пункты 157–159.

Формулировка второй цели фармаконадзора, с точки зрения автора, еще более неудачна, так как определяет его целеполаганием обеспечение абстрактного «безопасного применения», недостижимого на практике ни для одного

препарата (включая плацебо), и содержит лишь частный способ достижения цели, с точки зрения автора, также неудачно сформулированный. Таким образом, уже в первом пункте новой версии становится виден потенциал для его дальнейших улучшений.

Представляется неудачным название заголовка пункта 2 раздела I («Для целей настоящих Правил...»), начало которого должно бы быть сформулировано на русском языке как «В настоящих Правилах...» хотя бы потому, что цели настоящих Правил нигде в тексте не сформулированы (но есть цели фармаконадзора).

Понятия, представленные в пункте 2 раздела I, включают в себя упорядоченные в алфавитном порядке термины фармаконадзора на русском и английском языках с их определениями — более-менее полным переводом англоязычного Приложения 1 Правил GVP ЕС в редакции 2017 г., где этих понятий значительно больше и их состав немного иной. Понятие «соотношение “польза–риск”» определено через отсылку к другому документу, Правилам регистрации и экспертизы лекарственных средств для медицинского применения⁸. На момент подготовки данной статьи в этот документ было внесено уже 6 объемных изменений, которые также необходимо просматривать на предмет возможного изменения определения в тексте исходного документа. В данном случае тест описания отсылки получился в два раза объемнее, чем само определение в исходном англоязычном документе (где всего 3 строки), а полезная идея сокращения объема документа путем отсылки к другому документу на практике приводит к увеличению затрат времени специалистов отрасли и экспертных организаций, вынужденных непрерывно мониторить актуальность нормативных актов. В дальнейшем, по мере появления новых изменений, масштаб этой проблемы может нарастать и риски несоответствия в единстве понимания понятий также будут умножаться. В связи с этим автор рекомендует постепенно и по мере возможности уходить от практики применения подобных отсылок в будущих версиях документа.

Основные части сравниваемых документов начинаются с раздела «Требования к системе качества» (13 пунктов раздела 2 в старой версии, 44 пункта раздела II в новой версии), которые претерпели существенные изменения, имеющие, с точки зрения автора, позитивный

⁸ Решение Совета Евразийской экономической комиссии от 3 ноября 2016 г. № 78 «О Правилах регистрации и экспертизы лекарственных средств для медицинского применения».

характер. В старой версии именно этот очень важный раздел был наиболее сложным для правильного единого понимания и для правильной реализации и документального подтверждения в системах фармаконадзора. Ранее автор часто встречался с диаметрально противоположными представлениями о сущности требований этого раздела среди уполномоченных лиц по фармаконадзору (УЛФ) и специалистов по фармаконадзору в разных фармацевтических организациях, у экспертов и инспекторов. С точки зрения автора, формулировки в новой версии помогут нивелировать эти разногласия, поскольку данный раздел переписан более подробно и с более корректными формулировками.

Раздел III «Мастер-файл системы фармаконадзора» в новой версии был существенно переработан. Теперь он содержит не только перечни обязательных разделов, но и хорошо детализированные описания того, какая информация должна быть в этих разделах и в приложениях к мастер-файлу. При этом часть второстепенной информации была исключена. Это изменение представляется автору целесообразным, хотя на практике объемы качественных мастер-файлов обычно значительно меньше, чем описания требований к ним в новой версии Правил GVP ЕАЭС. Тем не менее новое описание может упростить УЛФ (особенно начинающим) достижение четкого понимания нормативных требований в этой части и помочь им обрести больше уверенности в правильности оформления своего мастер-файла. При этом новая версия все так же содержит указание на возможность аутсорсинга в части этого критического процесса.

Ключевое изменение этого раздела представлено исключением из трех его пунктов требования к обязательному проживанию и работе УЛФ на территории государства – члена ЕАЭС. Это долгожданное изменение прекращает вынужденную практику обособления системы фармаконадзора ЕАЭС из общей системы фармаконадзора международных фармацевтических организаций, являющихся держателями регистрационных удостоверений (ДРУ) на лекарственные препараты в государствах, не входящих в ЕАЭС, которые вынуждены в настоящий момент выстраивать несколько систем фармаконадзора на одни и те же препараты, теряя при этом в качестве системы ради выполнения законодательных требований. Тем самым предотвращаются потенциальные несоответствия обеспечения непрерывности работы с информацией по фармаконадзору, упрощается

дизайн системы фармаконадзора, уменьшаются риски выявления несоответствий этой системы требованиям надлежащей практики фармаконадзора ЕАЭС, высвобождаются ресурсы от дублирующей деятельности.

Раздел IV «Инспектирование системы фармаконадзора» в новой версии содержит не только редакционные правки терминов и текста, но и уточняет права и обязанности уполномоченных органов (включая формирование ими гармонизированной процедуры инспектирования, сроки размещения на своем веб-портале плана инспектирования, ресурсную обеспеченность и др.), акцентирует необходимость проведения дорегистрационных инспекций при определенных обстоятельствах, уточняет временные параметры их проведения, вносит понятие эпидемических и транспортных ограничений (называемых в старой версии «логистическими трудностями»), четко регламентирует необходимый ход работ по реализации плана корректирующих и предупреждающих действий (corrective and preventive actions, CAPA).

Раздел V «Аудит системы фармаконадзора» (5 в старой версии) содержит в основном редакционные правки и по-прежнему не содержит информации о незавершенных аудитах и аудиторских записках (информации от аудиторов о выявленных несоответствиях, кроме аудиторского отчета), которые могут быть запрошены регуляторными органами и инспекторами, а также о системах внутреннего аудита (при этом аудиторы называются внешними).

Наиболее объемный раздел VI «Система управления рисками» (6 в старой версии), с точки зрения автора, относится к стержневому критическому процессу фармаконадзора, вокруг которого, при условии правильного функционирования этой системы, должны быть выстроены надлежащим образом все остальные критические процессы. В практической деятельности специалиста по фармаконадзору именно план управления рисками (ПУР) может стать тем «камнем преткновения», который позволяет выявить несоответствия не просто формальным требованиям (что чаще всего и происходит), но и несоответствия самой сути фармаконадзора (что гораздо сложнее выявить при документарной проверке).

В новой версии этого раздела существенно дополнены и детализированы описания рисков и мер по их контролю и ограничению, включены примеры различных рисков, обзор формата и подробное описание содержания

ПУР, детализированы требования к высокотехнологичным, воспроизведенным, гибридным, биологическим и другим лекарственным препаратам, приведены указания по соответствию разделов ПУР модулям регистрационного досье (в удобной табличной форме) и взаимосвязи с периодическим обновляемым отчетом по безопасности (ПООБ), а также требования к приложениям ПУР и др. Добавлены пункты по общей характеристике лекарственного препарата (ОХЛП) и инструкции по медицинскому применению (ИМП).

Все пункты раздела «Система управления рисками» подверглись изменениям (дополнению, коррекции или добавлению), которые повлекли за собой значительное увеличение объема всего документа, но эти изменения могут быть оценены как положительные для отрасли, так как они корректно и в полном объеме детализируют требования к критическому процессу управления рисками.

Раздел VII «Организация работы с информацией о нежелательных реакциях» существенно отличается от раздела 7 в старой версии документа. Новая версия дополнена пунктом о минимальной отсутствующей информации и переписана практически полностью. Она учитывает новые требования к срочному репортированию, новые форматы представления данных и их кодирование с использованием классификатора MedDRA. При этом раздел все так же не содержит информации о количественных показателях для репортирования, которые могли бы характеризовать его надлежащую реализацию (для разных условий).

Раздел 8 «Периодический обновляемый отчет по безопасности» старой версии документа последние годы являлся источником тревог у представителей отрасли. Возможна ненулевая вероятность того, что внесенные в раздел VIII новой версии объемные и существенные изменения и дополнения могут снова обострить и расширить эту старую проблему, даже несмотря на возможность исключения требования по представлению периодической отчетности для воспроизведенных, растительных и гомеопатических лекарственных препаратов, однако, с точки зрения автора, это слишком сложно точно спрогнозировать заранее.

Раздел IX «Управление сигналом» (9 в старой версии) описывает требования к самому перспективному в части разработки, обучения и применения компьютеризованных систем критическому процессу фармаконадзора. В новую

версию раздела внесены изменения не только редакционного характера, он дополнен требованиями к процессу управления сигналом для биологических лекарственных препаратов, требованиями к управлению сигналом в части обеспечения прослеживаемости и при экстренных проблемах по безопасности. Раздел также дополнен пунктом о мониторинге единой информационной базы данных фармаконадзора ЕАЭС, пунктом о порядке уведомления ДРУ уполномоченных органов о сигналах, выявленных на основании мониторинга базы данных нежелательных реакций, пунктом об изменении условий регистрационного удостоверения, пунктом о включении сигнала в ПООБ и пунктом о специальном уведомлении о сигнале.

Раздел X «Пострегистрационные исследования безопасности» (10 в старой версии) получил редакционные изменения в части требований к неинтервенционным пострегистрационным исследованиям и др. Акцентировано требование к ДРУ по обеспечению проведения аудита и инспекции исследования, уточнены роль и обязанности ДРУ.

Раздел XI «Информирование о безопасности» (11 в старой версии) получил редакционные и уточняющие изменения, которые были дополнены тремя новыми пунктами о выборе языка и выполнении перевода при подготовке непосредственного обращения к специалистам системы здравоохранения.

Раздел XII «Меры минимизации риска» (12 в старой версии) был в значительной степени переработан по всем пунктам (особенно в части ответственности уполномоченных органов) и дополнен информацией о контролируемой системе дистрибуции лекарственных препаратов. Эта система отслеживаемости всех этапов транспортирования лекарственного препарата до места назначения и (или) его отпуска аптеками (система маркировки) может использоваться уполномоченными органами при подготовке административных решений.

Заключительный раздел XIII «Дополнительный мониторинг в рамках надлежащей практики фармаконадзора» (13 в старой версии) в значительной степени доработан, особенно в начальных пунктах. Уточняющие редакционные изменения детализируют принципы использования символа черного треугольника и обязанности ДРУ.

Представленные выше отправные точки для дальнейшего анализа изменений, внесенных в 2022 г. во все разделы Правил GVP ЕАЭС,

могут быть дополнены в ходе дальнейших обсуждений этой статьи в профессиональной среде. В этих обсуждениях необходимо учитывать изменения, в том числе связанные с пандемией COVID-19, в сложившейся регуляции и практике экстренной разработки, условной регистрации лекарственных средств для медицинского применения, их логистике и контроле эффективности и безопасности. Это стало серьезным испытанием, с которым, по мнению автора, успешно справились уполномоченные организации, разработчики лекарственных средств и фармацевтическая отрасль в целом. Очень быстро сложились новые подходы к темпам выполнения работ и содержанию этих работ на большинстве этапов обращения лекарственных препаратов. Такие подходы были вынужденными и срочными, но большинство участников обращения лекарственных препаратов смогли принять правила деятельности в новых условиях: работу в удаленном доступе, ускорение принятия решений и др.

По мнению автора, важнейшим целеполагающим мотивом актуализации Правил GVP ЕАЭС была и остается направленность на обеспечение гармонизации нормативных требований с целью успешного экспорта лекарственных препаратов из государств – членов ЕАЭС в другие страны (и наоборот), прежде всего в государства – члены ЕС и другие регионы с развитой регуляторной практикой в сфере фармаконадзора и других надлежащих практик.

В связи с этим возникает вопрос о целесообразности сохранения увеличивающейся регуляторной и исполнительской нагрузки на ресурсы уполномоченных организаций, разработчиков лекарственных средств и фармацевтической отрасли. По мнению автора, необходима срочная

разработка дифференциации применимости положений Правил GVP ЕАЭС (и других надлежащих практик) к различным фармацевтическим организациям. Возможность применения такой дифференциации и ее баланс для отдельных конкретных случаев – от общей отсрочки (и ее сроков или условий прекращения) до отсутствия различий в требованиях – становится новой и актуальной проблемой для фармацевтической отрасли и регуляторной практики в государствах – членах ЕАЭС.

При этом автор рекомендует всем принимать в учет то обстоятельство, что сложившиеся в разных государствах – членах ЕАЭС представления и долгосрочные планы могут быть существенно изменены или даже нарушены в очень короткие сроки, как это показали события 2022 г. Поэтому автору представляется необходимым срочное дальнейшее обсуждение этой проблемы и всесторонне взвешенное и обоснованное ее решение.

Выводы

1. Определены отправные точки для дальнейшего анализа изменений, внесенных в Правила GVP ЕАЭС.

2. Представлена оценка значимости наиболее важных изменений Правил GVP ЕАЭС для фармацевтической отрасли и уполномоченных организаций в государствах – членах ЕАЭС.

3. Даны рекомендации по «взаимному мониторингу» для уполномоченных организаций и отрасли в связи с вступлением в силу в 2022 г. изменений Правил надлежащей практики фармаконадзора ЕАЭС.

4. Даны рекомендации по дальнейшему развитию Правил надлежащей практики фармаконадзора ЕАЭС.

Литература / References

1. Асецкая ИЛ, Зырянов СК, Колбин АС, Белоусов ДЮ. Система фармаконадзора в Евразийском экономическом союзе. *Качественная клиническая практика*. 2018;(4):53–72.
Asetskaia IL, Zyryanov SK, Kolbin AS, Belousov DYU. Pharmacovigilance system in Eurasian Economic Union. *Good Clinical Practice*. 2018;(4):53–72 (In Russ.).
<https://doi.org/10.24411/2588-0519-2018-10059>
2. Горелов КВ. Проблемы развития системы фармаконадзора в Российской Федерации. *Медицинская этика*. 2020;(1):15–9.
Gorelov KV. Development problems of the pharmacovigilance system in the Russian Federation. *Medical Ethics*. 2020;(1):15–9 (In Russ.).
3. Корянова КН, Матвеев АВ, Егорова ЕА, Бекирова ЭЮ. Особенности международных и региональных систем фармаконадзора. *Регионология*. 2020;28(3):571–97.
Koryanova KN, Matveev AV, Egorova EA, Bekirova EYu. Features of international and regional pharmacovigilance systems. *Regionology*. 2020;28(3):571–97 (In Russ.).
<https://doi.org/10.15507/2413-1407.112.028.202003.571-597>

Вклад авторов. Автор подтверждает соответствие своего авторства критериям ICMJE.

Благодарности. Работа выполнена без спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Б.К. Романов является заместителем главного редактора журнала «Безопасность и риск фармакотерапии».

Authors' contributions. The author confirms that he meets the International Committee of Medical Journal Editors (ICMJE) criteria for authorship.

Acknowledgements. The study was performed without external funding.

Conflict of interest. Boris K. Romanov is the Deputy Editor-in-Chief of *Safety and Risk of Pharmacotherapy*.

ОБ АВТОРАХ / AUTHORS

Романов Борис Константинович, д-р мед. наук, доцент.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5429-9528>

bkr@ya.ru

Статья поступила 16.09.2022

После доработки 01.11.2022

Принята к печати 13.12.2022

Online first 31.01.2023

Boris K. Romanov, Dr. Sci. (Med.), Associate Professor.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5429-9528>

bkr@ya.ru

Received 16 September 2022

Revised 1 November 2022

Accepted 13 December 2022

Online first 31 January 2023

УДК 615.065

<https://doi.org/10.30895/2312-7821-2023-11-1-22-29>

Научно-методическая статья | Scientific methodology article



Мастер-файл системы фармаконадзора: обзор изменений в Правилах надлежащей практики фармаконадзора ЕАЭС

Н.Ю. Вельц[✉], Е.О. Журавлева, Г.В. Кутехова, Н.В. Терешкина

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

✉ Контактное лицо: Вельц Наталья Юрьевна velts@expmed.ru

РЕЗЮМЕ

Необходимость внесения изменений в Правила надлежащей практики фармаконадзора Евразийского экономического союза (Правила GVP ЕАЭС), принятые в 2016 г., связана с развитием международных регуляторных практик и актуализацией накопленного опыта в сфере фармаконадзора.

Цель работы: обзор изменений Правил GVP ЕАЭС, вступивших в силу 06.12.2022, в части структуры и представления мастер-файла системы фармаконадзора (МФСФ), с экспертной позиции.

Проведен сравнительный анализ требований к МФСФ, закрепленных в Правилах GVP ЕАЭС в новой редакции, принятой Решением Совета Евразийской экономической комиссии от 19.05.2022 № 81 «О внесении изменений в Правила надлежащей практики фармаконадзора Евразийского экономического союза», с предыдущей версией этого документа.

Структура и содержание Раздела III «Мастер-файл системы фармаконадзора» в новой версии Правил GVP ЕАЭС были существенно переработаны; это потребует от держателей регистрационных удостоверений пересмотра МФСФ, описывающих данные о системе фармаконадзора. Наиболее значимыми стали редакционные правки в пунктах, касающихся формата МФСФ, системы качества в фармаконадзоре и представления информации в Приложениях. Усилен контроль записей и документации, имеющей отношение к системе фармаконадзора. Ведение документа допустимо в электронной форме, маркировка этого документа и текста с функцией поиска делает более удобной работу с МФСФ представителям держателей регистрационных удостоверений и экспертам регуляторных органов. Изменения, вносимые в МФСФ в соответствии с требованиями новой редакции Правил GVP ЕАЭС, будут способствовать совершенствованию работы системы фармаконадзора и повышению ее эффективности.

Ключевые слова: надлежащая практика фармаконадзора Евразийского экономического союза; фармаконадзор; система фармаконадзора; мастер-файл системы фармаконадзора; регистрация лекарственных средств; экспертиза лекарственных средств

Для цитирования: Вельц Н.Ю., Журавлева Е.О., Кутехова Г.В., Терешкина Н.В. Мастер-файл системы фармаконадзора: обзор изменений в Правилах надлежащей практики фармаконадзора ЕАЭС. *Безопасность и риск фармакотерапии*. 2023;11(1):22–29. <https://doi.org/10.30895/2312-7821-2023-11-1-22-29>

Pharmacovigilance System Master File: An Overview of Changes in the EAEU Good Pharmacovigilance Practice

N.Yu. Velts[✉], E.O. Zhuravleva, G.V. Kutekhova, N.V. Tereshkina

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

✉ Corresponding author: **Nataliya Yu. Velts** velts@expmed.ru

ABSTRACT

The development of international regulatory practices and the accumulation of new experience in pharmacovigilance prompted the need to amend the Rules of Good Pharmacovigilance Practice of the Eurasian Economic Union (EAEU GVP Guideline), first adopted in 2016.

The aim of the study was to review, from a regulatory expert's perspective, the changes to the structure and presentation of the pharmacovigilance system master file (PSMF) introduced with the amendment of the EAEU GVP Guideline effective since December 6, 2022.

The authors compared the requirements for the PSMF outlined in the new edition of the EAEU GVP Guideline adopted by Decision No.81 of the Council of the Eurasian Economic Commission of 19.06.2022 "On Amendments to the Rules of Good Pharmacovigilance Practice of the Eurasian Economic Union" with the requirements described in the previous version of this document.

The structure and content of Module III, Pharmacovigilance System Master File, have been significantly amended in the new version of the EAEU GVP Guideline; this will require marketing authorisation holders (MAHs) to revise the PSMFs describing pharmacovigilance system data. The most significant editorial changes have been made to the paragraphs concerning the PSMF format, the pharmacovigilance quality system, and the presentation of information in the Annexes. The amendment has strengthened the control of records and documentation related to the pharmacovigilance system. Electronic PSMFs are acceptable; electronic book-marking and searchable text make working with the PSMF more convenient for representatives of MAHs and experts of regulatory authorities. Aligning the PSMF with the requirements of the new edition of the EAEU GVP Guideline will contribute to improving the pharmacovigilance system operation and performance.

Key words: Good Pharmacovigilance Practice of the Eurasian Economic Union; GVP; pharmacovigilance; pharmacovigilance system; pharmacovigilance system master file; marketing authorisation of medicines; regulatory assessment of medicines

For citation: Velts N.Yu., Zhuravleva E.O., Kutekhova G.V., Tereshkina N.V. Pharmacovigilance system master file: an overview of changes in the EAEU Good Pharmacovigilance Practice. *Safety and Risk of Pharmacotherapy*. 2023;11(1):22–29. <https://doi.org/10.30895/2312-7821-2023-11-1-22-29>

Введение

Правила надлежащей практики фармаконадзора ЕАЭС (Good pharmacovigilance practices; далее – Правила GVP ЕАЭС) впервые были утверждены Советом Евразийской экономической комиссии (ЕЭК) 03.11.2016¹. В связи с продолжающимся развитием международных регуляторных практик в области фармаконадзора (ФН)² [1–4]

и целесообразностью реализации накопленного опыта [5–8] возникла необходимость пересмотра Правил GVP ЕАЭС. Это привело к принятию Решения Совета Евразийской экономической комиссии от 19.05.2022 № 81 «О внесении изменений в Правила надлежащей практики фармаконадзора Евразийского экономического союза», вступившего в силу с 06.12.2022³.

¹ Решение Совета Евразийской экономической комиссии от 03.11.2016 № 87 «Об утверждении Правил надлежащей практики фармаконадзора Евразийского экономического союза».

² Good Pharmacovigilance Practices. <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/post-authorisation/pharmacovigilance/good-pharmacovigilance-practices>

³ Решение Совета Евразийской экономической комиссии от 19.05.2022 № 81 «О внесении изменений в Правила надлежащей практики фармаконадзора Евразийского экономического союза».

Данные о системе ФН держателя регистрационного удостоверения (ДРУ) описываются в мастер-файле системы фармаконадзора (МФСФ), структура и содержание которого в новой редакции Правил GVP EAЭС также подверглись некоторым изменениям. Это потребует от ДРУ пересмотра МФСФ: при подаче на регистрацию лекарственного препарата (ЛП) после 06.12.2022 ДРУ обязан подавать в составе регистрационного досье МФСФ, составленный в соответствии с Правилами GVP EAЭС в редакции Решения Совета ЕЭК от 19.05.2022 № 81.

Цель работы — обзор изменений Правил GVP EAЭС, вступивших в силу 06.12.2022, в части структуры и представления мастер-файла системы фармаконадзора (МФСФ), с экспертной позиции.

Основная часть

Проведен сравнительный анализ требований к МФСФ, закрепленных в новой редакции Правил GVP EAЭС, с предыдущей редакцией этого документа. Структура и содержание МФСФ представлены в части III новой редакции Правил GVP EAЭС.

В разделе 1, описывающем законодательное обоснование необходимости составления и использования МФСФ, критических изменений не произошло.

В разделе 2 «Регистрация и поддержание в актуальном состоянии мастер-файла системы фармаконадзора» внесено изменение в название раздела, благодаря чему подчеркивается, что информация, содержащаяся в МФСФ, должна быть актуальной и отражать систему фармаконадзора ДРУ, действующую в настоящее время. В данный раздел введено описание краткой характеристики системы фармаконадзора ДРУ. Ранее информация о необходимости предоставления и содержании краткой характеристики системы ФН была приведена только в Решении Совета ЕЭК от 03.11.2016 № 78 «О Правилах регистрации и экспертизы лекарственных средств для медицинского применения».

В подразделе «Требования к местонахождению мастер-файла системы фармаконадзора» определен срок (30 календарных дней), в течение которого ДРУ обязан информировать уполномоченные органы государств-членов о любых изменениях места хранения МФСФ.

В подразделе «Передача обязанностей по ведению мастер-файла системы фармаконадзора» к типам изменений, о которых должно быть незамедлительно проинформировано

уполномоченное лицо по фармаконадзору (УЛФ), указанных в первой редакции Правил GVP EAЭС, добавлены такие пункты, как передача третьей стороне выполнения значимой функции по ФН и сведений о любых изменениях в отношении ЛП, включенных в систему ФН, которые могут потребовать увеличения выполняемого объема работ по ФН. Передача обязанностей по ведению МФСФ должна быть подтверждена соответствующими документами в письменной форме и согласована с УЛФ.

Вариант, когда у ДРУ может быть несколько систем ФН и, соответственно, несколько МФСФ, и, наоборот, когда системой ФН пользуется более чем один ДРУ, сохраняет свою актуальность и в новой редакции Правил GVP EAЭС. При этом каждый ДРУ несет ответственность за наличие МФСФ, в котором описана система ФН за ЛП, находящимися в ведении данного владельца регистрационного удостоверения. В этом случае может быть представлен один МФСФ, включающий информацию о каждом ДРУ, ЛП которого охвачены данной системой ФН.

В разделе 3 «Описание системы фармаконадзора» уточняется, что УЛФ, которому были переданы функции по ФН, может не являться непосредственным работником ДРУ.

Раздел 4 «Обязательная информация в мастер-файле системы фармаконадзора» содержит уточненные данные относительно представления информации в МФСФ. С целью обеспечения возможности ориентирования в документе, МФСФ теперь в обязательном порядке должен иметь оглавление (ранее это имело характер рекомендации). В обязательных подразделах документа о системе ФН должна быть размещена информация, определяющая основные положения системы ФН ДРУ. Представление сведений, отражающих подробное описание системы ФН, допускается включать в приложения к МФСФ, поскольку эти данные наиболее часто подвержены изменениям.

Подраздел МФСФ, содержащий требования к УЛФ, существенно не изменился, за исключением нескольких моментов. В новой редакции Правил GVP EAЭС указано, что необходимо описать область ответственности контактного лица по ФН (при его наличии). Также определен срок (30 календарных дней), в который ДРУ обязан сообщить в регуляторные органы государств-членов об изменении сведений о лице, ответственном за ведение системы ФН ДРУ и/или его контактных данных. Регуляторные органы вправе требовать назначения контактного лица по ФН

в дополнение к УЛФ. При этом отсутствует требование об обязательном подчинении контактного лица непосредственно УЛФ, подотчетность скорее будет относиться к выполняемым задачам и обязанностям по ФН, возложенным на контактное лицо. При описании организационной структуры системы ФН ДРУ необходимо указать занимаемую УЛФ должность в организации.

Подраздел о делегируемой деятельности по ФН не содержит существенных изменений.

В подразделе, описывающем источники получения данных по безопасности, изменены характер представления основных этапов сбора и передачи информации о нежелательных реакциях и других проблемах по безопасности, временные рамки передачи информации, а также участвующие стороны. В новой версии Правил GVP ЕАЭС указано, что для описания процесса, касающегося передачи индивидуальных сообщений о нежелательных реакциях, допустимо использовать схемы. Описание процесса должно содержать сведения обо всех участвующих в процедуре подразделениях и/или третьих сторонах. Источниками информации о безопасности должны быть списки текущих исследований, регистров, программ поддержки или наблюдений, спонсируемых ДРУ. Эти списки ДРУ предоставляют по запросу при проведении инспектирования системы ФН, они также могут стать предметом изучения во время проведения внутреннего либо внешнего аудита системы ФН, используемой у данного УЛФ.

Подраздела, который описывает компьютеризированные системы и базы данных в МФСФ, изменения практически не коснулись. В нем по-прежнему должно быть отражено расположение, технические возможности и ответственность за обслуживание компьютеризированных систем и баз данных, используемых для получения, верификации, представления информации о безопасности ЛП. Единственное отличие, на которое следует обратить внимание, это описание систем на бумажных носителях. В случае использования таких систем необходимо описать управление данными, механизмы, которые используются для обеспечения целостности и доступа к данным, а также включения информации о нежелательных реакциях в процедуру выявления сигнала.

Существенным изменениям подвергся подраздел МФСФ, в котором содержатся данные о процессах. Помимо описания стандартного минимального набора процессов, процедур обработки и регистрации данных при выполнении

деятельности по ФН, содержание и количество которых не изменилось по сравнению с предыдущей версией, в данный раздел теперь необходимо включать перечень стандартных операционных процедур (допускается представлять в приложениях к МФСФ). Данный перечень должен содержать номер, название, дату вступления в силу и тип документа. Документы, которые могут относиться к специфическим локальным процедурам, можно не включать в общий перечень документов о процедурах. Тем не менее этот список с указанием государств, на территориях которых данные процедуры используются, должен предоставляться по запросу регуляторных органов.

В подразделе о применении системы ФН наряду с незначительными исправлениями (в названии подраздела слово «применение» заменено на «функционирование») есть более существенные изменения. Так, в новой редакции Правил GVP ЕАЭС указано на необходимость проведения не только анализа своевременности внесения изменений, касающихся безопасности, с учетом устанавливаемых уполномоченными органами сроков, но и анализа методов, используемых для их оценки. Это относится и к методу контроля внесения необходимых изменений, которые были выявлены, но еще не представлены в уполномоченный орган. Также уточняется, что в отдельных случаях необходимо проводить анализ выполнения обязательств не только согласно разработанному плану управления рисками и другим предписаниям, имеющим отношение к ФН, но и согласно требованиям, установленным при регистрации.

Правила GVP ЕАЭС претерпели изменения также в подразделе о системе качества, описанной в МФСФ. Подраздел теперь начинается с описания процесса контроля документации и записей, а список документально оформленных процедур перемещен в раздел МФСФ о процессах. Должно быть представлено описание инструментов архивирования электронных и/или бумажных версий МФСФ и обзор процедур, применяемых к другим записям и документам системы качества и системы ФН. Описание документации о процедурах должно содержать общее описание типов документов, применяемых в системе ФН, и элементов их контроля, а также указание возможности их применения на глобальном, региональном или местном уровнях функционирования системы ФН в организации. К таким документам можно отнести стандарты, рабочие процедуры, рабочие инструкции и др.,

а также информацию о системе документирования, применяемой к процедурным документам, которые контролируются третьими сторонами.

При представлении информации об обучении персонала необходимо указать количество не только работников, но и полных штатных единиц, участвующих в осуществлении деятельности по ФН. Кроме того, при описании фактического места расположения основного персонала необходимо указать местонахождение контактных лиц (при их наличии), представляющих данные по безопасности, а также область деятельности по ФН и мест ее осуществления для обоснования системы организации обучения.

Перечень аудитов должен предоставляться в приложениях к МФСФ. До тех пор, пока не будут представлены подтверждения значительного улучшения системы ФН и описаны результаты осуществления корректирующих действий в отношении выявленных существенных или критических несоответствий, информацию и комментарии о корректирующих и предупредительных мерах включают в МФСФ. Добавление, изменение или удаление комментариев должно быть зафиксировано в журнале регистрации комментариев по корректирующим и предупредительным мероприятиям. Также в МФСФ должны включаться данные о выявленных отклонениях выполняемых процедур по ФН. Информацию о работе с отклонениями можно предоставлять в форме перечня с указанием номеров отчетов, отклонений и дат.

Существенные изменения коснулись подраздела «Приложения к МФСФ», в котором размещаются документы, необходимые для более полной оценки системы ФН ДРУ. В соответствии с требованиями к разделу 7 «Формат мастер-файла системы фармаконадзора» Приложения МФСФ индексируются буквенными обозначениями (табл. 1). При отсутствии какого-либо из указанных приложений не нужно вставлять страницы с пустым содержанием, но для остальных приложений буквенные обозначения остаются неизменными.

В случае предоставления части информации в тексте МФСФ количество приложений или объем информации в них может меняться. Минимальное количество обязательных приложений в МФСФ:

- 1) перечень ЛП, которые зарегистрированы ДРУ в государствах-членах и в третьих странах;
- 2) перечень стандартов и процедур системы качества системы ФН;

3) перечень договоренностей, касающихся делегирования деятельности по ФН, включая соответствующие ЛП и территории;

4) перечень задач, делегированных УЛФ (в случае если данная система ФН управляется другой стороной, которая не является ДРУ, указывают информацию о данном поставщике услуг по ФН);

5) перечень завершенных за 5-летний период аудитов и запланированных аудитов;

6) перечень показателей оценки деятельности по ФН (если применимо);

7) перечень находящихся в ведении ДРУ других МФСФ (если применимо);

8) журнал регистрации изменений, внесенных в МФСФ за последние 5 лет.

Помимо количества приложений и объема информации в них изменения затронули и суть представляемых данных. Например, в новых Правилах GVP ЕАЭС указано, что перечень завершенных аудитов подается теперь только за пятилетний срок. Если система ФН ДРУ существует менее 5 лет, необходимо указать данные за фактический период.

Существенные изменения претерпел порядок составления перечня ЛП, на которые распространяется МФСФ, зарегистрированных ДРУ в государствах-членах и в третьих странах. Как и в предыдущей версии Правил GVP ЕАЭС, должна быть предоставлена следующая информация о ЛП: номер регистрационного удостоверения, торговое наименование ЛП, международное непатентованное наименование действующего вещества, наименование государства, в котором действует регистрационное удостоверение, и номер последнего. Вместе с тем в настоящее время будет необходимо указывать тип процедуры регистрации (например, регистрация препарата в соответствии с законодательством государства-члена путем процедуры взаимного признания или децентрализованной процедуры), референтное государство-член, наличие ЛП на рынках государств-членов, третьи государства, на территориях которых ЛП зарегистрирован.

Перечень ЛП должен быть структурирован по действующим веществам и, при необходимости, содержать указание на наличие специфических требований к контролю безопасности ЛП, установленных, например, в качестве условия регистрации ЛП. К таким требованиям можно отнести введение мер минимизации рисков, описанных в плане управления рисками, изменение периодичности представления

Таблица 1. Перечень приложений, который должен входить в подраздел «Приложение к мастер-файлу системы фармаконадзора»

Table 1. List of documents to be included in the Annex to the pharmacovigilance system master file

Индексация приложений <i>Alphabetical notation of annexes</i>	Содержание приложения <i>Annex content</i>
Приложение А <i>Annex A</i>	Сведения об уполномоченном лице по фармаконадзору (УЛФ) с перечнем задач, делегированных УЛФ или соответствующим процедурным документом, данными биографии УЛФ с подтверждающими эти данные документами, дополнительными контактными данными (если необходимо) <i>Information about the qualified person responsible for pharmacovigilance (QPPV), with a list of tasks that have been delegated by the QPPV or the applicable procedural document, the QPPV's curriculum vitae with associated supporting documents, and the QPPV's additional contact details (if necessary)</i>
Приложение Б <i>Annex B</i>	Организационная структура держателя регистрационного удостоверения с предоставлением перечней договоров и соглашений <i>Organisational structure of the marketing authorisation holder, with the provision of lists of contracts and agreements</i>
Приложение В <i>Annex C</i>	Источники данных безопасности с предоставлением перечней с описанием источников данных безопасности (например, филиалы держателя регистрационного удостоверения и контактные данные третьих сторон) <i>Sources of safety data, with lists associated with the description of safety data sources (for example, marketing authorisation holder's affiliates and third party contacts)</i>
Приложение Г <i>Annex D</i>	Компьютеризированные системы и базы данных <i>Computerised systems and databases</i>
Приложение Д <i>Annex E</i>	Процессы и процедуры с перечнем процедурных документов <i>Processes and procedures, with a list of procedural documents</i>
Приложение Е <i>Annex F</i>	Эффективность системы фармаконадзора с указанием индикаторов эффективности, текущими результатами оценки эффективности по используемым индикаторам <i>Pharmacovigilance system performance, with a list of performance indicators and the current performance assessment results in relation to the indicators used</i>
Приложение Ж <i>Annex G</i>	Система качества с указанием плана аудитов, перечня проведенных и завершенных аудитов <i>Quality system, with the audit schedule and the list of conducted and completed audits</i>
Приложение З <i>Annex H</i>	Лекарственные препараты с обязательным актуальным списком всех лекарственных препаратов, которые включены в данную систему фармаконадзора <i>Medicinal products, with a mandatory up-to-date list of all products covered by the pharmacovigilance system</i>
Приложение И <i>Annex I</i>	Контроль записей и документации с заполнением журнала регистрации изменений, в том числе предоставлением документации по истории изменений содержания приложений <i>Document and record control, with keeping a tracking log and provision of documents on the history of changes made to the content of these annexes</i>

периодического обновляемого отчета по безопасности или включение в список ЛП, подлежащих дополнительному мониторингу.

При использовании единой системы ФН несколькими ДРУ в перечень должны быть включены все ЛП, на которые она распространяется. При этом в новой редакции Правил GVP ЕАЭС уточняется, что перечень может быть как единым, с указанием наименования ДРУ для каждого ЛП, так и представлять собой отдельные перечни с описанием ЛП определенного ДРУ.

Обозначены требования к ведению журнала регистрации изменений. В журнал регистрации изменений МФСФ необходимо вносить информацию за пятилетний период. В этом

приложении должны быть приведены следующие данные: дата изменения, сведения о лице, ответственном за него, и описание самого изменения. Историю вносимых изменений (с указанием даты обновления приложений и актуализацией истории изменений содержания в них) допускается предоставлять по запросу.

В новой редакции Правил GVP ЕАЭС подчеркнута, что даже при отсутствии внесения изменений в течение определенного времени, запросов со стороны уполномоченных органов или ситуации, когда приложения управляются отдельно от МФСФ, необходимо проводить периодический обзор соответствия актуальности информации в МФСФ.

В разделе 6 «Представление мастер-файла системы фармаконадзора» изменения коснулись только условий предоставления доступа уполномоченных органов к МФСФ. Наряду с указанным ранее требованием возможности предоставления МФСФ уполномоченным органам по запросу внесено дополнение, которое обязывает ДРУ обеспечить непосредственный доступ уполномоченных органов к МФСФ по адресу, указанному в МФСФ как адрес его местонахождения, либо по адресу места осуществления деятельности УЛФ.

Изменились требования к оформлению титульного листа МФСФ: теперь на нем обязательно должны быть указаны номер МФСФ (при наличии), наименование ДРУ, УЛФ, ответственное за описанную систему ФН, наименование других ДРУ, применяющих данную систему ФН, перечень МФСФ ДРУ (для ЛП, включенных в другую систему ФН), дата подготовки или последнего обновления МФСФ.

В новой редакции Правил GVP ЕАЭС указывается на необходимость использования электронной маркировки МФСФ с возможностью поиска соответствующего текста (при ведении документа в электронной форме). При этом такие документы, как копии подписанных заявлений или соглашений, должны быть включены в приложения к МФСФ и также описаны в указателе электронного документа.

Таким образом, Правила GVP ЕАЭС претерпели существенные изменения в разделе, посвященном МФСФ.

Заключение

В новой редакции Правил GVP ЕАЭС в разделе, посвященном требованиям к МФСФ, наиболее существенным изменениям подверглись пункты, касающиеся формата МФСФ, описания процессов, системы качества в ФН и представления информации в приложениях. Вариант, допускающий ведение документа в электронной форме, с электронной маркировкой документа и текста с функцией поиска, делает более удобной работу с МФСФ как представителям ДРУ, так и экспертам регуляторных органов. Контроль записей и документации усилен. Благодаря введению журнала регистрации изменений и истории изменений содержания приложений стала более прозрачной прослеживаемость изменений, произошедших в документе.

Для того чтобы документы, входящие в состав регистрационного досье, соответствовали действующим нормативным актам, и ДРУ, и другим участникам системы ФН на территории ЕАЭС следует обратить внимание на произошедшие изменения. Изменения, вносимые в МФСФ в соответствии с требованиями Правил GVP ЕАЭС в новой редакции, способствуют совершенствованию работы системы ФН и повышению ее эффективности.

Литература / References

1. Peters T, Soanes N, Abbas M, Ahmad J, Delumeau JC, Herrero-Martinez E, et al. Effective pharmacovigilance system development: EFPIA-IPVG consensus recommendations. *Drug Saf.* 2021;44(1):17–28. <https://doi.org/10.1007/s40264-020-01008-0>
2. Lavery C, Emmott J, Jeck-Thole S, Rouben P, Usher D, van der Spuij W, Woodward L. An industry survey on managing the pharmacovigilance system master file in a global environment: the need for a pragmatic approach. *Pharmaceut Med.* 2022;36(4):233–45. <https://doi.org/10.1007/s40290-022-00422-2>
3. Rocca E, Copeland S, Ralph Edwards I. Pharmacovigilance as scientific discovery: an argument for trans-disciplinarity. *Drug Saf.* 2019;42(10):1115–24. <https://doi.org/10.1007/s40264-019-00826-1>
4. Santoro A, Genov G, Spooner A, Raine J, Arlett P. Promoting and protecting public health: how the European Union pharmacovigilance system works. *Drug Saf.* 2017;40(10):855–69. <https://doi.org/10.1007/s40264-017-0572-8>
5. Гильдеева ГН, Белостоцкий АВ. Актуальные изменения в системе фармаконадзора в России и ЕАЭС. *ФАРМАКОЭКОНОМИКА. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология.* 2019;12(2):86–90. Gildeeva GN, Belostotsky AV. Recent changes in the pharmacovigilance system in the Russian Federation and the EAEU. *PHARMACOECONOMICS. Modern Pharmacoeconomics and Pharmacoepidemiology.* 2019;12(2):86–90 (In Russ.). <https://doi.org/10.17749/2070-4909.2019.12.2.86-90>
6. Глаголев СВ, Горелов КВ, Чижова ДА. Российский фармаконадзор в условиях нового регулирования – итоги двух лет и перспективы. *Ремедиум.* 2019;(3):8–14. Glagolev SV, Gorelov KV, Chizhova DA. Russian pharmacovigilance in a newly regulated environment: two-year results and prospects. *Remedium.* 2019;(3):8–14 (In Russ.). <https://doi.org/10.21518/1561-5936-2019-3-8-14>
7. Таубэ АА, Евко ИЮ, Синотова СВ, Крашенинников АЕ, Журавлева МВ, Романов БК, Аляутдин РН. Российский фармаконадзор: пути повышения эффективности. *Вестник Российской Военно-медицинской академии.* 2022;24(1):81–90. Taube AA, Evko IYu, Sinotova SV, Krashennnikov AE,

Zhuravleva MV, Romanov BK, Alyautdin RN. Russian pharmacovigilance: ways to improve efficiency. *Bulletin of the Russian Military Medical Academy*. 2019;(3):8–14 (In Russ.).

<https://doi.org/10.17816/brmma89665>

8. Таубэ АА, Левашова АЮ. Приведение регистрационного досье на лекарственный препарат в соответствие с требованиями Евразийского эконо-

мического союза. *Вопросы обеспечения качества лекарственных средств*. 2020;2(28):40–7.

Taube AA, Levashova AYU. Bringing the registration dossier for a medicinal product in line with the requirements of the Eurasian Economic Union. *Journal of Pharmaceuticals Quality Assurance Issues*. 2020;2(28):40–7 (In Russ.).

<https://doi.org/10.34907/JPOAI.2020.22.25.006>

Вклад авторов. Все авторы подтверждают соответствие своего авторства критериям ICMJE. Наибольший вклад распределен следующим образом: *Н.Ю. Вельц* – идея, планирование, написание и редактирование текста рукописи, утверждение окончательной версии рукописи для публикации; *Е.О. Журавлева* и *Г.В. Кутехова* – написание отдельных разделов, редактирование текста рукописи, формулировка выводов; *Н.В. Терешкина* – обобщение результатов, формулировка выводов.

Благодарности. Работа выполнена в рамках государственного задания ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России № 056-00052-23-00 на проведение прикладных научных исследований (номер государственного учета НИР 121021800098-4).

Конфликт интересов. Н.Ю. Вельц является ответственным секретарем редколлегии журнала «Безопасность и риск фармакотерапии». Остальные авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Authors' contributions. All the authors confirm that they meet the ICMJE criteria for authorship. The most significant contributions were as follows. *Nataliya Yu. Velts* conceived the idea, planned the study, drafted and edited the manuscript, and approved the final version for publication. *Evgeniya O. Zhuravleva* and *Galina V. Kutekhova* wrote individual sections of the manuscript, edited the manuscript, and formulated the conclusions. *Nataliya V. Tereshkina* summarised the results and formulated the conclusions.

Acknowledgements. The study reported in this publication was carried out as part of publicly funded research project No. 056-00052-23-00 and was supported by the Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products (R&D public accounting No. 121021800098-4).

Conflict of interest. Nataliya Yu. Velts is a member of the Editorial Board of *Safety and Risk of Pharmacotherapy*. The other authors declare no conflict of interest requiring disclosure in this article.

ОБ АВТОРАХ / AUTHORS

Вельц Наталья Юрьевна, канд. биол. наук, доцент.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9514-6322>
velts@expmed.ru

Журавлева Евгения Олеговна.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5165-3808>
gyravleva@expmed.ru

Кутехова Галина Викторовна.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0522-0307>
kutekhova@expmed.ru

Терешкина Наталия Васильевна, канд. мед. наук.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6932-4965>
tereshkina@expmed.ru

Nataliya Yu. Velts, Cand. Sci. (Biol.), Associate Professor.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9514-6322>
velts@expmed.ru

Evgeniya O. Zhuravleva.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5165-3808>
gyravleva@expmed.ru

Galina V. Kutekhova.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0522-0307>
kutekhova@expmed.ru

Nataliya V. Tereshkina, Cand. Sci. (Med.).
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6932-4965>
tereshkina@expmed.ru

Статья поступила 19.12.2022
После доработки 23.01.2023
Принята к печати 10.03.2023

Received 19 December 2022
Revised 23 January 2023
Accepted 10 March 2023

УДК 615.065

<https://doi.org/10.30895/2312-7821-2023-11-1-30-37>

Научно-методическая статья | Scientific methodology article



План управления рисками: экспертный анализ изменений требований Правил надлежащей практики фармаконадзора ЕАЭС к содержанию и порядку представления документа

Т.М. Букатина[✉], Е.В. Шубникова

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

✉ Контактное лицо: Букатина Татьяна Михайловна bukatina@expmed.ru

РЕЗЮМЕ

В соответствии с Решением Совета Евразийской экономической комиссии от 19.05.2022 № 81 «О внесении изменений в Правила надлежащей практики фармаконадзора Евразийского экономического союза» 6 декабря 2022 г. вступила в силу новая редакция Правил надлежащей практики фармаконадзора (GVP) Евразийского экономического союза (ЕАЭС). Одним из ключевых документов системы фармаконадзора, предоставляемым в составе регистрационного досье лекарственного препарата, является план управления рисками (ПУР).

Цель работы: провести экспертный анализ изменений требований Правил GVP ЕАЭС к структуре, содержанию и порядку представления ПУР для лекарственных препаратов.

Результаты проведенного анализа показали, что в требования, предъявляемые уполномоченными органами в области обращения лекарственных средств к документу о системе управления рисками для лекарственного препарата в ЕАЭС, внесены существенные изменения. В частности, уточнены и расширены требования к информационному наполнению частей и модулей ПУР. Введено требование обязательного соответствия между информацией, приведенной в модулях и частях ПУР и в модулях регистрационного досье лекарственного препарата. Представлено подробное описание, при каких условиях, процедурах и в каких исключительных ситуациях держателю регистрационного удостоверения необходимо представлять ПУР в составе регистрационного досье. Новые требования позволят держателям регистрационных удостоверений усовершенствовать и оптимизировать процесс управления рисками.

Ключевые слова: план управления рисками; фармаконадзор; регистрация лекарственных средств; Правила надлежащей практики фармаконадзора; Евразийский экономический союз; GVP ЕАЭС; держатель регистрационного удостоверения

Для цитирования: Букатина Т.М., Шубникова Е.В. План управления рисками: экспертный анализ изменений требований Правил надлежащей практики фармаконадзора ЕАЭС к содержанию и порядку представления документа. *Безопасность и риск фармакотерапии*. 2023;11(1):30–37. <https://doi.org/10.30895/2312-7821-2023-11-1-30-37>

Risk Management Plan: An Expert Analysis of Changes to the EAEU Good Pharmacovigilance Practice Requirements for the Content and Submission of the Document

T.M. Bukatina[✉], E.V. Shubnikova

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

✉ Corresponding author: **Tatyana M. Bukatina** bukatina@expmed.ru

ABSTRACT

The Council of the Eurasian Economic Commission published Decision No. 81 “On Amendments to the Rules of Good Pharmacovigilance Practice of the Eurasian Economic Union” on 19 June 2022 and enacted it on 6 December 2022. A risk management plan (RMP) is a key component of pharmacovigilance system documentation to be submitted in the marketing authorisation dossier for a medicinal product.

The aim of the study was to review the changes to the requirements for the RMP structure, content, and submission from a regulatory expert’s perspective.

Significant changes have been introduced to the requirements set by the regulatory authorities of the Eurasian Economic Union for RMPs for medicinal products. In particular, the requirements for the content of parts and modules of RMPs have been clarified and expanded. Furthermore, the amendments have introduced a new mandatory requirement that the information in parts and modules of the RMP and the dossier for a medicinal product should be consistent. Marketing authorisation holders have been provided with a detailed description of the conditions, procedures, and exceptional situations for submitting RMPs in dossiers. The updated requirements will help marketing authorisation holders improve and streamline their risk management processes.

Key words: risk management plan; pharmacovigilance; marketing authorisation of medicines; Good Pharmacovigilance Practice; Eurasian Economic Union; EAEU GVP; marketing authorisation holder

For citation: Bukatina T.M., Shubnikova E.V. Risk management plan: an expert analysis of changes to the EAEU Good Pharmacovigilance Practice requirements for the content and submission of the document. *Safety and Risk of Pharmacotherapy*. 2023;11(1):30–37. <https://doi.org/10.30895/2312-7821-2023-11-1-30-37>

Введение

Одним из основных направлений фармаконадзора является организация процесса управления рисками, которые возникают при применении ЛП и могут быть связаны с их качеством, безопасностью или эффективностью [1]. В управлении рисками применяются научно обоснованные методологии для выявления, оценки, информирования и сведения к минимуму риска развития нежелательных реакций на протяжении всего жизненного цикла ЛП с целью установления и поддержания благоприятного соотношения «польза–риск» для пациентов. Так, например, ПУР для биоаналогичных ЛП направлен на усиление мер фармаконадзора, выявление риска иммуногенности и осуществление

специального постмаркетингового надзора [2, 3]. С целью обеспечения граждан, проживающих на территориях государств – членов Евразийского экономического союза (ЕАЭС), безопасными, эффективными и качественными ЛП в 2014 г. международной рабочей группой специалистов было принято решение о формировании в ЕАЭС единого рынка ЛП. Результатом проведенной работы стало создание единой нормативной правовой базы, регулирующей обращение ЛП на территории ЕАЭС. Советом Евразийской экономической комиссии (ЕЭК) 03.11.2016 был утвержден один из основополагающих документов в области регулирования обращения ЛП – Правила надлежащей практики фармаконадзора ЕАЭС¹ [4] (далее – Правила

¹ Решение Совета Евразийской экономической комиссии от 03.11.2016 № 87 «Об утверждении Правил надлежащей практики фармаконадзора Евразийского экономического союза».

GVP ЕАЭС). Новая редакция этого нормативно-правового документа, в соответствии с Решением Совета ЕЭК от 19.05.2022 № 81 «О внесении изменений в Правила надлежащей практики фармаконадзора Евразийского экономического союза»², вступила в силу 06.12.2022.

При подаче держателем регистрационного удостоверения (ДРУ) в регуляторные органы регистрационного досье ЛП по процедурам ЕАЭС с 06.12.2022 структура, содержание и порядок представления документов по фармаконадзору должны соответствовать требованиям Правил GVP ЕАЭС в новой редакции от 19.05.2022. Экспертная оценка соответствия документов по фармаконадзору обновленным требованиям проводится только для ЛП, регистрационные досье которых будут поданы ДРУ в регуляторные органы с момента вступления в силу данного нормативно-правового документа – 06.12.2022.

Одним из документов системы фармаконадзора является план управления рисками (ПУР). Документ впервые был введен в Европе в 2005 г. для поддержки упреждающего подхода к получению информации о проблемах безопасности ЛП путем раннего планирования мероприятий по фармаконадзору [5].

Цель работы – экспертный анализ изменений требований Правил надлежащей практики фармаконадзора Евразийского экономического союза к структуре, содержанию и порядку представления плана управления рисками для лекарственных препаратов.

Основная часть

В соответствии с Приложением № 1 «Требования к документам регистрационного досье (в формате общего технического документа)» Правил регистрации лекарственных средств ЕАЭС³ ПУР должен быть представлен в подразделе 1.10.3 «План управления рисками» раздела 1.10 «Информация по фармаконадзору в государстве-члене» модуля 1 «Административная информация». В научных публикациях, посвященных вопросам разработки ПУР для ЛП, рассматриваются в основном требования к составлению и содержанию каждого раздела данного документа [1–6].

В новой редакции Правил GVP ЕАЭС установлены требования обязательного соответствия

информационного наполнения частей I–V ПУР и модулей CI–CV, CVII и CVIII части II ПУР информации, содержащейся в документах следующих модулей регистрационного досье⁴:

- часть I ПУР – модули 2.3 «Общее резюме по качеству» и 3 «Качество» регистрационного досье;
- модуль CI части II ПУР – модуль 2.5 «Обзор клинических данных» регистрационного досье;
- модуль CII части II ПУР – модули 2.4 «Обзор доклинических данных», 2.6 «Резюме фармакологических данных в текстовом формате и в виде таблиц» и 4 «Отчеты о доклинических (неклинических) исследованиях» регистрационного досье;
- модуль CIII части II ПУР – модули 2.7 «Резюме клинических данных» и 5 «Отчеты о клинических исследованиях» регистрационного досье;
- модуль CIV части II ПУР – модуль 2.5 «Обзор клинических данных» регистрационного досье;
- модуль CV части II ПУР – модуль 2.5 «Обзор клинических данных» регистрационного досье;
- модуль CVII части II ПУР – модули 2.5 «Обзор клинических данных (включая заключение об оценке соотношения «польза–риск»)» и 2.7 «Резюме клинических данных (общая характеристика лекарственного препарата)» регистрационного досье;
- модуль CVIII части II ПУР – модули 2.5 «Обзор клинических данных» и 2.7 «Резюме клинических данных» регистрационного досье;
- часть III ПУР – модули 2.5 «Обзор клинических данных» и 2.7 «Резюме клинических данных» регистрационного досье;
- часть IV ПУР – модули 2.5 «Обзор клинических данных» и 2.7 «Резюме клинических данных» регистрационного досье;
- часть V ПУР – модули 2.5 «Обзор клинических данных» и 2.7 «Резюме клинических данных» регистрационного досье.

В соответствии с требованиями Правил GVP ЕАЭС в действующей редакции ДРУ должен разрабатывать один общий ПУР на несколько ЛП, содержащих аналогичное действующее вещество (вещества), то есть ПУР разрабатывается в отношении действующего вещества. Для аналогичных действующих веществ, содержащихся в различных ЛП, которые существенно отличаются по показаниям к применению или целевым

² Решение Совета Евразийской экономической комиссии от 19.05.2022 № 81 «О внесении изменений в Правила надлежащей практики фармаконадзора Евразийского экономического союза».

³ Решение Совета Евразийской экономической комиссии от 19.05.2022 № 78 «О Правилах регистрации и экспертизы лекарственных средств для медицинского применения».

⁴ Решение Совета Евразийской экономической комиссии от 03.11.2016 № 87 «Об утверждении Правил надлежащей практики фармаконадзора Евразийского экономического союза» (редакция № 2 от 19.05.2022).

популяциям, будет целесообразным разработать индивидуальные планы по минимизации рисков для каждого из ЛП. Разработка индивидуальных планов минимизации рисков является обоснованной для ЛП, показания к применению которых относятся к разным областям медицины и связаны с различными проблемами безопасности, либо для ЛП, применение которых сопровождается различными рисками в зависимости от целевой популяции, а также для ЛП с различным правовым статусом для отпуска.

Для воспроизведенных ЛП спецификация по безопасности должна соответствовать спецификации по безопасности референтного ЛП или других воспроизведенных ЛП, для которых уже существует утвержденный ПУР. В случае выявления несоответствий между одобренными ПУР для аналогичных ЛП ДРУ должен предложить и обосновать спецификацию по безопасности, которая будет соответствовать данному воспроизведенному ЛП.

Высокотехнологические ЛП в связи с их специфическими свойствами характеризуются особыми рисками, которые включают риски для живых доноров, риски трансформации клеточной линии и переноса векторов. Это следует учитывать при разработке части II «Спецификация по безопасности» ПУР для данной группы ЛП⁵.

Административная информация о ПУР вынесена из части I (б) в отдельный раздел документа, который должен содержать даты окончания сбора данных для текущего ПУР, даты его подписания и номер версии, перечень частей и модулей в табличной форме с описанием информации о внесенных изменениях при их наличии в документе (номер версии модуля и дата одобрения ДРУ, резюме вносимых существенных изменений в разделы ПУР), подтверждения рассмотрения и согласования ПУР со стороны уполномоченного лица по фармаконадзору (УЛФ).

В части I ПУР «Обзорная информация по лекарственному препарату» данные об активном веществе дополняются информацией о процедуре регистрации ЛП (взаимного признания, децентрализованная) в соответствии с законодательством государства – члена ЕАЭС, торговым наименованием ЛП в государствах – членах ЕАЭС, информацией о факте наличия или отсутствия необходимости проведения для ЛП дополнительного мониторинга⁶.

В части II ПУР «Спецификация по безопасности» представляется краткий обзор профиля безопасности ЛП с выделением тех аспектов, которые требуют дальнейших действий по управлению рисками. Спецификация по безопасности должна представлять собой резюме важных идентифицированных рисков ЛП, важных потенциальных рисков и отсутствующей информации. Также должно быть представлено описание популяционных групп, являющихся потенциальными группами риска, и всех недостаточно изученных аспектов профиля безопасности, требующих дальнейшего изучения на пострегистрационном этапе с целью уточнения и формирования правильной оценки соотношения «польза–риск» ЛП. Спецификация по безопасности формирует основу плана фармаконадзора и плана минимизации рисков.

В действующей редакции Правил GVP ЕАЭС представлено более подробное описание требований к информационному заполнению каждого из восьми модулей части II ПУР. Важно выделить следующие актуальные дополнения, касающиеся описания разделов, входящих в спецификацию по безопасности ЛП, по сравнению с требованиями Правил GVP ЕАЭС в предыдущей редакции⁷:

- должно быть представлено описание эпидемиологии показаний в государствах – членах ЕАЭС. При наличии отличий характеристик эпидемиологии показаний в государствах – членах ЕАЭС описание этих данных, в соответствии с требованиями к их формату и структуре, представляется в Приложении 9 «Информация об отличиях планов управления рисками в государствах-членах от действующей версии плана управления рисками» ПУР;
- в случае выявления важного потенциального риска по результатам доклинических исследований информацию о рисках необходимо включить в модуль CVIII «Обобщенная информация о проблемах безопасности» части II ПУР;
- если предполагается, что данные о не изученных в ходе клинических исследований популяциях будут отнесены к отсутствующей информации и включены в соответствующие модули и части ПУР (модули CVII и CVIII части II ПУР, часть III ПУР, часть IV ПУР (если применимо), часть V ПУР, часть VI ПУР), то в модуле

⁵ Решение Совета Евразийской экономической комиссии от 03.11.2016 № 87 «Об утверждении Правил надлежащей практики фармаконадзора Евразийского экономического союза».

⁶ Там же.

⁷ Там же.

CIV ПУР должно быть представлено обоснование наличия проблем по безопасности применения ЛП для этих популяций;

- при наличии данных, подтверждающих риск развития нежелательных клинических исходов при применении ЛП в популяциях, которые не были включены в клинические исследования, данный риск должен быть отнесен к важным потенциальным рискам.

Кроме того, в Правилах GVP ЕАЭС изменены требования, предъявляемые к модулям CV, CVI и CVII части II ПУР.

В модуле CV «Пострегистрационный опыт применения» информация представляется в полном объеме (ранее ее распределяли на пять отдельных разделов). Модуль должен содержать данные, полученные в ходе пострегистрационного применения ЛП на территориях стран, где ЛП зарегистрирован.

Информация, представленная в данном модуле, должна отражать оценку применения ЛП на практике и аспекты его применения в соответствии и не в соответствии с общей характеристикой лекарственного препарата (ОХЛП), в том числе в случаях, когда это является необходимым для идентификации рисков в модуле CVII «Идентифицированные и потенциальные риски», а также оценку применения ЛП в особых популяциях, указанных в модуле CIV «Популяции, не изученные в ходе клинических исследований». Необходимо также представить обобщенные данные о применении ЛП на территориях третьих стран по показаниям, не одобренным в государствах – членах ЕАЭС, и оценить влияние данных аспектов на применение ЛП на территориях государств-членов.

В модуле CVI «Дополнительные требования к спецификации по безопасности» части II ПУР должна быть представлена только оценка потенциала риска неправильного применения ЛП в незаконных целях и предложены меры его минимизации.

Изменились требования к информационному заполнению модуля CVII «Идентифицированные и потенциальные риски». ДРУ необходимо описывать следующие разделы модуля:

- «Проблемы по безопасности, которые были установлены для лекарственного препарата, при первичной подаче плана управления рисками»;
- «Риски, оцениваемые как важные для включения в перечень проблем по безопасности»;
- «Риски, не оцениваемые как важные для включения в перечень проблем по безопасности»;

- «Новые проблемы по безопасности и изменение классификационного отнесения проблем по безопасности в обновленной версии плана управления рисками»;
- «Подробная информация о важных идентифицированных, важных потенциальных рисках и отсутствующей информации».

При разработке спецификации по безопасности ДРУ должен учитывать специфические риски, характерные для каждой группы ЛП.

В соответствии с действующей редакцией Правил GVP ЕАЭС в данном модуле необходимо представить описание проведенной оценки данных в отношении отсутствующей информации (недостаток сведений по безопасности или об особенностях применения у отдельных групп пациентов), связанной с применением ЛП.

Кроме того, в модуле CVII ДРУ должен привести информацию об оценке случаев, при которых могут развиваться следующие риски:

- потенциальный риск передозировки;
- потенциальные риски, возникающие в результате ошибок применения ЛП;
- потенциальный риск передачи инфекционных агентов;
- потенциальный риск применения не в соответствии с ОХЛП;
- важные идентифицированные или потенциальные риски, являющиеся фармакологическими классовыми эффектами;
- важные риски, связанные с идентифицированными и потенциальными фармакокинетическими и фармакодинамическими взаимодействиями ЛП;
- риски для беременных и кормящих женщин;
- риск влияния на фертильность;
- риски, связанные с утилизацией использованного ЛП;
- риски, связанные с процедурой введения ЛП;
- риски, связанные с применением ЛП в педиатрической популяции.

При внесении изменений в классификацию или при исключении из перечня проблем по безопасности важных идентифицированных или важных потенциальных рисков в этом модуле ДРУ предоставляет обоснование вносимого изменения с соответствующей ссылкой на данные по безопасности.

В модуле CVII следует представить данные, описывающие отсутствующую информацию по проблемам безопасности ЛП, а именно: наименование отсутствующей информации, обоснование предположения об отличии профиля безопасности в части отсутствующей

информации от профиля безопасности, характерного для общей целевой популяции, описание популяции, для которой требуется получение дополнительных данных по характеристике профиля безопасности, либо описание ожидаемого риска в неизученной части популяции, в зависимости от ситуации.

В части III «План по фармаконадзору» ПУР необходимо представить подробную информацию о рутинных и дополнительных мероприятиях по фармаконадзору, выполняемых ДРУ в отношении всех ЛП. План по фармаконадзору не должен включать информацию о мероприятиях, направленных на снижение, предотвращение или управление рисками. Должны быть описаны рутинные и дополнительные мероприятия по фармаконадзору в отношении проблем по безопасности, которые обозначены в модуле CVIII части II ПУР, и они должны быть соразмерны пользе и рискам ЛП. К рутинным мероприятиям по фармаконадзору относятся специальные опросники по последующему сбору информации о нежелательных реакциях, программы усиленного пассивного мониторинга, анализ наблюдаемых данных и их сравнение с ожидаемыми, кумулятивные обзоры нежелательных явлений, представляющих особый интерес, и др. Дополнительные мероприятия по фармаконадзору включают в себя доклинические, клинические и неинтервенционные исследования, в том числе длительное последующее наблюдение за пациентами, принимавшими участие в клиническом исследовании, или когортное исследование по оценке безопасности ЛП при длительном применении.

Согласно требованиям Правил GVP ЕАЭС, предъявляемым к представлению части IV ПУР «План пострегистрационных исследований эффективности лекарственного препарата», в данный раздел включают перечень пострегистрационных исследований эффективности, которые являются особыми обязательствами или условием при регистрации. При отсутствии у ДРУ особых обязательств при регистрации часть IV ПУР может не заполняться⁸.

В части V ПУР «Меры минимизации рисков (включая оценку эффективности мер минимизации рисков)» требуется представить расширенное описание рутинных мер минимизации рисков и ПУР. Например, необходимо привести подробное описание рутинных мер минимизации важных идентифицированных и важных

потенциальных рисков, а также важной отсутствующей информации в ОХЛП и в инструкции по медицинскому применению (ИМП) ЛП. Рутинное информирование о риске основано на информации, включенной в подразделы «нежелательные реакции», «режим дозирования и способ применения», «особые указания и меры предосторожности при применении», а также «показания к применению», «противопоказания», «взаимодействие с другими лекарственными препаратами», «влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами», «передозировка» ОХЛП и ИПМ.

В плане по минимизации рисков в отношении каждого важного идентифицированного и потенциального риска, а также отсутствующей информации должны быть представлены следующие данные: рутинные меры минимизации рисков, в том числе подробная информация о том, предполагается ли только включение в ОХЛП и ИМП соответствующих рекомендаций и информации, либо планируются иные рутинные мероприятия по минимизации рисков; дополнительные меры минимизации рисков, включая задачи по каждому дополнительному мероприятию, обоснование необходимости и способ оценки эффективности дополнительных мер минимизации рисков. Кроме того, в данной части ПУР должна быть представлена сводная таблица с перечислением рутинных и дополнительных мер минимизации рисков в отношении каждого важного идентифицированного и потенциального риска, а также отсутствующей информации.

Часть IV ПУР «План пострегистрационных исследований эффективности лекарственного препарата» должна содержать следующую информацию: наименование ЛП и цели, для которых одобрено его применение, краткую характеристику проблем безопасности и отсутствующей информации, описание рутинных и дополнительных мер минимизации рисков, а также дополнительных мероприятий по фармаконадзору. Представленные данные должны соответствовать информации, содержащейся в модулях CVII, CVIII части II и частях III–V ПУР.

В действующей редакции Правил GVP ЕАЭС значительно расширен список приложений, которые необходимо представить в части VII ПУР «Приложения к плану управления рисками». Кроме того, ОХЛП, ИМП или листок-вкладыш исключены из списка приложений, соответственно в данном разделе больше не требуется их представлять.

⁸ Решение Совета Евразийской экономической комиссии от 03.11.2016 № 87 «Об утверждении Правил надлежащей практики фармаконадзора Евразийского экономического союза».

В действующей редакции Правил GVP ЕАЭС подробно описаны условия к порядку представления ПУР. ДРУ должен представлять ПУР и резюме ПУР на все ЛП как при подаче заявления на регистрацию ЛП по правилам ЕАЭС, так и при приведении регистрационного досье ЛП в соответствии с требованиями ЕАЭС. При этом в случае приведения регистрационного досье ЛП в соответствии с требованиями ЕАЭС не требуется представлять ПУР и резюме ПУР для ЛП, действующее вещество которого хорошо изучено в ходе медицинского применения, ЛП растительного происхождения и гомеопатического ЛП, если они соответствуют критериям п. 350 действующей редакции Правил GVP ЕАЭС.

ДРУ должен представлять ПУР и его резюме при подаче заявления на регистрацию ЛП и при приведении регистрационного досье ЛП в соответствии с требованиями ЕАЭС на все ЛП, включая ЛП, действующее вещество которого хорошо изучено в ходе медицинского применения, растительные и гомеопатические ЛП, при внесении нового показания к применению в ОХЛП и ИМП, возникновении проблемы безопасности, оказывающей влияние на соотношение «польза–риск», введении дополнительных мероприятий по фармаконадзору или дополнительных мер минимизации рисков. ПУР и резюме ПУР рекомендуется представлять в регуляторные органы на русском языке.

После регистрации ЛП ПУР и резюме ПУР представляется по запросу регуляторного органа в следующих случаях:

- при возникновении проблемы по безопасности, оказывающей влияние на соотношение «польза–риск»;
- при внесении изменений в регистрационное досье, которые сопровождаются изменением перечня проблем по безопасности;
- при введении новых дополнительных мероприятий по фармаконадзору;

- при внесении изменений в мероприятия по минимизации рисков;
- при внесении изменений в показания к применению ЛП;
- при регистрации новой дозированной формы, нового способа введения ЛП;
- при внесении изменений в процесс производства биотехнологических ЛП.

Кроме того, в действующей редакции Правил GVP ЕАЭС представлено развернутое описание требований к информационному наполнению ПУР воспроизведенных, гибридных, ЛП с фиксированной комбинацией и ЛП, действующие вещества которых хорошо изучены в ходе медицинского применения.

Заключение

В результате анализа структуры, содержания и порядка представления ПУР в соответствии с обновленными Правилами GVP ЕАЭС установлено, что значительно изменились требования к информационному содержанию документа, анализу и характеристике рисков, оценке соотношения «польза–риск», выбору и планированию методов характеристики и минимизации рисков, внедрению мероприятий по минимизации рисков, сбору данных и мониторингу эффективности принятых мер. В новой версии документа дифференцированы требования к предоставлению ПУР в зависимости от процедуры регистрации по правилам ЕАЭС и типа ЛП, а также внесены уточнения, при каких условиях, процедурах и в каких исключительных ситуациях необходимо представлять этот документ в составе регистрационного досье.

Все внесенные изменения направлены на совершенствование, оптимизацию процесса и структуры управления рисками при применении лекарственного препарата после его регистрации.

Литература / References

1. Комиссарова ВА. Меры минимизации рисков в фармаконадзоре: обзор отечественного и зарубежного опыта. *Качественная клиническая практика*. 2019;(3):33–43.
Komissarova VA. Risk minimization measures in pharmacovigilance: review of national and international experience. *Good Clinical Practice*. 2019;(3):33–43 (In Russ.).
<https://doi.org/10.24411/2588-0519-2019-10081>
2. Zuñiga L, Calvo B. Biosimilars: pharmacovigilance and risk management. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2010;19(7):661–9.
3. Castañeda-Hernández G, Sandoval H, Coindreau J, Rodriguez-Davison LF, Pineda C. Barriers towards effective pharmacovigilance systems of biosimilars in rheumatology: a Latin American survey. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2019;28(8):1035–44.
<https://doi.org/10.1002/pds.4785>
4. Асецкая ИЛ, Зырянов СК, Колбин АС, Белоусов ДЮ. Система фармаконадзора в Европейском экономическом союзе. *Качественная клиническая практика*. 2018;(4):53–72.

- Asetskaia IL, Zyryanov SK, Kolbin AS, Belousov DYu. Pharmacovigilance system in Eurasian Economic Union. *Good Clinical Practice*. 2018;(4):53–72 (In Russ.). <https://doi.org/10.24411/2588-0519-2018-10059>
5. Vermeer NS, Duijnhoven RG, Straus SMJM, Mantel-Teeuwisse AK, Arlett PR, Egberts ACG, Leufkens HGM, Bruin MLDe. Risk management plans as a tool for proactive pharmacovigilance: a cohort study of newly approved drugs in Europe. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*. 2014;96(6):723–31. <https://doi.org/10.1038/clpt.2014.184>
6. Букатина ТМ, Шубникова ЕВ. Критический анализ содержания планов управления рисками для лекарственных препаратов. *Безопасность и риск фармакотерапии*. 2022;10(1):6–12. Bukatina TM, Shubnikova EV. Critical overview of the contents of risk management plans for medicines. *Safety and Risk of Pharmacotherapy*. 2022;10(1):6–12 (In Russ.). <https://doi.org/10.30895/2312-7821-2022-10-1-6-12>

Вклад авторов. Все авторы подтверждают соответствие своего авторства критериям ICMJE. Наибольший вклад распределен следующим образом: *Т.М. Букатина* — сбор, анализ и систематизация научной литературы, экспертный анализ документов ЕАЭС, написание и редактирование текста рукописи, формулировка выводов, ответственность за все аспекты работы, связанные с достоверностью данных; *Е.В. Шубникова* — просмотр содержания статьи, формулировка выводов, редактирование текста рукописи.

Благодарности. Работа выполнена в рамках государственного задания ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России № 056-00052-23-00 на проведение прикладных научных исследований (номер государственного учета НИР 121021800098-4).

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

Authors' contributions. All the authors confirm that they meet the ICMJE criteria for authorship. The most significant contributions were as follows. *Tatyana M. Bukatina* collected, analysed, and systemised literature data, carried out regulatory analysis of the EAEU documents, drafted and edited the manuscript, formulated the conclusions, and agreed to be accountable for all aspects of the study related to data reliability. *Elena V. Shubnikova* revised the content of the manuscript, formulated the conclusions, and edited the manuscript.

Acknowledgements. The study reported in this publication was carried out as part of publicly funded research project No. 056-00052-23-00 and was supported by the Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products (R&D public accounting No. 121021800098-4).

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

ОБ АВТОРАХ / AUTHORS

Букатина Татьяна Михайловна, канд. мед. наук.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7597-2926>
bukatina@expmed.ru

Шубникова Елена Владимировна, канд. мед. наук.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2888-5993>
shubnikovaev@expmed.ru

Статья поступила 31.12.2022
После доработки 02.02.2023
Принята к печати 10.03.2023

Tatyana M. Bukatina, Cand. Sci (Med.).
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7597-2926>
bukatina@expmed.ru

Elena V. Shubnikova, Cand. Sci. (Med.).
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2888-5993>
shubnikovaev@expmed.ru

Received 31 December 2022
Revised 2 February 2023
Accepted 10 March 2023

УДК 615.065

<https://doi.org/10.30895/2312-7821-2023-11-1-38-45>

Научно-методическая статья | Scientific methodology article



Работа с сигналами по безопасности: требования обновленных Правил надлежащей практики фармаконадзора ЕАЭС

А.В. Матвеев^{1,2,✉}, А.Е. Крашенинников^{1,3}, А.Ю. Зелинская¹

¹ Автономная некоммерческая организация «Национальный научный центр фармаконадзора»,
ул. Бауманская, д. 6, стр. 2, Москва, 105005, Российская Федерация

² Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение
дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия
непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации,
ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1, Москва, 125993, Российская Федерация

³ Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования
«Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова»
Министерства здравоохранения Российской Федерации,
ул. Островитянова, д. 1, Москва, 117997, Российская Федерация

✉ Контактное лицо: **Матвеев Александр Васильевич** avmcsmu@gmail.com

РЕЗЮМЕ

Правила надлежащей практики фармаконадзора вступили в силу на территории стран Евразийского экономического союза (ЕАЭС) в 2017 г. За последние 5 лет как держателями регистрационных удостоверений, так и уполномоченными органами выстроены эффективные системы фармаконадзора. В мае 2022 г. была опубликована, а 6 декабря вступила в силу новая редакция этого документа. Особое место среди критических процессов фармаконадзора занимает процесс работы с сигналами по безопасности.

Цель работы: анализ нововведений Правил надлежащей практики фармаконадзора ЕАЭС в части работы с сигналами по безопасности.

Проанализированы изменения Правил надлежащей практики фармаконадзора ЕАЭС в разделе работы с сигналами по безопасности. До настоящего момента в русскоязычной литературе нововведения в работе с сигналами не рассматривались. Среди наиболее важных нововведений – детальное рассмотрение вопросов терминологии, процессов валидации и приоритизации сигналов, уведомления уполномоченных органов о результатах оценки сигналов, а также работа с экстренными проблемами безопасности и функционирование новых электронных систем – единой базы данных нежелательных реакций и системы отслеживания проблем безопасности.

Ключевые слова: сигнал по безопасности; экстренные проблемы безопасности; фармаконадзор; Правила надлежащей практики фармаконадзора; лекарственная безопасность

Для цитирования: Матвеев А.В., Крашенинников А.Е., Зелинская А.Ю. Работа с сигналами по безопасности: требования обновленных Правил надлежащей практики фармаконадзора ЕАЭС. *Безопасность и риск фармакотерапии*. 2023;11(1):38–45. <https://doi.org/10.30895/2312-7821-2023-11-1-38-45>

Signal Management: Updated Requirements of the EAEU Good Pharmacovigilance Practice

A.V. Matveev^{1,2,✉}, A.E. Krasheninnikov^{1,3}, A.Yu. Zelinskaya¹

¹ National Pharmacovigilance Research Center,
6/2 Baumanskaya St., Moscow 105005, Russian Federation

² Russian Medical Academy of Continuous Professional Education,
2/1/1 Barrikadnaya St., Moscow 125993, Russian Federation

³ N.I. Pirogov Russian National Research Medical University,
1 Ostrovityanov St., Moscow 117997, Russian Federation

✉ Corresponding author: **Alexander V. Matveev** avmcsmu@gmail.com

ABSTRACT

The Rules of Good Pharmacovigilance Practice of the Eurasian Economic Union (EAEU GVP Guideline) came into force in the EAEU Member States in 2017. Over the next 5 years, marketing authorisation holders and competent authorities managed to build effective pharmacovigilance systems. The current version of the EAEU GVP Guideline was published in May 2022 and enacted on 6 December 2022. Amongst the critical pharmacovigilance processes, a special place is reserved to the process of signal management.

The aim of the study was to analyse the new content of the EAEU GVP Guideline related to signal management. The authors reviewed the amendments introduced to the module of the EAEU GVP Guideline on signal management. This article is the first scholarly publication in the Russian language on the updated signal management process. The key changes include a detailed consideration of terminology issues, signal validation and prioritisation processes, notifying competent authorities of signal evaluation results, managing emerging safety issues, and functions of new automated systems: an integrated database of adverse drug reactions and a system for tracking safety issues.

Key words: safety signal; emerging safety issues; pharmacovigilance; Good Pharmacovigilance Practice; drug safety

For citation: Matveev A.V., Krasheninnikov A.E., Zelinskaya A.Yu. Signal management: updated requirements of the EAEU Good Pharmacovigilance Practice. *Safety and Risk of Pharmacotherapy*. 2023;11(1):38–45. <https://doi.org/10.30895/2312-7821-2023-11-1-38-45>

Введение

С 6 декабря 2022 г. на территории государств – участников Евразийского экономического союза (ЕАЭС) вступили в действие обновленные Правила надлежащей практики фармаконадзора (Good Pharmacovigilance Practice, далее – Правила GVP ЕАЭС), утвержденные Решением Совета Евразийской экономической комиссии¹. Основные изменения, вносимые новой редакцией Правил GVP ЕАЭС, уже обсуждались специалистами на страницах периодических изданий и в профессиональных сообществах различных электронных мессенджеров. Одной из основных предпосылок к изменению Правил GVP ЕАЭС явилась необходимость гармонизации надлежащей практики ЕАЭС и соответствующей надлежащей

практики Европейского союза, отличия с которой уже становились предметом изучения [1]. Другими предпосылками послужили обращения держателей регистрационных удостоверений (ДРУ) и наблюдения самих уполномоченных органов и независимых экспертов в области фармаконадзора, накопленные за 5 лет реальной практики построения и функционирования соответствующих систем и свидетельствующие о необходимости совершенствования работы по основным процессам фармаконадзора, в том числе критическим [2]. В то же время работа с сигналами по безопасности (один из критических процессов фармаконадзора) ранее подробному изучению не подвергалась, хотя изменения, вносимые обновленной редакцией Правил GVP

¹ Решение Совета Евразийской экономической комиссии от 19.05.2022 № 78 «О Правилах регистрации и экспертизы лекарственных средств для медицинского применения».

ЕАЭС в раздел и, соответственно, процесс работы с сигналами по безопасности значителен.

Цель работы — анализ нововведений Правил надлежащей практики фармаконадзора ЕАЭС в части работы с сигналами по безопасности.

Основная часть

Одним из главных изменений в обновленной редакции Правил GVP ЕАЭС, с нашей точки зрения, является изменение самой формулировки «сигнал». В настоящее время она следующая: «Сигнал (signal) — информация, поступающая от одного или нескольких источников, включая наблюдения и эксперименты, которая предполагает наличие новой потенциальной причинно-следственной связи или нового аспекта известной взаимосвязи между воздействием лекарственного препарата и явлением или совокупностью взаимосвязанных явлений, нежелательных или благоприятных, оцениваемая как достаточная для дальнейших действий по верификации сигнала. Новые аспекты известной взаимосвязи могут включать изменения частоты, распространения нежелательной реакции (например, по полу, возрасту, территории), продолжительности, степени тяжести или исходу нежелательной реакции».

В сравнении с предыдущей версией определения, во-первых, обращает на себя внимание уточнение о наблюдениях и экспериментах как источниках сигнала. Так как дополнительных пояснений регуляторными органами не представлено, авторы склонны толковать данное изменение как указание на обязанность выполнения процесса по работе с сигналами, в том числе и на этапах клинического и доклинического изучения лекарственных препаратов (ЛП). Второе крайне важное изменение касается смещения акцента формулировки с исключительно нежелательных явлений и их совокупности на явления нежелательные и благоприятные. В качестве последних следует понимать не только изменения эффективности, но и благоприятные изменения характеристик, распространения и частоты возникновения нежелательных событий. Третьим немаловажным изменением авторы склонны считать исключение указания на число необходимых для генерации сигнала сообщений («как правило, более одного»), присутствовавшее в первой версии Правил GVP ЕАЭС. Данное указание поддерживало распространенное в среде специалистов по фармаконадзору ошибочное мнение

о необходимости наличия трех сообщений об аналогичном клиническом проявлении для генерации сигнала.

Среди других новых терминов, вводимых новой редакцией Правил GVP ЕАЭС, следует отметить понятия «оценка сигнала», «приоритизация сигнала», «валидация сигнала», которые можно отнести к определениям этапов процесса работы с сигналом, а также понятия «невалидированный сигнал» и «отклоненный сигнал», которые можно отнести к характеристикам самого сигнала. Это достаточно важное изменение терминологической базы, так как предыдущая версия ограничивалась определениями сигнала применительно к процессу подготовки периодического обновляемого отчета по безопасности (ПООБ).

Завершая рассмотрение раздела Правил GVP ЕАЭС, посвященного терминологической базе, нельзя не отметить появление нового важного понятия «экстренная проблема, связанная с безопасностью», под которой подразумевается «проблема, связанная с безопасностью, оцененная ДРУ как требующая срочного внимания уполномоченного органа в сфере фармаконадзора по причине потенциального значительно влияния на соотношение «польза–риск» ЛП и/или на здоровье пациентов или общественное здоровье (здоровье населения) и по причине потенциальной необходимости незамедлительного принятия регуляторных действий и информирования пациентов и специалистов системы здравоохранения».

В разделе Правил GVP ЕАЭС, посвященном работе с сигналами по безопасности, который изменил свою нумерацию и расположение в тексте документа (раздел IX, п.п. 704–792), большая часть изменений касается формулировки предложений, изменения порядка слов в них, появления уточнений, более детализированных формулировок. Тем не менее следует отметить и важные смысловые изменения, которые мы рассмотрим далее в порядке их представления в тексте обновленных Правил GVP ЕАЭС.

В подразделе, посвященном источникам сигналов (п.п. 704–707), следует отметить упрощение представления списка наиболее частых источников сигналов. Кроме того, что он стал более понятен, регуляторными органами сделан акцент на важности регулярного анализа баз данных по безопасности самих ДРУ и уполномоченных органов, а также базы данных VigiBase² Всемирной организации

² What is Vigibase. <https://who-umc.org/vigibase/>

здравоохранения, чего не было в предыдущей версии Правил GVP ЕАЭС.

Значительно изменился раздел, посвященный процессу валидации сигнала (п.п. 720–727), то есть оценке данных о выявленном сигнале с целью верификации и подтверждения того факта, что доступная информация содержит достаточные доказательства для подтверждения выявления новой потенциальной причинно-следственной связи или нового аспекта известной взаимосвязи и, следовательно, является обоснованием необходимости осуществления комплекса дальнейших действий по анализу сигнала. Если ранее основное внимание при валидации отводилось клинической значимости обнаруженных реакций (серьезности, новизне, клиническому контексту и др.), предшествующей информации, упоминанию сигнала в литературе или правдоподобию механизма его развития, то в новой версии Правил GVP ЕАЭС этот список был значительно расширен и детализирован. Положения пунктов 721 и 722 Правил GVP ЕАЭС достаточно подробно описывают аспекты валидации в разрезе представленности информации в разных источниках как по отдельности, так и в комплексе. Значительным отличием обновленного раздела, на наш взгляд, является акцентирование внимания на особенностях валидации сигналов, представляющих не новую информацию о потенциальной причинно-следственной связи между применением ЛП и развитием нежелательной реакции, а работу с новыми аспектами ранее установленной взаимосвязи, то есть, по сути, уже известных сигналов.

Также в разделе, посвященном валидации, появился пункт о возможной необходимости нескольких этапов экспертной оценки сигналов и их обсуждения. Крайне полезным, по мнению авторов, является параграф, представляющий варианты решений по результатам валидации: подтверждение или отклонение валидации сигнала (невалидный сигнал), принятие решения о необходимости выполнения дополнительной оценки имеющихся данных, отнесение валидированного сигнала к новому риску или неизвестному аспекту известного риска с предложением последующих действий (таких как внесение изменений в справочную информацию и/или введение мер минимизации риска), а также отклонение такого предположения (отклоненный сигнал). Следует также отметить появление понятия «невалидированного» сигнала, то есть такого, для которого на этапе валидации установлено, что имеющиеся данные являются

недостаточными для дальнейшего анализа. Термины «невалидный» и «невалидированный» сигнал, таким образом, представляют разные понятия и не должны использоваться специалистами по фармаконадзору как синонимы.

Также были пересмотрены рекомендации по работе с сигналами на этапе приоритизации. Пункт 728 новых Правил GVP ЕАЭС содержит новые формулировки в описании влияющих на приоритет факторов и использует новый порядок их представления. Среди факторов, требующих учета при определении приоритета, особое место получили сигналы, которые обсуждаются в средствах массовой информации или имеют высокий уровень значимости для здоровья населения (ранее использовалась формулировка «имеющие потенциально высокое внимание»). Данное уточнение имеет особое значение как в свете пандемии COVID-19, так и в условиях проведения постоянной иммунизации детей и взрослых для борьбы со значимыми инфекционными заболеваниями.

Важное уточнение, появившееся в блоке, посвященном приоритизации сигналов, касается требования своевременного принятия мер по предотвращению или минимизации риска в случае наличия информации, определяющей такую необходимость, причем независимо от того, завершились работы по оценке сигнала или нет (п. 730). Получаемая на следующих этапах работы с сигналом информация, безусловно, может изменить объемы и характер уже принятых мер, для этого система фармаконадзора должна располагать соответствующими эффективными элементами управления. По мнению авторов, это требование стоило бы вынести из раздела определения приоритета и перенести в блок методологии работы с сигналами, поскольку оно более широкое и касается остальных этапов этого критического процесса.

Обновленные Правила GVP ЕАЭС вводят дополнительные требования к процессу управления сигналом для биологических лекарственных препаратов (п.п. 743–745). Прежде всего, регуляторный орган акцентирует внимание на вариативности производственного процесса таких препаратов и возможных различиях безопасности отдельных серий. Поэтому сигналы, выявляемые при мониторинге данных по биологическим лекарственным препаратам, обязательно должны оцениваться с учетом посерийного воздействия, а изменения в производственном процессе могут повлечь необходимость пересмотра частоты мониторинга данных и внедрения

новых мер, обеспечивающих их своевременное поступление и полноту. Не менее важной проблемой следует считать риск иммуногенности биологических препаратов, который должен отслеживаться на всем протяжении жизненного цикла продукта. Отметим, что данный весьма объемный раздел в Правилах GVP ЕАЭС ранее отсутствовал.

Следующий большой блок обновленных пунктов Правил GVP ЕАЭС устанавливает требования к системе качества в части, касающейся процесса работы с сигналами. Отметим, что концептуально новых требований данными параграфами не вводится, однако они важны с точки зрения уточнения тех общих подходов к организации системы качества системы фармаконадзора, которые представлены в разделе II «Требования к системе качества» Правил GVP ЕАЭС. В частности, появляются пункты об обеспечении аудиторского следа на всех этапах работы с сигналами, определения ролей ответственных лиц (в том числе ответственных за ведение документации, проведение аудитов, подготовку и реализацию планов корректирующих и предупреждающих действий и др.) и предоставлении описания процесса работы с сигналами в мастер-файле системы фармаконадзора с указанием и контролем соответствующего индикатора эффективности, доступности документации.

Проведение непрерывного мониторинга данных по безопасности, уведомление уполномоченных органов о новой информации, которая может оказать влияние на условия регистрации, и обеспечение соответствия справочной информации о ЛП новому уровню знаний, в том числе согласно информации, которая получена от уполномоченных органов стран ЕАЭС, вменяется в обязанности ДРУ. Последнее требование крайне важно, на наш взгляд, поскольку устраняет вопросы о том, необходимо ли вносить те или иные изменения в инструкцию по медицинскому применению или общую характеристику для ЛП, зарегистрированных по централизованной процедуре с отличной от требуемой изменений уполномоченного органа страной регистрации (подпункт «з» п. 755 Правил GVP ЕАЭС).

Что касается обязательного мониторинга базы данных нежелательных реакций, который «красной нитью» проходит практически по всем подразделам части Правил GVP ЕАЭС, касающейся работы с сигналами, то законодатель дополнил раздел по работе с сигналами новым объемным блоком, озаглавленным «Мониторинг

единой информационной базы данных по выявленным нежелательным реакциям (действиям) на лекарственные средства, включающей сообщения о неэффективности лекарственных средств». Из важных требований отметим подтверждение факта наличия функционирующей единой общей информационной базы данных индивидуальных сообщений, к которой имеют доступ все уполномоченные органы стран ЕАЭС (без ограничений) и ДРУ (к данным поданных ими самими сообщений).

В отношении данных индивидуальных сообщений о нежелательных реакциях, включенных в базу, но полученных из других источников (врачи, пациенты и др.) ДРУ могут направить соответствующий запрос для получения доступа, при этом необходимо гарантировать соблюдение конфиденциальности и использование информации таких сообщений только для работы по управлению сигналами. Минимальная рекомендуемая периодичность мониторинга единой базы данных нежелательных реакций составляет, согласно п. 767 Правил GVP ЕАЭС, 6 месяцев. Однако она может изменяться для препаратов, подлежащих дополнительному мониторингу, для вакцин в период активной иммунизации населения, для ЛП с недавней регистрацией и др. (список факторов представлен в п. 766 обновленных Правил GVP ЕАЭС). Следует также отметить, что частота проведения мониторинга должна быть обоснована в документах системы качества и быть доступной при проведении аудитов и инспекций.

Есть новые рекомендации и по проведению анализа обнаруженных данных, в частности, акцентируется внимание на факторах выбора изучаемой пары «лекарственный препарат – нежелательная реакция», особенностях работы с класс-специфическими реакциями, реакциями, обусловленными применением комбинированных препаратов, клинической значимости событий. Примечательно, что в Правилах GVP ЕАЭС появляется утверждение о том, что не все случаи выявленной диспропорциональности требуют дальнейшего изучения, что согласуется с современными взглядами на роль диспропорциональности [3–5]. Управление записями на этапах проведения мониторинга и анализа базы данных должно выполняться в соответствии со стандартными процедурами организации.

Значительным изменением новой версии Правил GVP ЕАЭС является определение порядка действий ДРУ по уведомлению регуляторного органа. Этому вопросу посвящены

новые пункты 771–784 и отдельный подраздел 15 «Специальное уведомление о сигнале». Первый упомянутый блок относится к результатам уведомления о сигналах, обнаруженных при мониторинге единой базы данных. Любой валидированный сигнал, выявленный при мониторинге базы данных, должен быть тщательно проанализирован (с использованием дополнительных источников информации) и доведен до сведения уполномоченных органов.

На основании проведенной оценки сигнала ДРУ может сделать заключение о том, что обнаруженный им сигнал должен быть отклонен, признан как новый риск или как изменение известного риска, или же таким сигналом, который требует последующего анализа уполномоченным органом. В первом случае (отклоненный сигнал) уведомление уполномоченного органа происходит только в рамках подачи ПООБ. Во втором случае ДРУ необходимо определить, требует ли новый риск или изменение ранее известного риска изменений условий выдачи регистрационного удостоверения. Если да, то рассмотрение сигнала уполномоченным органом происходит при дальнейшей экспертизе соответствующего заявления на изменение условий регистрационного удостоверения. Оно должно быть подано в наиболее короткие сроки, но не позднее чем по истечении 3 месяцев (6 месяцев для неважных рисков или реакций). Специальное уведомление при этом не составляется.

Уведомление о новом или измененном риске может происходить и в рамках подачи ПООБ. Если подача отчета запланирована в следующие после завершения оценки сигнала 6 месяцев или попадает в период между закрытием сбора данных (data lock point) и датой подачи отчета, то есть на период разработки отчета, то сведения о таком сигнале подаются в составе раздела 15 «Обзор сигналов (новые, рассматриваемые и завершенные)» и соответствующих подразделах раздела 16 «Сигналы и оценка риска» или же раздела 14 «Важная информация, полученная после завершения подготовки периодического обновляемого отчета по безопасности» ПООБ соответственно. Специального уведомления при этом также делать не нужно, но следует помнить, что все валидированные сигналы, обнаруженные в отчетном периоде, независимо от их типа должны быть включены в отчет.

Если ДРУ не может ни подтвердить, ни опровергнуть возникновение нового риска (изменений ранее известного риска), то запрашивается дополнительный анализ со стороны

регуляторного органа. Обращаем внимание, что дата принятия решения о новом или измененном риске и/или о необходимости проведения дополнительного анализа со стороны уполномоченного органа считается датой отсчета срока подачи соответствующего уведомления или заявления об изменении («день ноль»). Форма специального уведомления должна быть доступна для скачивания на сайте регуляторного органа, после заполнения ДРУ должен направить ее в адрес уполномоченных органов в сроки не более 30 календарных дней после определения «дня ноль».

Следует отметить, что новой редакцией Правил GVP ЕАЭС вносится положение о системе отслеживания проблем, связанных с безопасностью, в том числе сигналов как обнаруженных уполномоченными органами, так и валидированных сигналов, уведомления о которых (в составе ПООБ, заявлений об изменении регистрационного досье или специальных уведомлений) были получены от ДРУ. Информация о сигналах в системе отслеживания проблем по безопасности должна включать не только описание сигнала, но и отчет об оценке сигналов (в том числе основания для отклонения, если сигнал был отклонен), сроки выполнения этапов процедур, рекомендации по дальнейшим действиям. Данное требование не только позволяет регуляторным органам стран ЕАЭС эффективно обмениваться информацией о сигналах и экстренных проблемах по безопасности, но и призвано унифицировать решения и, соответственно, снизить нагрузку на ДРУ, которые должны реагировать на проблемы по безопасности одинаковым образом во всех странах регистрации.

По результатам рассмотрения присланного уведомления уполномоченный орган может принять решение об изменении регистрационного статуса, приостановлении или отзыве регистрационного удостоверения, введении иных ограничений или необходимости сбора дополнительной информации у экспертов или уполномоченных органов других стран. Важно, что по результатам рассмотрения сигнала по безопасности может быть принято решение и о проведении внеплановой инспекции системы фармаконадзора ДРУ. В подразделе 16 «Процессы последующего регулирования» (п. 789) Правил GVP ЕАЭС приводится исчерпывающий обновленный список возможных решений по результатам анализа сигналов как со стороны уполномоченного органа, так и со стороны ДРУ.

Завершая обсуждение нововведений в области работы с сигналами по безопасности, вносимых новой редакцией Правил GVP ЕАЭС, необходимо выделить отдельную группу – экстренные проблемы по безопасности. Экстренные проблемы по безопасности следует отличать от проблем несоответствия требованиям к качеству ЛП или применения фальсифицированного ЛП, которые могут повлиять на оценку соотношения «польза–риск» и привести к серьезному ограничению в поставке ЛП (п. 762). Такие случаи должны репортироваться в соответствии с национальным законодательством, в то время как информация об экстренной проблеме по безопасности всегда представляется регуляторному органу в минимально возможный срок, но не позднее чем в течение 3 рабочих дней после того, как было установлено, что валидированный сигнал или проблема по безопасности значительно влияют на соотношение «польза–риск» ЛП и/или на здоровье пациентов или общественное здоровье и потому требуют незамедлительного принятия регуляторных решений и информирования пациентов и врачей. Уведомление об экстренной проблеме безопасности не освобождает ДРУ от обязанности предоставлять извещение об индивидуальном случае развития нежелательной реакции, даже единичном. Как первичная, так и дополнительная информация должна быть представлена максимально полно. Экстренным проблемам безопасности, независимо от способа регистрации ЛП на территории стран ЕАЭС, уполномоченный орган уделяет внимание

незамедлительно, при необходимости привлекая к оценке соответствующие компетентные организации. В случае принятия решения о временной или постоянной остановке реализации и применения ЛП, его отзыве с рынка, отзыве регистрационного удостоверения или отзыве заявления на подтверждение регистрационного удостоверения самим ДРУ соответствующее уведомление необходимо также направить в уполномоченный орган.

Заключение

Новая редакция Правил надлежащей практики фармаконадзора, увидевшая свет в мае 2022 г. и вступившая в силу 6 декабря 2022 г., вносит значительные изменения в процесс работы с сигналами по безопасности как для ДРУ, так и для уполномоченных органов стран – членов ЕАЭС. Прежде всего они касаются уточнения терминологической базы, более объемного учета различных факторов возникновения проблем безопасности, глубины проводимого анализа, а также вносят точные сроки уведомления регуляторных органов о валидированных сигналах и периодичности проведения мониторинга. На наш взгляд, также крайне важным являются требования о создании двух единых информационных систем: базы данных нежелательных реакций, которая должна заменить базы данных отдельных государств-членов (в том числе тех, доступ к информации которых в настоящее время для ДРУ является платным), и системы отслеживания проблем безопасности уполномоченных органов.

Литература / References

1. Матвеев АВ, Крашенинников АЕ, Матвеева ЕА, Романов БК. Различия европейских и евразийских правил надлежащей практики фармаконадзора. *Безопасность и риск фармакотерапии*. 2021;9(2):75–84. Matveev AV, Krasheninnikov AE, Matveeva EA, Romanov BK. Differences between the European and Eurasian Good Pharmacovigilance Practices. *Safety and Risk of Pharmacotherapy*. 2021;9(2):75–84 (In Russ.). <https://doi.org/10.30895/2312-7821-2021-9-2-75-84>
2. Колбин АС, ред. *Фармаконадзор*. М.: ОКИ; 2019. Kolbin AS, ed. *Pharmacovigilance*. Moscow: OKI; 2019. (In Russ.).
3. Radecka A, Loughlin L, Foy M, de Ferraz Guimaraes MV, Sarinic VM, Di Giusti MD, et al. Enhancing pharmacovigilance capabilities in the EU regulatory network: the SCOPE joint action. *Drug Saf*. 2018;41(12):1285–302. <https://doi.org/10.1007/s40264-018-0708-5>
4. Caster O, Aoki Y, Gattepaille LM, Grundmark B. Disproportionality analysis for pharmacovigilance signal detection in small databases or subsets: recommendations for limiting false-positive associations. *Drug Saf*. 2020;43(5):479–87. <https://doi.org/10.1007/s40264-020-00911-w>
5. Montastruc JL, Sommet A, Bagheri H, Lapeyre-Mestre M. Benefits and strengths of the disproportionality analysis for identification of adverse drug reactions in a pharmacovigilance database. *Br J Clin Pharmacol*. 2011;72(6):905–8. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2125.2011.04037.x>

Вклад авторов. Все авторы подтверждают соответствие своего авторства критериям ICMJE. Наибольший вклад распределен следующим образом: *А.В. Матвеев* – написание и редактирование текста рукописи, утверждение окончательного варианта рукописи для публикации; *А.Е. Крашенинников* – редактирование текста рукописи, утверждение окончательного варианта рукописи для публикации; *А.Ю. Зелинская* – сбор и анализ данных литературы, анализ текста нормативного документа.

Благодарности. Работа выполнена без спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. А.Е. Крашенинников является членом редакционной коллегии журнала «Безопасность и риск фармакотерапии». Остальные авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Authors' contribution. All the authors confirm that they meet the ICMJE criteria for authorship. The most significant contributions were as follows. *Alexander V. Matveev* drafted and edited the manuscript and approved the final version for publication. *Anatoly E. Krasheninnikov* edited the manuscript and approved the final version for publication. *Alexandra Yu. Zelinskaya* collected and analysed literature data and analysed the regulatory document.

Acknowledgements. The study was performed without external funding.

Conflict of interest. Anatoly E. Krasheninnikov is a member of the Editorial Board of *Safety and Risk of Pharmacotherapy*. The other authors declare no conflict of interest requiring disclosure in this article.

ОБ АВТОРАХ / AUTHORS

Матвеев Александр Васильевич, канд. мед. наук, доцент.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6636-3950>
avmcsmu@gmail.com

Крашенинников Анатолий Евгеньевич, д-р фарм. наук, доцент.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7791-6071>
pv.assistant@drugsafety.ru

Зелинская Александра Юрьевна.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6877-7145>
signals@drugsafety.ru

Статья поступила 11.01.2023

После доработки 14.02.2023

Принята к печати 10.03.2023

Alexander V. Matveev, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6636-3950>
avmcsmu@gmail.com

Anatoly E. Krasheninnikov, Dr. Sci. (Pharm.), Associate Professor.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7791-6071>
pv.assistant@drugsafety.ru

Alexandra Yu. Zelinskaya.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6877-7145>
signals@drugsafety.ru

Received 11 January 2023

Revised 14 February 2023

Accepted 10 March 2023

УДК 615.065

<https://doi.org/10.30895/2312-7821-2023-11-1-46-51>

Научно-методическая статья | Scientific methodology article



Периодический обновляемый отчет по безопасности: обзор изменений

А.Р. Титова^{1✉}, Н.В. Косякина¹, Т.С. Поликарпова¹, Ю.С. Скородумова¹, В.А. Поливанов¹, К.В. Горелов²

¹ Федеральное государственное бюджетное учреждение «Информационно-методический центр по экспертизе, учету и анализу обращения средств медицинского применения» Росздравнадзора, Славянская пл., д. 4, стр. 1, Москва, 109074, Российская Федерация

² Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения, Славянская пл., д. 4, стр. 1, Москва, 109012, Российская Федерация

✉ Контактное лицо: Титова Александра Романовна titovaar@fgu.ru

РЕЗЮМЕ

Периодический обновляемый отчет по безопасности (ПООБ) – ретроспективный документ, позволяющий держателю регистрационного удостоверения отразить результаты критического анализа соотношения «польза–риск» лекарственного препарата. Требования к предоставлению этого документа в регуляторные органы изменились в 2022 г. в связи с принятием второй редакции Правил надлежащей практики фармаконадзора Евразийского экономического союза (ЕАЭС).

Цель работы: анализ изменений требований Правил надлежащей практики фармаконадзора ЕАЭС к порядку предоставления и содержанию периодического обновляемого отчета по безопасности лекарственных препаратов.

Проанализированы основные изменения, касающиеся порядка предоставления документа на воспроизведенные и хорошо изученные лекарственные препараты, на растительные и гомеопатические лекарственные средства. Оценены обновленные требования к содержанию разделов периодического обновляемого отчета по безопасности лекарственного средства. Продемонстрировано, что цель и концепция документа не претерпели существенных изменений.

Результаты проведенного анализа позволят держателям регистрационных удостоверений повысить качество предоставляемых периодических обновляемых отчетов по безопасности и их соответствие новым требованиям Правил надлежащей практики фармаконадзора ЕАЭС.

Ключевые слова: фармаконадзор; лекарственный препарат; периодический обновляемый отчет по безопасности; ПООБ; держатель регистрационного удостоверения; Правила надлежащей практики фармаконадзора

Для цитирования: Титова А.Р., Косякина Н.В., Поликарпова Т.С., Скородумова Ю.С., Поливанов В.А., Горелов К.В. Периодический обновляемый отчет по безопасности: обзор изменений. *Безопасность и риск фармакотерапии*. 2023;11(1):46–51. <https://doi.org/10.30895/2312-7821-2023-11-1-46-51>

Periodic Benefit–Risk Evaluation Report: A Review of Changes

A.R. Titova^{1,✉}, N.V. Kosyakina¹, T.S. Polikarpova¹, Yu.S. Skorodumova¹, V.A. Polivanov¹, K.V. Gorelov²

¹ Information and Methodological Center for Expert Evaluation, Recording and Analysis of Circulation of Medical Products of Roszdravnadzor,
4/1 Slavyanskaya Sq., Moscow 109074, Russian Federation

² Federal Service for Surveillance in Healthcare (Roszdravnadzor),
4/1 Slavyanskaya Sq., Moscow 109012, Russian Federation

✉ Corresponding author: **Aleksandra R. Titova** titovaar@fgu.ru

ABSTRACT

A periodic benefit–risk evaluation report (PBRER) is a retrospective evaluation document enabling marketing authorisation holders to present the results of a critical analysis of the benefit–risk ratio of a medicinal product. PBRER submission and content requirements changed with the adoption of the second edition of the Guideline on Good Pharmacovigilance Practice of the Eurasian Economic Union (EAEU GVP Guideline) in 2022.

The aim of the study was to analyse the changes to the EAEU GVP Guideline requirements for the submission procedure and the content of PBRERs.

The authors analysed the main changes concerning the procedure for submitting PBRERs on multi-source and well-established medicinal products, herbal and homoeopathic medicines. The authors evaluated the updated requirements for the content of PBRER sections. The analysis identified no significant changes in the aim and concept of PBRERs.

The results of the analysis described in this article will help marketing authorisation holders improve the quality of PBRERs and ensure compliance with the new requirements of the EAEU GVP Guideline.

Key words: pharmacovigilance; medicinal product; periodic benefit–risk evaluation report; PBRER; marketing authorisation holder; Good Pharmacovigilance Practice; periodic safety update report; PSUR

For citation: Titova A.R., Kosyakina N.V., Polikarpova T.S., Skorodumova Yu.S., Polivanov V.A., Gorelov K.V. Periodic benefit–risk evaluation report: a review of changes. *Safety and Risk of Pharmacotherapy*. 2023;11(1):46–51. <https://doi.org/10.30895/2312-7821-2023-11-1-46-51>

Введение

На протяжении всего жизненного цикла лекарственного средства профиль его эффективности и безопасности претерпевает существенные изменения. Ответственность по контролю за балансом пользы и риска лекарственного препарата (ЛП) лежит на держателе регистрационного удостоверения (ДРУ) [1, 2]. Инструментом, с помощью которого на пострегистрационном этапе ДРУ может отразить результаты критического анализа соотношения «польза–риск» ЛП, является периодический обновляемый отчет по безопасности (ПООБ), предоставляемый в регуляторные органы [3]. Так, за период с 01.09.2019 по 31.12.2022 в подсистему Фармаконадзор 2.0 автоматизированной инфор-

мационной системы Росздравнадзора от ДРУ поступило 13 110 ПООБ. Их экспертиза проводится Центром фармаконадзора Росздравнадзора. Требования по предоставлению и содержанию ПООБ в Российской Федерации определяются Правилами надлежащей практики фармаконадзора Евразийского экономического союза (далее – Правила GVP ЕАЭС), утвержденными Решением Совета Евразийской экономической комиссии от 03.11.2016 № 87¹. Для гармонизации требований, предъявляемых к работе систем фармаконадзора в Европейском союзе (ЕС) и в ЕАЭС, в мае 2022 г. была принята вторая редакция Правил GVP ЕАЭС (Решением Совета Евразийской экономической комиссии от 19.05.2022 № 81²). Изменения коснулись в том

¹ Решение Совета Евразийской экономической комиссии от 03.11.2016 № 87 «Об утверждении Правил надлежащей практики фармаконадзора Евразийского экономического союза».

² Решение Совета Евразийской экономической комиссии от 19.05.2022 № 81 «О внесении изменений в Правила надлежащей практики фармаконадзора Евразийского экономического союза».

числе раздела, описывающего порядок подготовки и предоставления ПООБ.

Цель работы – анализ изменений требований Правил надлежащей практики фармаконадзора ЕАЭС к порядку предоставления и содержанию периодического обновляемого отчета по безопасности лекарственных препаратов.

Основная часть

Согласно требованиям Правил GVP ЕАЭС в обновленной редакции, изменился порядок предоставления ПООБ на воспроизведенные лекарственные препараты, препараты с хорошо изученным медицинским применением, растительные и гомеопатические лекарственные средства. Документ не предоставляется на указанные препараты, регистрационные документы на которые приведены в соответствии с требованиями ЕАЭС, за исключением случаев, когда обязательство по предоставлению ПООБ установлено регуляторным органом референтного государства, а также в случае, если на территории Союза не зарегистрирован оригинальный лекарственный препарат для воспроизведенного ЛП. На данный момент открытым остается вопрос наличия перечня оригинальных ЛП, зарегистрированных на территории ЕАЭС.

Цель ПООБ в новой версии Правил GVP ЕАЭС не меняется – предоставление исчерпывающего критического анализа соотношения «польза–риск» ЛП, но появляется уточняющая информация, что документ не предназначен для незамедлительного представления важной информации о безопасности и эффективности. Выполнение кумулятивной оценки данных о безопасности и эффективности в ПООБ позволяет идентифицировать новые аспекты профиля безопасности или эффективности ЛП.

Новая версия Правил GVP ЕАЭС не предполагает изменения принципов оценки соотношения «польза–риск» в ПООБ. При оценке риска предлагается уделять особое внимание применению ЛП off-label, а при интегрированной оценке соотношения «польза–риск» особо учитывать риски, связанные с применением препарата не в соответствии с общей характеристикой лекарственного препарата (ОХЛП) или инструкцией по медицинскому применению. При этом в Правилах GVP ЕАЭС отсутствуют требования к использованию определенной методологии оценки соотношения «польза–риск», поскольку ее применимость зависит от профиля безопасности ЛП, для которого готовится ПООБ. В большинстве случаев качественные методики

оценки соотношения «польза–риск» могут быть более применимыми и, соответственно, предпочтительными по сравнению с количественными.

Во вторую версию Правил GVP ЕАЭС включен подраздел «Справочная информация», описывающий источники референтных сведений, которые могут использовать ДРУ в качестве справочной информации о ЛП. В случае отсутствия у ДРУ перечня основных данных о лекарственном средстве или основной информации о безопасности для ЛП в качестве справочной информации может быть использована ОХЛП, одобренная уполномоченным органом государства-члена. Данная информация должна быть включена в ПООБ в качестве приложения.

Некоторые изменения коснулись разделов, описывающих требования к содержанию ПООБ. Так, в части II «Краткое изложение (резюме)», согласно новым правилам, должно отражаться только количество государств, на территории которых разрешено применение ЛП, тогда как в первой редакции Правил GVP ЕАЭС имелось требование о предоставлении в данной части ПООБ перечня таких государств. Требование первой версии Правил GVP ЕАЭС, действительно, представляется избыточным, поскольку перечень государств также отражен в разделе 2 части III «Регистрационный статус лекарственного препарата в мире».

Раздел 3 части III «Меры, принятые за отчетный период, в связи с данными о безопасности лекарственного препарата» дополняется информацией о необходимости предоставлять краткие сведения об обновлении статуса регуляторных мер, принятых ранее в отношении данного лекарственного средства. Расширен спектр особенностей применения ЛП, которые необходимо учитывать при составлении подраздела 5.2 части III «Общее число пациентов, подвергшихся воздействию ЛП по данным его применения на рынке». Теперь должно быть приведено описание таких особенностей, как передозировка, развитие зависимости, а также выполнена соответствующая оценка и интерпретация данных о безопасности.

В новой версии Правил GVP ЕАЭС определен единственный терминологический классификатор (раздел 6 части III «Обобщенные табличные данные»). Так, данные о нежелательных реакциях должны быть представлены в обобщенной табличной форме с использованием терминологии Медицинского словаря для регуляторной деятельности (MedDRA). В подразделе 6.1 части III «Справочная информация» необходимо указать

версию терминологического классификатора, используемого для представления нежелательных реакций.

Появляются требования о включении в Раздел 9 части III «Данные других клинических исследований и данные, полученные из других источников» ПООБ нового подраздела 9.2 «Ошибки применения лекарственного препарата». В нем обобщается информация о выявленных случаях ошибок применения или о потенциальных ошибках применения, в том числе не сопровождавшихся развитием нежелательной реакции. В подраздел включается только та информация, которая, согласно оценке ДРУ, может учитываться при интерпретации данных о безопасности или оценке соотношения «польза–риск» ЛП.

Особое внимание в новой версии Правил GVP ЕАЭС уделено процессу управления сигналом. Так, в глоссарии появляется описание процедур по работе с сигналами, а также уточнены определения разных видов сигнальной информации. Подробно описаны критерии отнесения информации к сигнальной, которая подлежит включению в раздел 15 части III «Обзор сигналов (новые, рассматриваемые и завершённые)» ПООБ. Результаты оценки сигналов по безопасности, которая была завершена в отчетный период, должны быть обобщены в подразделе 16.2 части III «Оценка сигнала» ПООБ.

Оценка новой информации по ранее выявленному идентифицированному или потенциальным рискам, которая не была оценена как новый сигнал, представляется в подразделе 16.3 «Оценка рисков и новой информации» ПООБ. К подобной информации относится информация, меняющая классификацию потенциального риска на идентифицированный, или сведения, дополняющие характеристику ранее установленного риска. План характеристики рисков, представленный в подразделе 16.4 ПООБ, дополняется новым пунктом «доза, способ введения».

Более корректно изложены требования к содержанию подраздела 17.1 части III «Важная базисная информация об эффективности лекарственного препарата» ПООБ, в частности, необходимость предоставлять сведения об эффективности ЛП, известные на начало отчетного периода. Информация о доказательной базе в отношении неодобренных показаний по применению включается в подраздел 17.2 «Новая выявленная информация об эффективности» ПООБ, если эти сведения имеют отношение к оценке соотношения «польза–риск».

В разделе 19 «Заключение периодического обновляемого отчета по безопасности и предлагаемые последующие действия» появляется элемент проспективности, заключающийся в описании тех изменений, которые по результатам проведенной оценки предполагается внести в справочную информацию о применении ЛП (ОХЛП и инструкция по медицинскому применению).

Расширен перечень приложений. Так, теперь необходимо предоставлять список источников информации, которые были использованы для подготовки ПООБ. В перечень также должны быть включены предлагаемые проекты информации по ЛП (ОХЛП и инструкция по медицинскому применению). Кроме того, в приложения выносятся информация о предлагаемых дополнительных мероприятиях по фармаконадзору, мерах минимизации риска и обобщенная информация по проблемам по безопасности ЛП в соответствии с редакцией модуля CVII раздела II плана управления рисками по состоянию на начало отчетного периода. Сведения в данных приложениях и информация в ПООБ, согласно рекомендациям новой редакции Правил GVP ЕАЭС, должны быть согласованы.

Также должны быть приложены данные итоговых отчетов пострегистрационных интервенционных и неинтервенционных исследований по безопасности, спонсируемых ДРУ, и данные отчетов о результатах исследований или иных мероприятий по оценке эффективности мер минимизации риска. При этом указывается идентификационный номер исследования (например, номер протокола исследования или иной идентификатор), наименование исследования (сокращенное наименование, если применимо), вид исследования (например, рандомизированное клиническое исследование, когортное исследование, исследование «случай–контроль»), исследуемая популяция, включая государство и другие характеристики популяции (например, педиатрическая популяция или пациенты с нарушением функции почек), статус исследования: выполняемое (исследование начато и продолжается) или завершенное (завершен отчет о клиническом исследовании).

Заключение

Несмотря на имеющиеся изменения в требованиях к предоставлению и содержанию некоторых разделов ПООБ ЛП, предусмотренные второй редакцией Правил GVP ЕАЭС, цели и задачи документа остаются прежними. Вступление в силу новой версии Правил надлежатель

практики фармаконадзора Евразийского экономического союза позволит унифицировать требования к практической деятельности в области фармаконадзора как отечественных, так

и международных ДРУ, что, в свою очередь, будет способствовать выведению ЛП, произведенных в государствах — членах ЕАЭС, на мировой фармацевтический рынок.

Литература / References

1. Асецкая ИЛ, Зырянов СК, Колбин АС, Белоусов ДЮ. Система фармаконадзора в Европейском экономическом союзе. *Качественная клиническая практика*. 2018;(4):53–72.
Asetskaia IL, Zyryanov SK, Kolbin AS, Belousov DYU. Pharmacovigilance system in Eurasian Economic Union. *Good Clinical Practice*. 2018;(4):53–72 (In Russ.).
<https://doi.org/10.24411/2588-0519-2018-10059>
2. Глаголев СВ, Горелов КВ, Чижова ДА. Российский фармаконадзор в условиях нового регулирования — итоги двух лет и перспективы. *Ремедиум*. 2019;(3):8–14.
Glagolev SV, Gorelov KV, Chizhova DA. Russian pharmacovigilance in a newly regulated environment: two-year results and prospects. *Remedium*. 2019;(3):8–14 (In Russ.).
<https://doi.org/10.21518/1561-5936-2019-3-8-14>
3. Гильдеева ГН, Белостоцкий АВ. Актуальные изменения в системе фармаконадзора в России и ЕАЭС. *ФАРМАКОЭКОНОМИКА. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология*. 2019;12(2):86–90.
Gildeeva GN, Belostotsky AV. Recent changes in the pharmacovigilance system in the Russian Federation and the EAEU. *PHARMACOECONOMICS. Modern Pharmacoeconomics and Pharmacoepidemiology*. 2019;12(2):86–90 (In Russ.).
<https://doi.org/10.17749/2070-4909.2019.12.2.86-90>

Вклад авторов. Все авторы подтверждают соответствие своего авторства критериям ICMJE. Наибольший вклад распределен следующим образом: *А.Р. Титова* — разработка концепции работы, написание и редактирование текста рукописи; *Н.В. Косякина, Т.С. Поликарпова и Ю.С. Скородумова* — критический пересмотр текста рукописи; *В.А. Поливанов* — существенный вклад в разработку концепции работы, редактирование, утверждение окончательной версии рукописи для публикации; *К.В. Горелов* — редактирование текста рукописи и утверждение окончательной версии рукописи для публикации.

Благодарности. Работа выполнена без спонсорской поддержки.

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

Authors' contributions. All the authors confirm that they meet ICMJE criteria for authorship. The most significant contributions were as follows. *Alexandra R. Titova* conceptualised the study, drafted and edited the manuscript. *Natalia V. Kosyakina, Tatiana S. Polikarpova, and Yulia S. Skorodumova* critically revised the manuscript. *Vitaliy A. Polivanov* contributed significantly to the study concept, edited the manuscript, and approved the final version for publication. *Kirill V. Gorelov* edited the manuscript, and approved the final version for publication.

Acknowledgements. The study was performed without external funding.

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

ОБ АВТОРАХ / AUTHORS

Титова Александра Романовна, канд. мед. наук.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5583-3056>
TitovaAR@fgu.ru

Косякина Наталья Владимировна.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7769-2477>
KosyakinaNV@gmail.com

Поликарпова Татьяна Сергеевна, канд. мед. наук.

SPIN-код РИНЦ: 1276-6856
PolikarpovaTS@fgu.ru

Скородумова Юлия Сергеевна.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3183-5193>
skorodumovajuly@yandex.ru

Поливанов Виталий Анатольевич.

SPIN-код РИНЦ: 1699-3254
pvit74@gmail.com

Горелов Кирилл Витальевич.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5751-3347>
GorelovKV@roszdravnadzor.gov.ru

Статья поступила 23.01.2023

После доработки 13.02.2023

Принята к печати 10.03.2023

Aleksandra R. Titova, Cand. Sci. (Med.).

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5583-3056>
TitovaAR@fgu.ru

Natalia V. Kosyakina.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7769-2477>
KosyakinaNV@gmail.com

Tatiana S. Polikarpova, Cand. Sci. (Med.).

RISC SPIN-code: 1276-6856
PolikarpovaTS@fgu.ru

Yulia S. Skorodumova.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3183-5193>
skorodumovajuly@yandex.ru

Vitaliy A. Polivanov.

RISC SPIN-code: 1699-3254
pvit74@gmail.com

Kirill V. Gorelov.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5751-3347>
GorelovKV@roszdravnadzor.gov.ru

Received 23 January 2023

Revised 13 February 2023

Accepted 10 March 2023

УДК 615.065:615.22:616.12-008.46
<https://doi.org/10.30895/2312-7821-2023-11-1-52-62>



Оригинальная статья | Original article



Назначение лекарственных препаратов off-label в детской кардиологии: регуляторные аспекты и оценка безопасности методом спонтанных сообщений

Е.О. Кочкина^{1,✉}, Н.В. Верлан¹, Г.Н. Ковальская¹, Т.В. Толстикова^{1,2}

¹ Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования – филиал федерального государственного бюджетного образовательного учреждения дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Юбилейный мкр., д. 100, Иркутск, 664049, Российская Федерация

² Государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Иркутская государственная областная детская клиническая больница», б-р Гагарина, д. 4, Иркутск, 664022, Российская Федерация

✉ Контактное лицо: Кочкина Елена Олеговна kochkina.elena@rambler.ru

РЕЗЮМЕ

В педиатрии широко применяется практика назначения лекарственных препаратов по показаниям, которые не приведены в инструкции по медицинскому применению (off-label): по данным литературы, оно составляет до 45% в стационаре и 10–20% в амбулаторной практике. Анализ такого применения лекарственных препаратов очень важен для практикующего специалиста, так как позволяет аргументировать свои действия на профессиональном уровне.

Цель работы: анализ возможности применения метода спонтанных сообщений для оценки рисков off-label применения кардиологических лекарственных препаратов у детей на примере Иркутской области.

Материалы и методы: проанализирована информация 25 карт-извещений о случаях развития нежелательных реакций (НР) в детской кардиологии, поступивших в базу данных Регионального центра мониторинга безопасности лекарственных средств Иркутской области, и региональные данные АИС Росздравнадзора в период 2009–2020 гг. Критерием включения карт-извещений в исследование являлось наличие причинно-следственной связи между off-label назначением лекарственного препарата и НР с оценкой степени достоверности не менее чем «возможная» по шкале Наранжо.

Результаты: по данным сообщений, применение вне инструкции кардиологических препаратов у детей в основном было ассоциировано с развитием таких НР, как ангионевротический отек, кожные проявления, бронхоспазм. Большинство НР (84%) расценены как серьезные. Препараты были назначены пациентам для лечения сердечной недостаточности, артериальной гипертензии, нарушений сердечного ритма. Сообщения о НР поступали в основном из медицинских организаций стационарного типа (75%).

Выводы: изучение безопасности препаратов посредством анализа базы данных спонтанных сообщений является доступным и информативным методом. Для снижения частоты развития НР необходимо формирование настороженности детских кардиологов в отношении возникновения НР при off-label назначении лекарственных препаратов. Надлежащее осуществление фармаконадзора всеми участниками обращения лекарственных средств, активное вовлечение врачей лечебных специальностей в наблюдение за безопасностью лечения, включение в учебные программы профессионального обучения детских кардиологов и педиатров конкретных разделов по практическому функционированию фармаконадзора будут способствовать повышению качества медицинской помощи.

Ключевые слова: лекарственные средства; off-label; детская кардиология; безопасность лекарственных препаратов; дети; нежелательная реакция; спонтанное сообщение; фармаконадзор; ретроспективное исследование

Для цитирования: Кочкина Е.О., Верлан Н.В., Ковальская Г.Н., Толстикова Т.В. Назначение лекарственных препаратов off-label в детской кардиологии: регуляторные аспекты и оценка безопасности методом спонтанных сообщений. *Безопасность и риск фармакотерапии*. 2023;11(1):52–62. <https://doi.org/10.30895/2312-7821-2023-11-1-52-62>

Off-Label Prescribing in Paediatric Cardiology: Regulatory Aspects and Safety Assessment by Spontaneous Reporting

E.O. Kochkina^{1,✉}, N.V. Verlan¹, G.N. Kovalskaya¹, T.V. Tolstikova^{1,2}

¹ Irkutsk State Medical Academy of Postgraduate Education, Branch Campus of the Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, 100 Yubileyny microdistrict, Irkutsk 664049, Russian Federation

² Irkutsk State Regional Children's Clinical Hospital, 4 Gagarina Blvd, Irkutsk 664022, Russian Federation

✉ Corresponding author: **Elena O. Kochkina** kochkina.elena@rambler.ru

ABSTRACT

In paediatrics, it is a common practice to use pharmaceuticals outside the approved Summary of Product Characteristics (i.e. off-label). According to the literature, up to 45% of inpatient paediatric prescriptions and 10–20% of outpatient ones are for off-label uses. It is essential to analyse such uses, as it helps medical practitioners act reasonably and professionally.

The aim of the study was to explore the possibility of using spontaneous reports to assess the risks of the off-label use of cardiac medicinal products in children in the Irkutsk region.

Materials and methods. The authors analysed 25 reporting forms on adverse drug reactions (ADRs) in paediatric cardiac patients from the database of the Regional Centre for Drug Safety Monitoring of the Irkutsk Region and regional data from the Automated Information System (AIS) of the Federal Service for Surveillance in Healthcare of the Russian Federation (Roszdravnadzor) submitted in 2009–2020. The inclusion criterion for reporting forms was a causal relationship between the off-label use of a medicinal product and the ADR that was scored as “possible” or higher on the Naranjo probability scale.

Results. According to the reporting forms, the off-label use of cardiac medicinal products in children was associated with ADRs, such as angioedema, cutaneous symptoms, and bronchospasm. The majority of ADRs (84%) were considered severe. The medicinal products were prescribed for heart failure, arterial hypertension, and cardiac arrhythmias. The majority of ADR reports (75%) were submitted by inpatient medical organisations.

Conclusions. The analysis of spontaneous ADR reporting databases is a simple and informative method for studying the safety of medicinal products. It is necessary to raise awareness of ADRs associated with off-label prescribing amongst paediatric cardiologists in order to reduce the incidence of ADRs. The following contributions will improve the quality of medical care: all parties involved with pharmaceuticals should adhere to good pharmacovigilance practices, medical practitioners should be actively involved in treatment safety monitoring, and the professional training curricula of paediatric cardiologists and paediatricians should include specific units on the practical functioning of pharmacovigilance.

Key words: medicines; off-label use; paediatric cardiology; drug safety; children; adverse drug reaction; spontaneous report; pharmacovigilance; retrospective study

For citation: Kochkina E.O., Verlan N.V., Kovalskaya G.N., Tolstikova T.V. Off-label prescribing in paediatric cardiology: regulatory aspects and safety assessment by spontaneous reporting. *Safety and Risk of Pharmacotherapy*. 2023;11(1):52–62. <https://doi.org/10.30895/2312-7821-2023-11-1-52-62>

Введение

Большинство современных лекарственных препаратов (ЛП) имеют благоприятный профиль соотношения «польза–риск». Вместе с тем известно, что в ряде случаев нежелательные реакции (НР), возникающие при применении ЛП, могут причинять существенный вред здоровью [1, 2]. В нашей стране медицинская помощь оказывается на основе разработанных стандартов с использованием ЛП, зарегистрированных на территории Российской Федерации, назначение которых осуществляется в соответствии с инструкцией по медицинскому применению (ИМП) (п. 4 ст. 37 Федерального закона от 21.11.2011 № 323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации»¹). При этом в соответствии с п. 5 статьи 37 данного закона «назначение и применение лекарственных препаратов, не входящих в соответствующий стандарт медицинской помощи, в случае наличия медицинских показаний (индивидуальной непереносимости, по жизненным показаниям) осуществляется по решению врачебной комиссии». Кроме того, согласно приказу Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации от 09.08.2005 № 494², предусмотрено «в случае необходимости индивидуальное применение по жизненным показаниям лекарственного средства, не зарегистрированного на территории Российской Федерации. Решение о назначении указанного препарата принимается консилиумом федеральной специализированной медицинской организации, оформляется протоколом и утверждается главным врачом или директором федеральной специализированной медицинской организации».

В настоящее время в клинической практике при назначении лекарственных средств (ЛС) по показаниям, не зарегистрированным в ИМП (off-label), на основании клинических рекомендаций, разработанных профессиональными сообществами и/или ведущими профильными специалистами, должно быть решение врачебной комиссии и оформление дополнительного информированного согласия на применение препарата. Приказ

Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации от 09.08.2005 № 494 затрагивает такие острые вопросы, как назначение ЛП в педиатрии, где широко применяется практика назначения ЛС off-label [1] (по показаниям, которые не зарегистрированы и не приведены в ИМП), а также ЛС, не зарегистрированных на территории Российской Федерации.

В то же время применение ЛП off-label в педиатрической практике распространено во всем мире [2–5]. По данным литературы, применение ЛП off-label имеет место в неонатологии в 90% случаев, 45% препаратов детям назначают off-label в стационаре, 10–20% – амбулаторно [6–7]. Такая ситуация обусловлена тем, что большинство ЛС, применяемых для лечения заболеваний в детском возрасте, не прошли клинических испытаний с участием пациентов детского возраста в ходе процедуры их государственной регистрации и, таким образом, отсутствует научно обоснованная информация о применении этих ЛС у детей. Имеется целый ряд исследований, посвященных данной проблеме [8–10]. В педиатрической кардиологической практике предупреждение прогрессирования патологической симптоматики при ряде серьезных заболеваний часто связано с необходимостью выбора тактики off-label назначений [11, 12], которая может быть сопряжена с повышенным риском развития НР.

Цель работы – анализ возможности применения метода спонтанных сообщений для оценки рисков off-label применения кардиологических ЛП у детей на примере Иркутской области.

Задачи исследования:

- анализ состояния нормативной базы для off-label назначения ЛП детям;
- анализ информации спонтанных сообщений (СС), поступивших в региональную базу данных, о НР на фоне off-label применения кардиологических ЛП у детей;
- систематизация источников поступления информации о НР;
- оценка эффективности метода СС при off-label назначении кардиологических ЛП детям.

¹ Федеральный закон от 21.11.2011 № 323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации».

² Приказ Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации от 09.08.2005 № 494 «О порядке применения лекарственных средств у больных по жизненным показаниям».

Материалы и методы

Исследование проведено на базе Регионального центра мониторинга безопасности лекарственных средств Иркутской области, который функционировал в составе ОГБУЗ «Центр контроля качества и сертификации лекарственных средств Иркутской области» до середины 2019 г., в последующий период привлекалась информация региональных данных АИС Росздравнадзора. На первом этапе работы анализировали нормативную базу, в качестве юридической основы для работы использовали Федеральные законы, нормативно-правовые акты Министерства здравоохранения Российской Федерации и Федеральной службы по надзору в сфере здравоохранения, регламентирующие обращение лекарственных средств³.

На втором этапе осуществляли анализ информации СС. В период с 2009 до 2020 г. была сформирована база данных, включающая 2325 сообщений, из них 581 (24,9%) сообщение содержало данные о НР при применении ЛП в педиатрической практике. Критерием включения карты-извещения о НР или отсутствии терапевтического эффекта ЛП (далее – карта-извещение) в исследование являлось полное их заполнение, а также наличие причинно-следственной связи между применением ЛП и НР с высокой степенью достоверности (не менее чем «возможная» по шкале Наранжо [13]).

Использование анатомо-терапевтическо-химической (АТХ) классификации (ее первого уровня), рекомендованной Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ), и терминологии НР, разработанной ВОЗ (WHO Adverse Reaction Terminology, WHO-ART), обеспечивало валидность данных.

В качестве информационной базы официально утвержденных ИМП ЛП, зарегистрированных на территории Российской Федерации, использовали сайт Государственного реестра лекарственных средств⁴. Необходимо иметь в виду, что информация о ЛП, приведенная в ИМП отдельными производителями, может различаться. Верификацию применения ЛП проводили в соответствии с информационной базой Государственного реестра лекарственных средств. НР распределяли по системно-органным классам в соответствии с терминологией Медицинского словаря для регуляторной

деятельности (Medical Dictionary for Regulatory Activities, MedDRA).

В качестве off-label назначений рассматривали:

- применение ЛП в возрасте, официально не разрешенном в ИМП;
- назначение ЛП по незарегистрированным показаниям;
- применение ЛП при наличии противопоказаний к его применению;
- применение ЛП в дозах, отличных от указанных в ИМП;
- назначение неблагоприятных лекарственных комбинаций;
- применение ЛП по иному пути введения, чем указано в ИМП;
- нарушение целостности неделимой лекарственной формы.

Все результаты заносили в базу данных, разработанную с использованием программы Microsoft Office Excel, 2010. Для проведения анализа информации использовали методы сравнения, описания, контент-анализ.

Статистическую обработку данных проводили с привлечением программных пакетов Statistica 6.1 (StatSoft) и Microsoft Excel (2007). Легитимность сравнения данных в малой группе опиралась на тщательный отбор группы сравнения, в которой соблюдались критерии идентичности фоновых показателей. Качественные переменные были описаны абсолютными (*n*) и относительными (%) величинами.

Результаты и обсуждение

Для оказания медицинской помощи в нашей стране разработаны стандарты лечения с перечнем ЛП, зарегистрированных на территории Российской Федерации, при назначении которых необходимо соблюдать ИМП. В соответствии с п. 5 статьи 37 Федерального закона от 21.11.2011 № 323-ФЗ применение ЛП, не входящих в соответствующий стандарт медицинской помощи, в случае наличия медицинских показаний (индивидуальной непереносимости, по жизненным показаниям) осуществляется по решению врачебной комиссии, оформляется протоколом и утверждается главным врачом или директором федеральной специализированной медицинской организации. В настоящее время в клинической практике при назначении

³ Федеральный закон от 21.11.2011 № 323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации».

Приказ Федеральной службы по надзору в сфере здравоохранения от 15.02.2017 № 1071 «Об утверждении порядка осуществления фармаконадзора».

⁴ <https://grls.rosminzdrav.ru/>

ЛС по показаниям, не зарегистрированным в ИМП (off-label), на основании клинических рекомендаций, разработанных профессиональными сообществами и/или ведущими профильными специалистами, должно быть решение врачебной комиссии и оформление дополнительного информированного согласия на применение препарата.

Распоряжением Правительства Российской Федерации от 16.05.2022 № 1180-р утвержден перечень заболеваний, при которых допускается применение ЛП off-label⁵. В данный перечень входит 21 пункт, которые включают несколько кодов заболеваний, указанных в Международной классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем. В частности, в список вошли болезни системы кровообращения (в том числе миокардиты, кардиомиопатии, сердечная недостаточность) и врожденные аномалии и пороки развития (в том числе врожденные пороки сердца).

Большинство заболеваний сердца у детей (врожденные и приобретенные пороки сердца, миокардиты, кардиомиопатии) сопровождаются признаками сердечной недостаточности (СН). Согласно клиническим рекомендациям Министерства здравоохранения Российской Федерации, для лечения хронической СН у детей⁶ (далее – клинические рекомендации) применяют такие группы ЛС, как ингибиторы ангиотензин превращающего фермента (иАПФ), блокаторы рецепторов к ангиотензину II, блокаторы β-адренергических рецепторов, диуретики, сердечные гликозиды, антиаритмические препараты и др. Из группы иАПФ для применения в педиатрической практике рекомендованы такие препараты, как эналаприл⁷ и каптоприл⁸, но в ИМП этих препаратов указано, что они противопоказаны детям до 18 лет, безопасность и эффективность их применения у педиатрических пациентов не установлены. Врачу приходится делать выбор между формальной позицией ограничения возможностей лекарственной терапии и той пользой, которую на практике может принести применение

препарата. ЛП должен быть назначен только при отсутствии возможности альтернативной терапии. Оптимальным является принятие решения клинико-экспертной комиссией с участием клинического фармаколога.

Имеющийся опыт применения каптоприла и эналаприла у детей свидетельствует о реализации фармакологического потенциала этих препаратов, но все же информация о возможных осложнениях должна быть в поле зрения специалиста. Дети первых месяцев жизни могут быть более восприимчивыми к неблагоприятным гемодинамическим эффектам каптоприла. В ИМП каптоприла приведены данные о возможном чрезмерном, длительном и непредсказуемом снижении артериального давления (АД) и связанных с ним осложнениях, включая олигурию и судороги⁹. Частыми побочными реакциями при лечении иАПФ являются кашель, связанный с блокадой разрушения брадикинина и некоторых других нейромедиаторов в слизистой бронхов; азотемия, возможная при снижении клубочковой фильтрации <30 мл/ч; гиперкалиемия за счет калийсберегающего эффекта; гипотония вследствие вазодилатации за счет быстрого воздействия на циркулирующие нейрогормоны. Возможно также развитие ангионевротического отека, нейтропении и тромбоцитопении¹⁰.

Согласно клиническим рекомендациям, блокаторы рецепторов к ангиотензину II (в частности, лозартан) рекомендованы для лечения СН детям в возрасте с 6 лет. В то же время в ИМП препарата в разделе «Противопоказания к применению» указан детский и подростковый возраст до 18 лет¹¹. Возможные виды побочного действия препарата те же, что и у иАПФ (исключение – отсутствует кашель).

Основным препаратом из группы блокаторов β-адренергических рецепторов, рекомендованным для лечения хронической СН у детей, является карведилол. В клинических рекомендациях указано, что данный препарат можно назначать для лечения детей любого возраста, включая новорожденных. И снова обращаем внимание,

⁵ Распоряжение Правительства Российской Федерации от 16.05.2022 № 1180-р «О перечне заболеваний или состояний (групп заболеваний или состояний), при которых допускается применение лекарственного препарата в соответствии с показателями (характеристиками) лекарственного препарата, не указанными в инструкции по его применению».

⁶ <https://www.pediatr-russia.ru/information/klin-rek/deystvuyushchie-klinicheskie-rekomendatsii/XCH%20дети%20СПV1.pdf?ysclid=lbmlabbn2h39592139>

⁷ https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=afa41ccb-2e03-4895-9771-b6872add1eb7

⁸ https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=bc5100cf-309f-4f56-9d28-ee32ff12d110

⁹ <https://www.rlsnet.ru/active-substance/kaptopril-9>

¹⁰ https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=bc5100cf-309f-4f56-9d28-ee32ff12d110

¹¹ https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=a35babd3-28fc-470a-819d-dc7079bde1aa

что указанный в ИМП препарата¹² возраст детей до 18 лет является противопоказанием к его применению, а среди НР отмечают одышку, бронхоспазм, кожные аллергические реакции и др.

Диуретики являются неотъемлемой частью комплексного лечения детей с СН. В клинических рекомендациях указаны тиазидные диуретики: гидрохлоротиазид+триамтерен, гидрохлоротиазид, в том числе в сочетании со спиронолактоном. При СН стадий IIБ и III препаратами выбора являются мощные диуретики (фуросемид, этакриновая кислота, торасемид). При этом в ИМП этих препаратов в большинстве случаев имеются ограничения по возрасту. Так, торасемид¹³ противопоказан детям до 18 лет, фуросемид, гидрохлоротиазид – до 3 лет, этакриновая кислота – до 2 лет. Среди перечисленных препаратов только у спиронолактона нет противопоказаний по возрасту.

Для улучшения сократительной способности сердца применяют инотропные препараты, прежде всего дигоксин, относящийся к группе сердечных гликозидов. В соответствии с клиническими рекомендациями, данный препарат назначают детям любого возраста, включая новорожденных. Согласно инструкции, дигоксин противопоказан детям до 3 лет¹⁴, недостаточно изучены антиаритмические препараты IV класса – блокаторы калиевых каналов. С этой целью у детей рекомендуется назначать амиодарон или соталол. Для купирования приступа суправентрикулярной пароксизмальной тахикардии препаратом первой очереди является аденозин. В ИМП амиодарона¹⁵ и соталола¹⁶ имеются рекомендации «с осторожностью применять в возрасте до 18 лет». Аденозин противопоказан детям до 18 лет¹⁷.

Таким образом, большинство ЛП, рекомендуемых для лечения СН в детской кардиологии, не разрешены к использованию в педиатрической практике. Специалисту сложно действовать строго в рамках ИМП для решения лечебных задач, что объясняет необходимость off-label назначений. В то же время нужно принимать во внимание, что риски осложнений фармакотерапии при применении ЛП off-label у детей недостаточно изучены. Использование ЛП по незарегистрированным показаниям может

стать причиной развития медикаментозных осложнений и прогрессирования болезни.

При off-label назначении ЛС нужно представлять возможные риски, и практика их оценки методом СС весьма актуальна. Существующие противоречия между данными ИМП ЛП и клиническими рекомендациями по лечению заболеваний у детей, в частности СН, приводят к необходимости применения ряда ЛП off-label. Для оценки возможных рисков при off-label назначении ЛП в детской кардиологии может быть применен метод анализа СС. Мы изучили информацию о НР при off-label назначении детям ЛП в кардиологии.

Из базы данных Регионального центра мониторинга безопасности лекарственных средств Иркутской области по указанным критериям для анализа отобраны 25 сообщений о НР, возникших при off-label назначениях в детской кардиологической практике, что составило 1,08% от общего числа сообщений и 4,3% от количества сообщений, поступивших от педиатров. 20 сообщений поступили из стационаров, 5 – из амбулаторно-поликлинических детских медицинских организаций (табл. 1). Следует отметить, что все эти медицинские организации являлись бюджетными учреждениями. Количество сообщений, таким образом, было очень небольшим, и это явилось существенным ограничением исследования, которое не позволило нам сделать выводы о реальной частоте НР при off-label применении кардиологических ЛП у детей.

При оценке данных по динамике сбора извещений о НР при off-label назначениях в детской кардиологии за 10-летний период отмечено увеличение сообщений о НР на 55,1% в 2013 г., то есть на пятый год от времени поступления первой информации в базу данных. После проверок Росздравнадзора отмечалось возрастание активности профильных специалистов (кардиологов) при обсуждении назначения ЛП по льготному отпуску.

Извещения о НР при off-label применении касались 15 различных групп фармакологических препаратов по АТХ-классификации. Наибольшее количество сообщений относилось к противомикробным препаратам для системного использования, на втором месте были ЛП для лечения

¹² https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=e1cb5daf-c088-41dc-b17a-2fe0af8e79af

¹³ https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=09d35a05-8cc8-4cf6-8643-d24b0cc1e27e

¹⁴ https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=d4d2ac69-f9ca-4082-afbc-7178acc85409

¹⁵ https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=a13a3b57-bbd3-4ee6-b38f-7b35a87bbc4c

¹⁶ https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=4504afe9-1319-4960-bc84-ab04c51544af

¹⁷ https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=0bbaa676-dacd-47ac-a6f7-4a6a5dde793d

Таблица 1. Источники поступления сообщений о нежелательных реакциях при назначении лекарственных препаратов off-label в детской кардиологии (по данным Регионального центра мониторинга безопасности лекарственных средств Иркутской области)

Table 1. Sources of reports on adverse drug reactions associated with off-label prescribing in paediatric cardiology (according to the Regional Centre for Drug Safety Monitoring of the Irkutsk Region)

Источник сообщения <i>Report source</i>	Количество сообщений <i>Number of reports</i>	
	ед./pcs	%
Детские больницы <i>Paediatric hospitals</i>	18	72,0
Специализированные больницы (в том числе по профилю медицинской помощи), а также специализированные больницы государственной и муниципальной систем здравоохранения <i>Specialised hospitals (including specialty ones) and hospitals belonging to the federal and local health systems</i>	2	8,0
Детские поликлиники <i>Paediatric polyclinics</i>	5	20,0
Всего <i>Total</i>	25	100,0

заболеваний нервной системы, затем – для лечения заболеваний пищеварительного тракта и сердечно-сосудистой патологии (вазоактивные, антигипертензивные, антиаритмические).

При рассмотрении гендерно-возрастных характеристик пациентов установлено, что чаще НР при применении кардиологических препаратов развивались у девочек (в 17 случаях, 68,0%), реже – у мальчиков (в 8 случаях, 32,0%). Наибольшее количество случаев НР (20) зафиксировано у пациентов в возрасте от 1 до 14 лет (уровень значимости $p < 0,05$). Перечень зарегистрированных НР был разнообразным. В частности, у пациентов были отмечены ангионевротический отек, кожные проявления, бронхоспазм, нарушения сердечного ритма.

В 15 случаях (60%) ЛС применялись по незарегистрированным показаниям. При определении состояний, по поводу которых пациентам назначались ЛП off-label, выявлено, что наиболее часто это касалось антиаритмических препаратов и ЛС для терапии хронической СН – 10 случаев (40%). При этом в 7 случаях (28%) дозы превышали рекомендуемые в клинических рекомендациях, кратность приема не соответствовала ИМП в 5 назначениях (20%). Наличие противопоказаний к применению ЛП выявлено в 3 ситуациях (12%), нарушения целостности неделимой формы – в 9 случаях (36%), неэффективность терапии была отмечена в одном случае (4%). В одном сообщении зафиксировано применение неблагоприятной лекарственной комбинации.

НР, описанные в 21 сообщении (84%), были расценены как серьезные: госпитализация и ее

продление, угроза жизни, клинически значимое событие. В 17 случаях (68%) нежелательные эффекты были указаны в ИМП препарата, то есть были ожидаемы (но отражались на клиническом состоянии пациентов с необходимостью проведения корректирующих лечебных мероприятий), в 8 случаях (32%) они были неожиданными: повышение активности трансаминаз, фотосенсибилизация, нарушение сердечного ритма. Во всех наблюдениях пациенты выздоравливали без последствий.

Были проанализированы возможные факторы риска развития НР (отягощенный аллерго- и лекарственный анамнез, патология экскреторных органов, одновременное применение большого количества ЛС). У половины пациентов сочетались два фактора риска. Предположение о том, что такое фоновое отягощение могло сказаться на трактовке причинного фактора, исключалось верификацией события по критериям шкалы Наранжо.

Степень достоверности причинно-следственной связи во всех случаях была высокой (определенная, вероятная, возможная). В двух извещениях приведена информация о применении нескольких подозреваемых ЛП.

В настоящее время организовать лечебный процесс в педиатрическом стационаре без применения препаратов off-label невозможно, это особенно актуально при оказании медицинской помощи детям с тяжелыми заболеваниями. По данным нашего анализа доля таких назначений может составлять 60–70%. Однако полученные нами результаты и данные

литературы [14–16] свидетельствуют о том, что при применении ЛП off-label могут развиваться НР. Следовательно, подтверждается постулат, что препараты должны назначаться только по установленным показаниям [16–18].

Основными причинами лекарственных осложнений, видимо, являются фармакологические характеристики ЛС. У детей их проявления часто не установлены: в ИМП при изложении специфического действия у особых групп пациентов в таких случаях приводится фраза «исследования на детях не проводились». Немаловажным моментом при этом является то, что при изучении патогенеза заболеваний не определены их особенности в различные периоды детства. Следовательно, теоретически применение ЛС off-label должно рассматриваться как самостоятельный фактор риска.

Обязанность осуществления фармаконадзора возложена на все субъекты обращения ЛС¹⁸, в том числе на медицинские организации и пациентов [19, 20]. По информации, поступившей в Региональный центр мониторинга безопасности лекарственных средств Иркутской области, основными источниками сообщений о НР при применении ЛП off-label в детской кардиологии являлись стационары, меньшую активность проявляли амбулаторно-поликлинические организации. Тот факт, что основной объем сообщений о серьезных НР поступил из стационаров, является закономерным, поскольку при возникновении НР коррекцию неблагоприятной симптоматики приходилось проводить в стационарных условиях.

Актуальным оказался вопрос качества заполнения карт-извещений. В трети случаев возникла необходимость уточнения информации, проведения консультаций по трактовке возникшего события. Ранее при анкетировании врачей в период прохождения ими тематического усовершенствования по вопросам фармаконадзора нами выявлено, что 85% из них никогда не заполняли сообщения о НР. Большинство практикующих врачей предпочитают передавать информацию специалисту, ответственному за фармаконадзор в медицинской организации. А ведь важно, чтобы врачи сами умели выявлять и оценивать степень достоверности причинно-следственной связи, не боялись сообщать о развитии НР, умели заполнять карту-извещение о НР.

При назначении ЛС off-label необходима всесторонняя оценка соотношения «польза–риск», и не всегда такое назначение оправдано. Знание структуры НР, изучить которую позволяет анализ СС, может быть условием для разработки мер, направленных на оптимизацию медикаментозного лечения. С другой стороны, использование метода СС не позволяет оценить истинную частоту событий, в том числе в связи с «недосообщением» информации. По данным литературы [20, 21], причинами этого могут быть низкая мотивация врачей, нехватка времени на заполнение бланков и отправку сообщений, недостаточные знания врачей и пациентов в области фармаконадзора, боязнь административных наказаний и постановки под сомнение компетентности врача, который назначает тот или иной препарат.

Определенные сложности вызывает и диагностика НР у детей различных возрастных групп. Так, у детей раннего возраста могут развиваться НР, связанные с нарушением режима назначения ЛП, с отсутствием возможности прогнозирования лекарственных взаимодействий [22, 23]. Нужно согласиться с тем, что мотивация проводить такую работу связана с мнением конкретного специалиста. Инициатива, видимо, должна исходить от уполномоченных по фармаконадзору и от экспертов по внутреннему контролю качества медицинской помощи. Тем не менее данный метод, безусловно, полезен для оценки текущих тенденций и предотвращения рисков, создающих угрозу здоровью.

Заключение

Анализ результатов проведенного исследования показал, что off-label применение ЛП в педиатрической кардиологической практике приводило к развитию НР в 4,3% случаев. НР были зарегистрированы при off-label применении ЛП для лечения хронической сердечной недостаточности, артериальной гипертензии, нарушений сердечного ритма. В основном с развитием НР было ассоциировано применение вазоактивных, антиаритмических, антигипертензивных препаратов. При этом спектр НР был широким (ангионевротический отек, кожные проявления, бронхоспазм, нарушение сердечного ритма, повышение активности трансаминаз и др.).

Таким образом, изучение безопасности препаратов посредством анализа базы данных СС

¹⁸ Федеральный закон от 12.04.2010 № 61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств».

Приказ Федеральной службы по надзору в сфере здравоохранения от 15.02.2017 № 1071 «Об утверждении порядка осуществления фармаконадзора».

является доступным и информативным методом. Анализ роли off-label использования ЛП в развитии осложнений фармакотерапии у пациентов детского возраста и структуры НР, в том числе с помощью метода СС, позволит прогнозировать риски лекарственной терапии. Крайне важно понимать, какие группы ЛП и какие возрастные категории пациентов заслуживают наибольшего внимания, прицельного динамического наблюдения и формирования адекватных схем назначения.

Определение основных характеристик и закономерностей развития НР, изученность деталей создают условия для приемлемости использования этих данных при определенных заболеваниях. Эти данные позволяют определить основные направления деятельности специалистов по минимизации рисков лекарственных

осложнений, в частности, по контролю триггерных факторов, и создать матрицы соответствия показаний и противопоказаний препарата состоянию пациента.

Для снижения частоты развития НР необходимо формирование настороженности врачей, в том числе кардиологов, на предмет возникновения НР при off-label назначении ЛП детям. Надлежащее осуществление фармаконадзора всеми участниками обращения лекарственных средств, активное вовлечение врачей лечебных специальностей в наблюдение за безопасностью лечения, включение в учебные программы профессионального обучения кардиологов и педиатров конкретных разделов по практическому функционированию методов фармаконадзора будет способствовать повышению качества медицинской помощи.

Литература / References

1. Титова АР, Асецкая ИЛ, Поливанов ВА, Зырянов СК, Глаголев СВ. Структура «off-label» назначений лекарственных препаратов у детей: анализ российской базы данных спонтанных сообщений. *Педиатрия*. 2016;95(6):75–84.
Titova AR, Asetskaia IL, Polivanov VA, Zyryanov SK, Glagolev SV. Off-label structure of drugs prescription for children: an analysis of the Russian spontaneous reports database. *Pediatrics*. 2016;95(6):75–84 (In Russ.).
2. Мустафина-Бредихина ДМ. Применение лекарственных препаратов off-label: международный опыт и перспективы. *Неонатология: новости, мнения, обучение*. 2015;1(7):77–9.
Mustafina-Bredikhina DM. Off-label prescription drugs use: international practice and perspectives on Russia. *Neonatology: News, Opinions, Training*. 2015;1(7):77–9 (In Russ.).
3. Gore R, Chugh PK, Tripathi CD, Lhamo Y, Gautam S. Pediatric off-label and unlicensed drug use and its implications. *Curr Clin Pharmacol*. 2017;12(1):18–25.
<https://doi.org/10.2174/1574884712666170317161935>
4. Титова АР, Асецкая ИЛ, Зырянов СК, Поливанов ВА. Нерегламентированное (off-label) применение лекарственных препаратов в педиатрической практике: нерешенные проблемы. *Педиатрическая фармакология*. 2015;12(3):304–8.
Titova AR, Asetskaia IL, Zyryanov SK, Polivanov VA. Off-label drug use in pediatric practice: unsolved problems. *Pediatric Pharmacology*. 2015;12(3):304–8 (In Russ.).
<https://doi.org/10.15690/pf.v12i3.1355>
5. García-López I, Fuentes-Ríos JE, Manrique-Rodríguez S, Cecilia M, Fernández-Llamazares CM. Off-label and unlicensed drug use: results from a pilot study in a pediatric intensive care unit. *An Pediatr (Barc)*. 2017;86(1):28–36.
<https://doi.org/10.1016/j.anpedi.2016.01.026>
6. Колбин АС, Шабалов НП, Любименко ВА. Частота использования нелецензированных лекарств в неонатологии: данные фармакоэпидемиологического исследования. *Педиатрическая фармакология*. 2007;4(4):35–40.
Kolbin AS, Shabalov NP, Lyubimenko VA. Usage rate of the unlicensed medications in neonatology: data of the pharmaco epidemiological research. *Pediatric Pharmacology*. 2007;4(4):35–40 (In Russ.).
7. Василевский ИВ. Клиническая фармакология и педиатрическая практика. *Международные обзоры: клиническая практика и здоровье*. 2014;(6):5–23.
Vasilevsky IV. Clinical pharmacology and pediatric practice. *International Reviews: Clinical Practice and Health*. 2014;(6):5–23 (In Russ.).
8. Joret-Descout P, Prot-Labarthe S, Brion F, Bataille J, Hartmann JF, Bourdon O. Off-label and unlicensed utilisation of medicines in a French paediatric hospital. *Int J Clin Pharm*. 2015;37(6):1222–7.
<https://doi.org/10.1007/s11096-015-0191-3>
9. Титова АР, Асецкая ИЛ, Зырянов СК, Поливанов ВА. Российское исследование «off-label» назначений лекарственных препаратов в педиатрической практике: 2015 год vs 2012 год. *Качественная клиническая практика*. 2016;(4):54–62.
Titova AR, Asetskaia IL, Zyryanov SK, Polivanov VA. The Russian study of “off-label” drug use in pediatric practice: 2015 vs 2012. *Good Clinical Practice*. 2016;(4):54–62 (In Russ.).
10. Кутехова ГВ, Лепяхин ВК, Романов БК. Выявление назначения лекарственных средств с нарушениями предписаний инструкции (off-label) в педиатрической практике. *Ведомости Научного центра экспертизы средств медицинского применения*. 2012;(3):23–7.

- Kutekhova GV, Lepakhin VK, Romanov BK. Detection of violations in prescribing medicines (off-label prescriptions) in pediatric patients. *Bulletin of the Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products*. 2012;(3):23–7 (In Russ.).
11. Бокерия ЕЛ, Шумакова ОВ, Иванец ТЮ, Казанцева ИА. Диагностика и лечение хронической сердечной недостаточности у новорожденных. *Неонатология: новости, мнения, обучение*. 2021;9(4):26–33. Bokeriya EL, Shumakova OV, Ivanets TYu, Kazantseva IA. Diagnostics and treatment of chronic heart failure in newborns. *Neonatology: News, Opinions, Training*. 2021;9(4):26–33 (In Russ.).
<https://doi.org/10.33029/2308-2402-2021-9-4-26-33>
 12. Драпкина ОМ, Шепель РН, Марцевич СЮ, Кутишенко НП, Бернс СА, Булгакова ЕС и др. Оценка информированности и опыт применения лекарственных препаратов off-label врачами клинических специальностей. *Кардиология*. 2021;61(5):41–50. Drapkina OM, Shepel RN, Martsevich SYu, Kutishenko NP, Berns SA, Bulgakova ES, et al. Assessment of awareness and experience of using off-label drugs by doctors of clinical specialties. *Kardiologiya*. 2021;61(5):41–50 (In Russ.).
<https://doi.org/10.18087/cardio.2021.5.n1510>
 13. Naranjo CA, Busto U, Sellers EM, Sandor P, Ruiz I, Roberts EA, et al. A method for estimating the probability of adverse drug reactions. *Clin Pharmacol Ther*. 1981;30(2):239–45.
<https://doi.org/10.1038/clpt.1981.154>
 14. Марцевич СЮ, Навасардян АР, Комкова НА. Назначение лекарственных средств не в соответствии с официальной инструкцией по медицинскому применению (off-label). Возможные причины, виды и последствия. Правовое регулирование в Российской Федерации. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии*. 2017;13(5):667–75. Martsevich SYu, Navasardjan AR, Komkova NA. Off-label prescribing. Possible causes, types and consequences. Legal regulation in the Russian Federation. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2017;13(5):667–75 (In Russ.).
<https://doi.org/10.20996/1819-6446-2017-13-5-667-674>
 15. Габай ПГ, Багмет НА. Использование лекарственных средств офф-лейбл: ответственность медицинского работника и медицинской организации. *Российский следователь*. 2017;(17):19–24. Gabay PG, Bagmet NA. Off-label use of pharmaceutical drugs: liability of medical officer and medical institution. *Russian Investigator*. 2017;(17):19–24 (In Russ.).
 16. Вольская ЕА. Узкие границы свободы: применение лекарственных препаратов вне инструкции. *Ремедиум*. 2017;(7–8):6–10. Volskaya EA. Narrow limits of freedom: off label use of medicinal products. *Remedium*. 2017;(7–8):6–10 (In Russ.).
<https://doi.org/10.21518/1561-5936-2017-7-8-6-10>
 17. Зырянов СК, Белоусов ЮБ. Использование лекарств в педиатрии: есть ли проблемы? *Медицинские технологии. Оценка и выбор*. 2011;2(4):37–41. Zyryanov SK, Belousov YuB. Drug use in pediatrics: are there any problems? *Medical Technologies. Assessment and Choice*. 2011;2(4):37–41 (In Russ.).
 18. Завидова СС, Намазова-Баранова ЛС, Тополянская СВ. Клинические исследования лекарственных препаратов в педиатрии: проблемы и достижения. *Педиатрическая фармакология*. 2010;10(1):6–14. Zavidova SS, Namazova-Baranova LS, Topolyanskaya SV. Clinical trials of drugs in pediatrics: problems and achievements. *Pediatric Pharmacology*. 2010; 7(1):6–14 (In Russ.).
 19. Бунятян НД, Коробов НВ, Утешев ДБ, Яворский АН. Некоторые аспекты назначения и продвижения лекарственных препаратов «вне инструкции». *Медицинские технологии. Оценка и выбор*. 2010;(2):49–53. Bunyatyan ND, Korobov NV, Uteshev DB, Yavoriskii AN. Off-label drugs: some aspects of their use and promotion. *Medical Technologies. Assessment and Choice*. 2010;(2):49–53 (In Russ.).
 20. Крашенинников АЕ, Романов БК, Сафиуллин РС. Проблема недостаточной вовлеченности населения в систему фармаконадзора. *Пермский медицинский журнал*. 2018;35(4):50–5. Krashennnikov AE, Romanov BK, Safiullin RS. Problem of insufficient involvement of population into pharmacovigilance system. *Perm Medical Journal*. 2018;35(4):50–5 (In Russ.).
<https://doi.org/10.17816/pmj35450-55>
 21. Хосева ЕН, Морозова ТЕ. Проблемные аспекты развития системы фармаконадзора в Российской Федерации на современном этапе (обзор). *Качественная клиническая практика*. 2013;(3)40–5. Khoseva EN, Morozova TE. Problems of development of a pharmacovigilance in Russia at the present stage (review). *Good Clinical Practice*. 2013;(3)40–5 (In Russ.).
 22. Кузнецова ЕЮ, Овчинникова ПП, Семенчева АС. Проблема применения лекарственных препаратов «off-label» в России. *Международный научно-исследовательский журнал*. 2020;9–1(99):133–8. Kuznetsova EYu, Ovchinnikova PP, Semencheva AS. The problem of applying “off-label” medication in Russia. *International Research Journal*. 2020;9–1(99):133–8 (In Russ.).
<https://doi.org/10.23670/IRJ.2020.99.9.022>
 23. Цыганкова ОВ, Батлук ТИ, Латынцева ЛД, Платонов ДЮ, Ахмеджанов НМ. Юридические и медицинские аспекты назначения лекарственных средств вне инструкции. Точка зрения. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии*. 2019;15(1):130–4. Tsygankova OV, Batluk TI, Latyntseva LD, Platonov DYu, Akhmedzhanov NM. Legal and medical aspects of off-label medication use. Point of view. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2019;15(1):130–4 (In Russ.).
<https://doi.org/10.20996/1819-6446-2019-15-1-130-134>

Вклад авторов. Все авторы подтверждают соответствие своего авторства критериям ICMJE. Наибольший вклад распределен следующим образом: *Е.О. Кочкина* – концепция и дизайн исследования, сбор карт-извещений, введение данных в АИС Росздравнадзора; *Н.В. Верлан* – анализ нормативных документов, написание и редактирование текста рукописи; *Г.Н. Ковальская* – концепция исследования, сбор данных литературы, редактирование текста рукописи; *Т.В. Толстикова* – анализ данных литературы, написание текста рукописи.

Соответствие принципам этики. Исследование проводилось в соответствии с этическими принципами медицинских исследований с участием человека, изложенными в Хельсинкской декларации. Авторы заявляют, что одобрение комитетом по этике не требовалось, поскольку проанализированные сведения были основаны на обезличенных данных, и в исследовании непосредственно не участвовали люди.

Благодарности. Работа выполнена без спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Н.В. Верлан является членом редколлегии журнала «Безопасность и риск фармакотерапии». Остальные авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Authors' contributions. All the authors confirm that they meet the ICMJE criteria for authorship. The most significant contributions were as follows. *Elena O. Kochkina* conceptualised and designed the study, collected the ADR reporting forms, entered the data to the AIS of Roszdravnadzor. *Nadezhda V. Verlan* analysed regulatory documents, drafted and edited the manuscript. *Galina N. Kovalskaya* conceptualised the study, collected literature data, and edited the manuscript. *Tatiana V. Tolstikova* analysed literature data and drafted the manuscript.

Ethics approval. The study was conducted in full compliance with the ethical principles for medical research involving human subjects described in the Declaration of Helsinki. According to the authors, the analysis was based on anonymised data, and the study did not involve direct participation of human subjects. Hence, this work is exempt from the ethics approval process.

Acknowledgements. The study was performed without external funding.

Conflict of interest. Nadezhda V. Verlan is a member of the Editorial Board of *Safety and Risk of Pharmacotherapy*. The other authors declare no conflict of interest requiring disclosure in this article.

ОБ АВТОРАХ / AUTHORS

Кочкина Елена Олеговна, канд. мед. наук.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4955-5210>

kochkina.elena@rambler.ru

Верлан Надежда Вадимовна, д-р мед. наук, профессор.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4603-0200>

nadverlan@mail.ru

Ковальская Галина Николаевна, д-р фарм. наук, профессор.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4472-4003>

kovalskaya_gn@mail.ru

Толстикова Татьяна Вячеславовна, канд. мед. наук.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7086-407X>

tv_tolstikova@mail.ru

Elena O. Kochkina, Cand. Sci. (Med.).

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4955-5210>

kochkina.elena@rambler.ru

Nadezhda V. Verlan, Dr. Sci. (Med.), Professor.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4603-0200>

nadverlan@mail.ru

Galina N. Kovalskaya, Dr. Sci. (Pharm.), Professor.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4472-4003>

kovalskaya_gn@mail.ru

Tatiana V. Tolstikova, Cand. Sci. (Med.).

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7086-407X>

tv_tolstikova@mail.ru

Статья поступила 30.09.2022

После доработки 30.01.2022

Принята к печати 10.03.2023

Received 30 September 2022

Revised 30 January 2022

Accepted 10 March 2023

УДК 615.456:615.06

<https://doi.org/10.30895/2312-7821-2023-11-1-333>

Научно-методическая статья | Scientific methodology article



Фармацевтические риски инъекционной фармакотерапии: роль медицинской сестры

С.Н. Егорова, Ю.А. Абдуллина[✉]

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Казанский государственный медицинский университет»
Министерства здравоохранения Российской Федерации,
ул. Бутлерова, д. 49, Казань, 420012, Российская Федерация

✉ Контактное лицо: **Абдуллина Юлия Ахатовна** abdullina.prof@yandex.ru

РЕЗЮМЕ

Особую группу рисков при проведении инъекционной фармакотерапии медицинскими сестрами составляют фармацевтические факторы, такие как приготовление раствора для инъекций во флаконах перед введением, режим хранения, маркировка упаковки, необходимость индивидуального дозирования инъекционных растворов.

Цель работы: выявить факторы, повышающие риск возникновения ошибок сестринского персонала при приготовлении, хранении и маркировке лекарственных препаратов для инъекций на основании анализа ГОСТ Р 52623.4-2015.

Материалы и методы: проанализирован ГОСТ Р 52623.4-2015 «Технологии выполнения простых медицинских услуг инвазивных вмешательств». Проведена оценка риска методом FMEA (анализ видов и последствий отказов).

Результаты: выявлены фармацевтические риски, причины и источники опасных событий при введении препаратов для парентерального применения: в ГОСТ Р 52623.4-2015 не указан порядок смешивания лекарственных препаратов во флаконе, не регламентирован выбор растворителя для лиофилизированных порошков, не описана процедура маркировки вскрытых флаконов, не отмечена недопустимость хранения шприцев/капельниц с лекарственным препаратом до введения пациенту, не отмечена необходимость подогрева водного раствора при хранении в холодильнике или при наличии в инструкции по медицинскому применению указания о том, что температура используемого раствора должна быть 36–38 °С, не описан порядок визуального определения объема раствора в шприце при индивидуальном дозировании препаратов для парентерального применения у детей. Оценка рисков методом FMEA позволила установить, что источниками наибольшего риска являются манипуляции смешивания лекарственных препаратов во флаконе и хранения шприца/капельницы до введения пациенту.

Выводы: для повышения безопасности инъекционной фармакотерапии необходимо совершенствование государственного стандарта путем расширения перечня причин опасных событий. В медицинских организациях целесообразно включить вопросы предотвращения фармацевтических рисков в программы внутрипроизводственного обучения медицинских сестер с привлечением специалистов в области фармации, а также шире привлекать сестринский персонал к обсуждению ошибок фармакотерапии.

Ключевые слова: фармацевтические риски; ошибки лекарственной терапии; безопасность фармакотерапии; инъекции; инфузии; медицинская сестра; управление рисками; ГОСТ Р 52623.4-2015; FMEA

Для цитирования: Егорова С.Н., Абдуллина Ю.А. Фармацевтические риски инъекционной фармакотерапии: роль медицинской сестры. *Безопасность и риск фармакотерапии*. 2023;11(1):63–72. <https://doi.org/10.30895/2312-7821-2023-11-1-333>

© С.Н. Егорова, Ю.А. Абдуллина, 2023

Pharmaceutical Risks of Injection Therapy: The Role of a Nurse

S.N. Egorova, Yu.A. Abdullina✉

Institute of Pharmacy, Kazan State Medical University,
49 Butlerov St., Kazan 420012, Russian Federation

✉ Corresponding author: **Yulia A. Abdullina** abdullina.prof@yandex.ru

ABSTRACT

Nurse-administered injections come with a special set of risks, including such pharmaceutical factors as preparation of medicinal products in a vial prior to administration, conditions of their further storage, labelling of packages, and the need for personalised dosing of solutions for injection.

The aim of the study was to analyse Russian state standard GOST R 52623.4-2015 and identify factors contributing to the risk of nursing staff's errors in preparing, storing, and labelling of medicinal products for injection.

Materials and methods. The authors analysed GOST R 52623.4-2015 Technologies for Performing Simple Medical Services of Invasive Interventions and assessed the identified risks by the FMEA method (failure modes and effects analysis).

Results. The authors identified pharmaceutical risks, causes, and sources of hazardous events that occur during administration of parenteral medicinal products. The standard does not instruct readers on the order of mixing medicines in a vial and on choosing solvents for lyophilised powders. There is no labelling procedure for opened vials in the document. It does not stress the inadmissibility of pre-administration storage of a syringe/dropper with a medicinal product. The document lacks information on the need to warm the aqueous solutions that are stored in a refrigerator and/or administered at a temperature of 36–38 °C as per the package leaflet. The standard does not include a procedure for visual estimation of the volume of a solution drawn into a syringe for individual dosing of medicinal products to children. According to the FMEA risk assessment, the highest risks are posed by the order of mixing medicines in a vial and by the storage of syringes/droppers prior to administration to patients.

Conclusions. To improve the safety of injection therapy, it is necessary to supplement the state standard with the identified causes of hazardous events. Nursing staff in medical organisations would benefit from in-house training on prevention of pharmaceutical risks carried out with the help of specialists in pharmaceuticals and from wider involvement in discussing pharmacotherapy errors.

Key words: pharmaceutical risks; medication errors; safety of pharmacotherapy; injections; infusions; nurse; risk management; Russian State Standard GOST R 52623.4-2015; FMEA

For citation: Egorova S.N., Abdullina Yu.A. Pharmaceutical risks of injection therapy: the role of a nurse. *Safety and Risk of Pharmacotherapy*. 2023;11(1):63–72. <https://doi.org/10.30895/2312-7821-2023-11-1-333>

Введение

Медицинские сестры принимают непосредственное участие в инъекционной фармакотерапии. В научной литературе представлены результаты изучения рисков выполнения сестринских манипуляций при инъекционной фармакотерапии в эпидемиологическом аспекте [1], в отношении соблюдения требований асептики [2], с позиций корректности проведения процедуры (например, идентификации личности пациента [3], соответствия наименования лекарственного препарата (ЛП) назначению врача, дозы, времени приема, скорости и пути

введения ЛП [4]) и безопасности техники проведения инъекций (правильный выбор объема шприца и размера иглы, места инъекции, соблюдение методики выполнения манипуляции) [5, 6].

Источником риска является также ЛП, неблагоприятные последствия применения которого могут быть обусловлены не только его фармакологическим действием [7] или генетически детерминированными особенностями метаболизма у пациента [8], но и такими фармацевтическими факторами, как приготовление инъекционного раствора во флаконах перед введением, режим хранения ЛП, маркировка упаковки и др. [9].

Дополнительным фактором риска при инъекционной фармакотерапии в педиатрии является необходимость в ряде случаев индивидуального дозирования объема раствора для парентерального применения [9].

Для обеспечения качества сестринских манипуляций в медицинских организациях разрабатываются стандартные операционные процедуры (СОП), основой которых являются ГОСТы, клинические рекомендации, санитарно-эпидемиологические правила и др. [10], поэтому важно, чтобы в основополагающих нормативных документах были учтены риски возникновения опасных событий.

Цель работы – выявить факторы, повышающие риск возникновения ошибок сестринского персонала при приготовлении, хранении и маркировке лекарственных препаратов для инъекций на основании анализа ГОСТ Р 52623.4-2015.

Материалы и методы

Объектом исследования явилась информация ГОСТ Р 52623.4-2015 «Технологии выполнения простых медицинских услуг инвазивных вмешательств». Оценку риска проводили методом анализа видов и последствий отказов (Failure Modes and Effects Analysis, FMEA) в соответствии с ГОСТ Р 58771-2019 «Менеджмент риска. Технологии оценки риска».

Результаты и обсуждение

В результате проведения логического анализа ГОСТ Р 52623.4-2015 «Технологии выполнения простых медицинских услуг инвазивных вмешательств» в отношении сестринских манипуляций при парентеральном введении ЛП (подкожном, внутрикожном, внутримышечном и внутривенном) идентифицированы фармацевтические факторы, которые могут способствовать повышению рисков для пациентов, и выявлены возможные причины развития опасных событий (табл. 1).

Введение холодного раствора лекарственного препарата. В настоящее время уделяется большое внимание надлежащему хранению ЛП в медицинских организациях. Для ЛП, требующих хранения в холодном месте (в холодильнике при температуре от 2 до 8 °С, не допуская замораживания) или в прохладном месте (при

температуре от 8 до 15 °С)¹, имеются фармацевтические холодильники (камеры, шкафы) с контролируемым температурным режимом [11]. Однако в ГОСТ Р 52623.4-2015, являющемся основой для разработки СОП в медицинских организациях, не указано требование необходимости подогрева раствора для парентерального применения, хранившегося в холодильнике (необходимость нагревания ампулы в воде отмечена лишь в требованиях к подкожному введению масляных растворов), а при описании условий выполнения процедуры инъекционного введения ЛП в разделе «Материальные ресурсы» не указаны устройства для подогревания. Указание на необходимость использования растворов для инфузий с температурой 36–38 °С при внутривенном капельном введении внесено в инструкции по медицинскому применению таких часто назначаемых ЛП, как 0,9% раствор натрия хлорида, «Ацесоль», «Дисоль», «Трисоль»² и др.

Введение охлажденных растворов ЛП для парентерального применения болезненно и увеличивает вероятность местных постинъекционных осложнений. Температура раствора может влиять на эффективность ЛП: в литературе описано усиление местноанестезирующего действия подогретых до температуры тела местных анестетиков [12, 13]. Внутривенное капельное введение растворов для инфузий, термостатированных до температуры тела, способствует профилактике гипотермии и связанных с ней осложнений у пациента [14, 15].

Для подогревания растворов должны использоваться специальные устройства. Распространенная практика нагревания ампул или флаконов в горячей воде недопустима, так как не обеспечивает контроль за температурой раствора и может привести к повреждению маркировки/этикетки на первичной упаковке ЛП. Следует отметить, что стандартом оснащения станции скорой медицинской помощи, отделения скорой медицинской помощи³ регламентировано использование контейнера термоизоляционного с автоматическим поддержанием температуры инфузионных растворов, и это требование необходимо отразить также в ГОСТ как необходимый компонент материального оснащения для введения лекарственных средств в виде инъекций.

¹ ОФС.1.1.0010.18 Хранение лекарственных средств. Государственная фармакопея Российской Федерации. XIV изд. Т. 1. М.; 2018.

² <https://grls.rosminzdrav.ru>

³ Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 20.06.2013 № 388н «Об утверждении порядка оказания скорой, в том числе скорой специализированной, медицинской помощи» (в ред. Приказов Минздрава РФ от 22.01.2016 № 33н, от 05.05.2016 № 283н, от 19.04.2019 № 236н, от 21.02.2020 № 114н), Приложение № 5.

Таблица 1. Фармацевтические риски применения лекарственных препаратов для парентерального введения
Table 1. Pharmaceutical risks associated with the use of medicinal products for parenteral administration

<p>Описание манипуляции по ГОСТ Р 52623.4-2015⁴ <i>Procedure according to GOST R 52623.4-2015⁴</i></p>	<p>Источник риска <i>Source of risk</i></p>	<p>Причины опасных событий <i>Causes of hazardous events</i></p>
<p>Взять упаковку и проверить пригодность ЛП (прочитать наименование, дозу, срок годности на упаковке, определить по внешнему виду). <i>Take a package of the MP and check for suitability (by reading the name, strength, and expiration date on the package or by appearance). Check it against the doctor's prescription</i></p>	<p>Введение холодного раствора ЛП <i>Injection of a cold MP solution</i></p>	<p>Не указано требование подогрева водного инъекционного раствора ЛП при хранении в холодильнике и/или при наличии указания об использовании инфузионного раствора с температурой 36–38 °С в инструкции по медицинскому применению ЛП <i>No requirement to warm the aqueous MP solutions that are stored in a refrigerator and/or indicated to have a temperature of 36–38 °C when used for infusion</i> В разделе «Материальные ресурсы» не указаны устройства для подогревания растворов для применения в виде инъекций и инфузий <i>No description of heating devices for injection and infusion solutions in the Material Resources section</i></p>
<p>Набрать ЛП в шприц <i>Draw the MP into the syringe</i></p>	<p>Отклонение от требуемого объема ЛП – нарушение дозирования <i>Deviation from the required MP volume (dosing errors)</i></p>	<p>Погрешности визуального определения объема <i>Inaccuracy of visual volume assessment</i> Неверно определена цена деления шприца <i>Misreading of graduation marks on the syringe</i></p>
<p>Набор ЛП из флакона, закрытого алюминиевой крышечкой. Прочитать на флаконе название ЛП, дозировку, срок годности. Отогнуть <...> часть крышки флакона, прикрывающую резиновую пробку. Протереть резиновую пробку <...> антисептическим раствором. Ввести иглу под углом 90° во флакон, перевернуть его вверх дном, слегка оттягивая поршень, набрать в шприц нужное количество ЛП <i>Drawing MPs from vials sealed with aluminium crimps: Read the name, strength, and expiration date of the MP on the vial. Bend <...> the part of the crimp covering the rubber stopper. Wipe the stopper with an antiseptic solution. Insert the needle into the vial at a 90° angle, turn the vial upside down. Gently pulling the plunger, draw the necessary amount of the MP into the barrel</i></p>	<p>Неполное растворение порошка <i>Incomplete powder reconstitution</i> Использование неподходящего растворителя <i>Unsuitable solvent</i> Взаимодействие ЛП в смесях ЛП для инфузий <i>Interaction of MPs in the infusion mixture</i> Длительное хранение неиспользованного раствора ЛП во флаконе <i>Long-term storage of the unused MP solution in a vial</i> Перепутывание ЛП <i>Mix-up of MPs</i></p>	<p>Не указан порядок разведения порошков во флаконах <i>No reconstitution procedure for powders in vials</i> Не указан порядок приготовления смесей ЛП для инфузий <i>No procedure for the preparation of infusion MP mixtures</i> Не указан порядок работы с неиспользованным раствором ЛП во флаконе <i>No procedure for handling the unused MP solution in a vial</i></p>
<p>При вскрытии флакона необходимым условием является надпись на флаконе, сделанная медицинским работником, с датой даты вскрытия и времени <i>Having opened a vial, the healthcare provider must mark it with the date and time of opening</i></p>	<p>Нерегламентированное хранение и повторное использование ЛП и смесей ЛП для инфузий <i>Unregulated storage and reuse of MPs and MP mixtures for infusion</i></p>	<p>Отсутствие на первичной упаковке (этикетке) ЛП места для отметок <i>No place for marks on the primary package (label) of the MP</i></p>
<p>Положить собранный шприц и стерильные шарики в стерильный лоток <i>Put the assembled syringe and sterile cotton balls in a sterile tray</i></p>	<p>Длительное хранение шприцев с раствором ЛП <i>Long-term storage of syringes with MP solutions</i></p>	<p>Нет указаний о немедленном использовании шприца с раствором ЛП <i>No requirement for immediate use of syringes with an MP solution</i></p>

Примечание. ЛП – лекарственный препарат.
 Note. MP, medicinal product.

⁴ ГОСТ Р 52623.4-2015. Технологии выполнения простых медицинских услуг инвазивных вмешательств. М.: Стандартинформ, 2015.

Набор лекарственного препарата в шприц. Данная манипуляция является одним из основных источников риска при инъекционной фармакотерапии в педиатрии, так как индивидуальное дозирование ЛП в зависимости от возраста и массы тела ребенка обуславливает неполное использование содержимого флакона/ампулы [9]. Неправильное определение объема может привести к отклонению от назначенного врачом объема или дозы ЛП, является нарушением дозирования ЛП, поэтому важно отразить в ГОСТ порядок визуального определения объема ЛП в шприце: вертикальное положение шприца, уровень жидкости – на уровне глаз; для бесцветных жидкостей уровень устанавливают по нижнему мениску, для окрашенных – по верхнему. Кроме того, причиной нарушения дозирования может быть неверное определение медицинским персоналом цены деления шприца. Так, A.N. Rashed и S. Tomlin установили методом наблюдения, что при наполнении шприцев (153 процедуры) для 128 педиатрических пациентов в 35,9% случаев объем ЛП в шприце превышал требуемый [16]. Поскольку эти ошибки не могут быть обнаружены существующими методами контроля, основным фактором их предупреждения является обучение персонала.

Смешивание лекарственных препаратов во флаконе. Описание манипуляции «Набор лекарственного препарата в шприц» в ГОСТ Р 52623.4-2015 отражает только набор жидкой лекарственной формы. Однако многие ЛП (например, антибиотики) выпускаются в виде лиофилизированных порошков, поэтому необходимо сначала вскрыть ампулу с растворителем, набрать в шприц растворитель, проколоть резиновую пробку флакона, добавить растворитель, убедиться в растворении порошка и только после этого набрать в шприц нужное количество ЛП. Неполное растворение порошка и использование неподходящего растворителя являются источниками потенциальных рисков. Перед набором в шприц растворителя медицинскому работнику следует прочитать инструкцию по медицинскому применению ЛП, чтобы убедиться в правильном использовании растворителя.

Источником риска является использование растворителя во флаконах (воды для инъекций, раствора натрия хлорида 0,9% и др.) для нескольких инъекций, что является обычной практикой в процедурных кабинетах. Следует учесть, что вскрытые флаконы должны использоваться

немедленно, а их хранение, например, в течение смены может привести к микробному обсеменению ЛП, снижению активности антимикробных ЛП и к местным постинъекционным осложнениям. Является проблемой приготовление медицинским персоналом смесей ЛП для инфузий – не только в аспекте возможной несовместимости ЛП (фармацевтической и фармакологической) [17], но и в отношении невозможности контроля как смешанных объемов, так и введенной дозы. Существующие методы контроля не позволяют обнаружить ошибку медицинского персонала в случае перепутывания ЛП или дозы. По данным исследования J.G. Jessurun и соавт. [18], выполненного методом скрытого наблюдения, ошибки при приготовлении смесей ЛП для инфузий были допущены медицинским персоналом в 367 из 614 случаев (59,8%) и состояли в неправильной технологии приготовления ($n = 257$) и в использовании неправильного объема раствора ($n = 107$).

Маркировка вскрытых флаконов. ГОСТ Р 52623.4-2015 обязывает медицинского работника отмечать на флаконе с ЛП дату и время вскрытия, однако не содержит указание, как реализовать это требование, поскольку на первичной упаковке ЛП не предусмотрена возможность нанесения дополнительной информации. В методических материалах Всемирной организации здравоохранения по безопасности инъекций⁵ рекомендуется прикреплять на флаконы наклейку с указанием даты и времени первого прокола флакона, фамилии, имени, отчества (ФИО) и подписи медицинского работника. Для смесей ЛП для инфузий дополнительно рекомендуется указывать вид и объем растворителя, окончательную концентрацию, дату и время окончания срока годности раствора. Представляется целесообразным регламентировать в ГОСТ и внедрить в практику медицинских организаций оформление в процедурных кабинетах смесей ЛП для инфузий во флаконах для многократного использования наклеивающимися этикетками с указанием ФИО пациента, наименования и количества ЛП, добавленных во флакон, времени приготовления смеси ЛП для инфузий, ФИО и подписи медицинского работника. Такая мера будет способствовать контролю за дозировкой ЛП и своевременным введением ЛП, предотвращению пирогенных реакций, а также послужит обеспечением права пациента на получение информации о лечении его заболевания.

⁵ Комплект методических материалов по безопасности инъекций и сопутствующим процедурам. ВОЗ; 2011. https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/44298/9789244599259_rus.pdf?sequence=4

Хранение шприца/капельницы с лекарственным препаратом до введения пациенту. ГОСТ Р 52623.4-2015 не акцентирует внимание на необходимости немедленного использования собранного шприца или капельницы («положить собранный шприц и стерильные шарики в стерильный лоток», «доставить в палату <...> штатив с капельницей»). В случае заполнения шприцев или флаконов, предназначенных для капельниц нескольким пациентам, возникают риски нарушения стабильности и микробной чистоты ЛП при хранении, а также возрастает опасность перепутывания ЛП, поэтому необходимо дополнить ГОСТ указанием на необходимость немедленного использования устройства для инъекционного введения ЛП.

Для теоретической оценки риска методом FMEA, часто использующимся в медицине [4, 19], нами были сформулированы критерии вероятности возникновения (табл. 2) и обнаружения опасных событий при инъекционном введении ЛП (табл. 3), а также возможной степени тяжести последствий для пациента при инъекционном введении ЛП (табл. 4).

Значения рисков рассчитывали по формуле:

$$R = P_1 \times P_2 \times S, \quad (1)$$

где R – риск, балл; P_1 – вероятность возникновения опасных событий, балл; P_2 – вероятность обнаружения опасных событий, балл; S – серьезность последствий воздействия опасных событий, балл.

Для оценки уровня риска опасного события были использованы эмпирически выбранные критерии: низкий – 1–6 баллов, средний – 7–12 баллов, высокий – 13–27 баллов. Результаты оценки уровня и ранжирования рисков представлены в таблице 5.

Наибольшую опасность в отношении вероятности возникновения тяжести последствий, а также вследствие невозможности контроля действующими методами представляют манипуляции смешивания ЛП во флаконе и хранения шприца/капельницы до введения пациенту.

Безусловно, ни один из выявленных рисков опасных событий нельзя считать допустимым, и мероприятия по их предупреждению должны найти отражение в нормативных документах.

Таблица 2. Шкалирование вероятности возникновения опасных событий

Table 2. Scaling of the probability of hazardous event occurrence

Значение P_1 , балл Value of P_1 , points	Вероятность Probability	Описание Description
1	Событие маловероятно <i>Low</i>	Опасность не наблюдалась, но может возникнуть <i>The hazard has not been observed, but it may occur</i>
2	Умеренная <i>Moderate</i>	Опасность присутствует периодически <i>The hazard occurs periodically</i>
3	Высокая <i>High</i>	Опасность присутствует постоянно <i>The hazard is present constantly</i>

Примечание. P_1 – вероятность возникновения опасных событий.

Note. P_1 , hazardous event occurrence probability.

Таблица 3. Шкалирование вероятности обнаружения опасных событий

Table 3. Scaling of the probability of hazardous event detection

Значение P_2 , балл Value of P_2 , point	Вероятность Probability	Описание Description
1	Высокая <i>High</i>	Существуют надежные методы контроля <i>There are reliable controls</i>
2	Значительная <i>Significant</i>	Существующие методы контроля, как правило, позволяют обнаружить риск <i>Current controls tend to detect the risk</i>
3	Низкая <i>Low</i>	Опасность не предусмотрена действующими методами контроля <i>The hazard is not covered by current controls</i>

Примечание. P_2 – вероятность обнаружения опасных событий.

Note. P_2 , hazardous event detection probability.

Таблица 4. Шкалирование степени тяжести последствий опасных событий для пациента**Table 4.** Scaling of the severity of hazardous event consequences for the patient

Значение <i>S</i> , балл <i>Value of S, point</i>	Последствия воздействия опасных событий <i>Consequences of exposure to hazardous events</i>
1	Болезненность инъекции и/или локальные постинъекционные осложнения; гипотермия <i>Injection pain and/or injection-site complications, hypothermia</i>
2	Неэффективность фармакотерапии, нарушение дозирования, пирогенные реакции <i>Ineffective therapy, dosing errors, pyrogenic reactions</i>
3	Серьезные нежелательные реакции <i>Serious adverse drug reactions</i>

Примечание. *S* – тяжесть последствий воздействия опасных событий.

Note. *S*, severity of hazardous event consequences.

Таблица 5. Ранжирование фармацевтических рисков опасных событий инъекционной фармакотерапии**Table 5.** Ranking of pharmaceutical risks of hazardous events that occur during injection therapy

Наименование риска <i>Name of the risk</i>	<i>P</i> ₁ , балл <i>P</i> ₁ , score	<i>P</i> ₂ , балл <i>P</i> ₂ , score	<i>S</i> , балл <i>S</i> , score	<i>R</i> , балл <i>R</i> , score	Ранг риска <i>Risk rank</i>
Смешивание лекарственных препаратов во флаконе <i>Order of mixing medicinal products in a vial</i>	3	3	3	27	1
Хранение шприца/капельницы с раствором <i>Storage of solution-filled syringes/droppers</i>	2	3	3	18	2
Набор лекарственного препарата в шприц <i>Drawing a medicinal product into a syringe</i>	3	2	2	12	3
Введение холодного раствора лекарственного препарата <i>Injection of a cold medicinal product solution</i>	2	3	1	6	4

Примечание. *P*₁ – вероятность возникновения опасных событий; *P*₂ – вероятность обнаружения опасных событий; *S* – тяжесть последствий воздействия опасных событий; *R* – риск возникновения опасного события.

Note. *P*₁, probability of hazardous event occurrence; *P*₂, probability of hazardous event detection; *S*, severity of hazardous event consequences; *R*, risk of hazardous event occurrence.

Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации № 785н от 31.07.2020 «Об утверждении Требований к организации и проведению внутреннего контроля качества и безопасности медицинской деятельности» среди мероприятий по организации безопасного применения ЛП указывает необходимость контроля письменных назначений ЛП, однако не уделяет внимание аспектам сестринской деятельности при выполнении врачебных назначений в обеспечении качества фармакотерапии, в том числе контролю за выполнением инвазивных вмешательств.

Большую роль в предупреждении опасных событий играет вовлечение сестринского персонала в процесс анализа ошибок фармакотерапии. Медицинские сестры неохотно сообщают об ошибках, особенно в случае их неочевидности [20], и должны получать поддержку, а не наказание со стороны руководства при выявлении опасных событий [21]. Представляется целесообразным

привлечение фармацевтических специалистов к внутрипроизводственному обучению медицинских сестер по вопросам надлежащего дозирования инъекционных растворов, фармацевтического взаимодействия в смесях ЛП для инфузий, хранения растворов ЛП, предотвращения их пирогенности и др. Понимание сестринским персоналом источников фармацевтических рисков, причин и последствий опасных событий при инъекционном введении ЛП, отражение данных рисков в нормативных документах различного уровня, систематический контроль в медицинских организациях в отношении предотвращения опасных событий, в том числе методом наблюдения, будет способствовать уменьшению вероятности ошибок инъекционной фармакотерапии.

Заключение

В результате анализа ГОСТ Р 52623.4-2015 «Технологии выполнения простых медицинских услуг инвазивных вмешательств» установлены

фармацевтические риски, причины и источники опасных событий, способствующие ошибкам медицинских сестер при инъекционном введении ЛП:

- не указаны порядок смешивания ЛП во флаконе и методы контроля за выбором растворителя при растворении лиофилизированных порошков;
- не указан порядок приготовления смесей ЛП для инфузий;
- не описана процедура маркировки вскрытых флаконов для многоразового использования;
- не отмечена недопустимость хранения шприцев/капельниц с ЛП до введения пациенту;
- не отмечена необходимость подогрева растворов для инъекционного применения при хранении в холодильнике или при наличии указания в инструкции по медицинскому применению об использовании раствора для инъекций с температурой 36–38 °С. При описании материальных ресурсов не указаны устройства для подогревания инъекционных растворов;
- не описан порядок визуального определения объема раствора в шприце при индивидуальном дозировании ЛП детям.

Результаты оценки рисков методом FMEA показали, что наибольшую опасность для пациента представляют манипуляции смешивания ЛП во флаконе и хранения шприца/капельницы до введения пациенту.

Для повышения безопасности инъекционной фармакотерапии необходимо совершенствование действующего ГОСТ в отношении установленных причин опасных событий:

- разработка инструкции по визуальному определению объема раствора в шприце;
- разработка инструкции по приготовлению, хранению и маркировке смесей ЛП для инфузий в медицинских организациях;
- указание устройств для подогрева инъекционных растворов в качестве необходимого материального ресурса для инъекционной фармакотерапии.

В медицинских организациях целесообразно включить вопросы предотвращения фармацевтических рисков в программы внутрипроизводственного обучения медицинских сестер с привлечением фармацевтических специалистов, а также шире привлекать сестринский персонал к обсуждению ошибок фармакотерапии.

Литература / References

1. Глушкова ЕВ, Бражников АЮ, Каменская АЮ, Репетюк АД, Полибин РВ. Оценка условий возникновения непреднамеренных уколов среди медицинских сестер и перспективы использования безопасных устройств. *Эпидемиология и вакцинопрофилактика*. 2022;21(2):83–90. Glushkova EV, Brazhnikov AYU, Kamenskaya AYU, Repetyuk AD, Polybin RV. Assessing the conditions for the occurrence of unintentional injections among nurses and the prospects for the use of safe devices. *Epidemiology and Vaccinal Prevention*. 2022;21(2):83–90 (In Russ.). <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2022-21-2-83-90>
2. Чикина ОГ, Султанова ЕБ, Румак ЮС, Сычева НЕ, Абрамова МВ. Как управлять эпидемиологическими рисками сестринских манипуляций. *Главная медицинская сестра*. 2016;5(6):14–29. Chikina OG, Sultanova EB, Rumak YuS, Sycheva NE, Abramova MV. Ways of managing the epidemiological risks of nursing manipulations. *Chief Nurse*. 2016;5(6):14–29 (In Russ.).
3. Westbrook JI, Rob MI, Woods A, Parry D. Errors in the administration of intravenous medications in hospital and the role of correct procedures and nurse experience. *BMJ Qual Saf*. 2011;20(12):1027–34. <https://doi.org/10.1136/bmjqs-2011-000089>
4. Кондратова НВ. Применение FMEA анализа для управления рисками лекарственной терапии в многопрофильном стационаре. *Евразийский союз ученых*. 2015;5–5(14):41–2. Kondratova NV. Application of FMEA analysis for medication risk management in a multidisciplinary hospital. *Eurasian Union of Scientists*. 2015; 5–5(14):41–2 (In Russ.).
5. Доронина ВН. Осложнения при инъекционном введении лекарственных средств. *Бюллетень медицинских интернет-конференций*. 2015;5(6):964. Doronina VN. Complications during injection of medicines. *Bulletin of Medical Internet Conferences*. 2015;5(6):964 (In Russ.).
6. Куприна СН, Кононова ИН, Прокудина ОА. Роль медицинской сестры в профилактике постинъекционных осложнений. В кн.: *Сборник трудов конференции «Наука и образование: отечественный и зарубежный опыт»*. Белгород; 2018. С. 319–23. Kuprina SN, Kononova IN, Prokudina OA. The role of a nurse in preventing post-injection complications. In: *Conference proceedings "Science and education: domestic and foreign experience"*. Belgorod; 2018. P. 319–23 (In Russ.).
7. Лазарева НБ, Реброва ЕВ, Рязанова АЮ. Актуальные вопросы межлекарственного взаимодействия

- лекарственных средств, применяемых для лечения новой коронавирусной инфекции (COVID-19). *Практическая пульмонология*. 2020;(1):96–103.
- Lazareva NB, Rebrova EV, Ryazanova AYu. Current issues of drug-drug interactions in novel coronavirus infection (COVID-19) therapy. *Practical Pulmonology*. 2020;(1):96–103 (In Russ.).
8. Сычев ДА, Черняева МС, Остроумова ОД. Генетические факторы риска развития нежелательных лекарственных реакций. *Безопасность и риск фармакотерапии*. 2022;10(1):48–64.
Sychev DA, Chernyaeva MS, Ostroumova OD. Genetic risk factors for adverse drug reactions. *Safety and Risk of Pharmacotherapy*. 2022;10(1):48–64 (In Russ.). <https://doi.org/10.30895/2312-7821-2022-10-1-48-64>
 9. Егорова СН, Абдуллина ЮА. Полнота использования упаковки лекарственных препаратов для парентерального применения в детском стационаре: результаты анкетирования медицинских работников отделений хирургического профиля. *Современная организация лекарственного обеспечения*. 2021;8(1):14–21.
Egorova SN, Abdullina YuA. Completeness of the use of packaging of medicines for parenteral use in a children's hospital: results of a survey of medical workers of surgical departments. *Modern Organization of Drug Supply*. 2021;8(1):14–21 (In Russ.).
 10. Бернатович ОА, Борзунов ИВ, Попов АА, Шкин-дер НЛ. Стандартные операционные процедуры как компонент системы обеспечения качества и безопасности сестринской деятельности. *Менеджер здравоохранения*. 2020;(3):31–6.
Bernatovich OA, Borzunov IV, Popov AA, Shkinder NL. Standard operating procedures as the nursing activities quality and safety assurance system component. *Manager Zdravoochranenia*. 2020;(3):31–6 (In Russ.).
 11. Рыжова ОА, Мороз ТЛ. Оценка условий госпитального хранения и применения лекарственных препаратов. *Российский медицинский журнал*. 2018;24(1):25–8.
Ryzhova OA, Moroz TL. The evaluation of conditions of storage and application of medications in hospital. *Medical Journal of the Russian Federation*. 2018;24(1):25–8 (In Russ.). <https://doi.org/10.18821/0869-2106-2018-24-1-25-28>
 12. Gümüş H, Aydinbelge M. Evaluation of effect of warm local anesthetics on pain perception during dental injections in children: a split-mouth randomized clinical trial. *Clin Oral Investig*. 2020;24(7):2315–19. <https://doi.org/10.1007/s00784-019-03086-6>
 13. Hogan ME, van der Vaart S, Perampaladas K, Machado M, Einarson TR, Taddio A. Systematic review and meta-analysis of the effect of warming local anesthetics on injection pain. *Ann Emerg Med*. 2011;58(1):86–98. <https://doi.org/10.1016/j.annemergmed.2010.12.001>
 14. Ворончихин СГ, Туев МА. Установка для подогрева растворов в трансфузионно-инфузионной терапии. *Медицинская техника*. 2022;(2):7–10.
Voronchikhin SG, Tuev MA. A device for warming solutions in transfusion-infusion therapy. *Biomedical Engineering*. 2022;(2):7–10 (In Russ.). <https://doi.org/10.1007/s10527-022-10173-8>
 15. Сидь ЕВ, Голдовский БМ, Медведев ВП, Потопов СА, Можайская НВ, Юрчак ЮВ, Филимонова ИВ. Коррекция энергоструктурного дефицита терморегуляцией теплыми инфузионными растворами при критических ситуациях. *Медицина неотложных состояний*. 2014;(7):173–4.
Sid' EV, Goldovsky BM, Medvedev VP, Potapov SA, Mozhayskaya NV, Yurchak YuV, Filimonova IV. Correction of energy and structural deficiency by thermal regulation with warm infusion solutions in critical situations. *Emergency Medicine*. 2014;(7):173–4 (In Russ.).
 16. Rashed AN, Tomlin S. Evaluation of the current practice of delivering intravenous opioids infusions in a UK paediatric hospital. *Arch Dis Child*. 2016;101(9):e2. <https://doi.org/10.1136/archdischild-2016-311535.28>
 17. Ковальская ГН, Жукова ДЯ, Михалевич ЕН. Взаимодействие лекарственных средств для инъекционного и инфузионного применения. *Сибирское медицинское обозрение*. 2018;6(114):12–21.
Kovalskaya GN, Zhukova DYa, Mikhalevich EN. Interaction of medicines for injections and infusions. *Siberian Medical Review*. 2018;6(114):12–21 (In Russ.). <https://doi.org/10.20333/2500136-2018-6-12-21>
 18. Jessurun JG, Hunfeld NGM, van Rosmalen J, van Dijk M, van den Bemt PMLA. Prevalence and determinants of intravenous admixture preparation errors: a prospective observational study in a university hospital. *Int J Clin Pharm*. 2022;44(1):44–52. <https://doi.org/10.1007/s11096-021-01310-6>
 19. Захарова ЕН, Ковалева ИП. Формирование механизмов управления рисками в медицинском учреждении. *Вестник Адыгейского государственного университета. Серия 5: Экономика*. 2017;(1):108–15.
Zakharova EN, Kovaleva IP. The formation of risk management mechanisms in the medical organisations. *Bulletin of the Adyghe State University. Series 5: Economics*. 2017;(1):108–15 (In Russ.).
 20. Rutledge DN, Retrosi T, Ostrowski G. Barriers to medication error reporting among hospital nurses. *J Clin Nurs*. 2018;27(9–10):1941–9. <https://doi.org/10.1111/jocn.14335>
 21. Dirik HF, Samur M, Seren Intepeler S, Hewison A. Nurses' identification and reporting of medication errors. *J Clin Nurs*. 2019;28(5–6):931–8. <https://doi.org/10.1111/jocn.14716>

Вклад авторов. Все авторы подтверждают соответствие своего авторства критериям ICMJE. Наибольший вклад распределен следующим образом: С.Н. Егорова – концепция работы; Ю.А. Абдуллина – сбор и анализ данных литературы, анализ информации нормативных документов, написание текста рукописи.

Благодарности. Работа выполнена без спонсорской поддержки.

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

Authors' contributions. All the authors confirm that they meet the International Committee of Medical Journal Editors (ICMJE) criteria for authorship. The most significant contributions were as follows. *Svetlana N. Egorova* conceptualised the study and approved the final version of the manuscript for publication. *Yulia A. Abdullina* collected and analysed data and wrote the text.

Acknowledgements. The study was performed without external funding.

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

ОБ АВТОРАХ / AUTHORS

Егорова Светлана Николаевна, д-р фарм. наук, профессор.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7671-3179>
svetlana.egorova@kazangmu.ru

Абдуллина Юлия Ахатовна.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1481-0800>
abdullina.prof@yandex.ru

Статья поступила 12.08.2022

После доработки 17.10.2022

Принята к печати 13.12.2022

Online first 31.01.2023

Svetlana N. Egorova, Dr. Sci. (Pharm.), Professor.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7671-3179>
svetlana.egorova@kazangmu.ru

Yulia A. Abdullina.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1481-0800>
abdullina.prof@yandex.ru

Received 12 August 2022

Revised 17 October 2022

Accepted 13 December 2022

Online first 31 January 2023

УДК 615.03:616-035.1:616-006:602.641
<https://doi.org/10.30895/2312-7821-2023-11-1-329>

Обзорная статья | Review



Генотерапевтические препараты: аспекты доклинического изучения безопасности

О.В. Астапова[✉], А.А. Берчатова

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

✉ Контактное лицо: Астапова Оксана Вадимовна astapova@expmed.ru

РЕЗЮМЕ

Генотерапевтические лекарственные препараты (ГТЛП) в настоящее время активно разрабатываются в различных странах, в том числе в Российской Федерации. Однако их применение сопряжено с особыми проблемами безопасности, специфичными для этого класса препаратов.

Цель работы: определить основные требования к доклинической оценке безопасности и особые риски применения ГТЛП, установить критерии экспертной оценки и выявить возможности оптимизации программы доклинических исследований ГТЛП на основе опыта экспертизы документов и регистрации препаратов этого класса в Российской Федерации и за рубежом.

В Российской Федерации, государствах — членах Евразийского экономического союза, Европейском союзе и США создана и продолжает совершенствоваться нормативная база, регулирующая обращение ГТЛП. Свойства ГТЛП обуславливают уникальные проблемы безопасности, такие как инсерционный мутагенез, нерегулируемая экспрессия трансгена, долговременная персистенция и нецелевое распространение, вертикальный перенос генов, а также риск для окружающей среды. В связи с этим в рамках комплексной программы доклинического изучения безопасности ГТЛП может потребоваться проведение дополнительных специальных исследований наряду со стандартными. В обзоре рассмотрены основные подходы к дизайну исследований и оценке полученных результатов изучения безопасности неклеточных ГТЛП. Определены проблемные моменты дизайна исследований и возможности его модификации, условия и ограничения экстраполяции доклинических данных и прогнозируемости профиля клинической безопасности препаратов. Ввиду того что нормативная база, регулирующая доклинические исследования ГТЛП, постоянно обновляется и актуализируется, при разработке программы доклинической оценки безопасности ГТЛП следует учитывать весь накопленный опыт и опираться как на отечественные, так и на зарубежные руководства и рекомендации в этой области.

Ключевые слова: генотерапевтические лекарственные препараты; генная терапия; трансген; вектор; безопасность; доклинические исследования; инсерционный мутагенез; онкогенез; Золгенсма; Лукстурна; lmylgic

Для цитирования: Астапова О.В., Берчатова А.А. Генотерапевтические препараты: аспекты доклинического изучения безопасности. *Безопасность и риск фармакотерапии*. 2023;11(1):73–96. <https://doi.org/10.30895/2312-7821-2023-11-1-329>

Gene Therapy Medicinal Products: Non-clinical Safety Studies

O.V. Astapova✉, A.A. Berchatova

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

✉ Corresponding author: **Oksana V. Astapova** astapova@expmed.ru

ABSTRACT

Currently, gene therapy medicinal products (GTMPs) are actively developed in many countries, including the Russian Federation. However, the use of GTMPs raises class-specific safety concerns.

The aim of the study was to determine the main requirements for non-clinical safety testing of GTMPs, to identify risks associated with these medicinal products, to establish criteria for expert assessments, and to find optimisation opportunities for GTMP non-clinical safety programmes, using Russian and international experience in the assessment of submissions and the registration of medicinal products of this class.

The Russian Federation, the Eurasian Economic Union, the European Union, and the United States have created regulatory frameworks governing the lifecycle of GTMPs and continue improving these frameworks. The properties of GTMPs may create unique safety issues, such as insertional mutagenesis, unregulated transgene expression, long-term persistence and off-target spread, vertical germline transmission, and environmental risks. To account for these issues, a comprehensive non-clinical safety programme for GTMPs may require additional special studies along with the standard ones. This review focuses on the main approaches to designing non-cellular GTMP safety studies and evaluating the obtained results. The authors identified improvement opportunities for and problematic aspects of study design, as well as conditions for and limitations of non-clinical data extrapolation and clinical safety profile prediction. The continuous improvement and updating of the regulatory frameworks governing non-clinical studies of GTMPs mean that developers of non-clinical safety programmes for GTMPs should use all their experience, as well as relevant national and international guidelines and recommendations.

Key words: gene therapy medicinal product; gene therapy; transgene; vector; safety; non-clinical studies; insertional mutagenesis; oncogenesis; Zolgensma; Luxturna; Imlygic

For citation: Astapova O.V., Berchatova A.A. Gene therapy medicinal products: non-clinical safety studies. *Safety and Risk of Pharmacotherapy*. 2023;11(1):73–96. <https://doi.org/10.30895/2312-7821-2023-11-1-329>

Введение

На сегодняшний день идентифицировано более 10000 моногенных нарушений, связанных с заболеваниями человека. Генетическая мутация обычно представляет собой изменение последовательности генетического кода, которое в конечном итоге приводит к экспрессии аномальных белков или других генных продуктов [1].

Под генной терапией (ГТ) понимают группу методов, направленных на модификацию последовательности генов или управление их экспрессией, а также на изменение биологических свойств клеток для их терапевтического или профилактического использования¹. Согласно Федеральному закону Российской

Федерации от 05.07.1996 № 86-ФЗ «О государственном регулировании в области генно-инженерной деятельности» под ГТ понимают совокупность генно-инженерных (биотехнологических) и медицинских методов, направленных на внесение изменений в генетический аппарат соматических клеток человека в целях лечения заболеваний.

Отличие и одновременно преимущество ГТ по сравнению с другими видами терапии заключается в том, что ГТ направлена на устранение причин заболевания, в то время как большинство лекарственных средств предназначены для симптоматического лечения. ГТ в настоящее время развивается как потенциальный терапевтический

¹ Chemistry, manufacturing, and control (CMC) information for human gene therapy Investigational New Drug Applications (INDs). Guidance for industry. 2008-D-0205. FDA; 2020.

метод против широкого спектра заболеваний, включая различные виды рака, сердечно-сосудистые, нейродегенеративные или метаболические расстройства. Кроме того, ГТ позволяет предотвращать инфекционные заболевания посредством генетической иммунизации [2].

Экспериментальную ГТ, предназначенную для лечения пораженных соматических тканей или органов у пациентов, называют соматической. ГТ, направленная на репродуктивные клетки (сперматозоиды и яйцеклетки) или преимплантационные эмбрионы, называется ГТ зародышевой линии, она способна корректировать мутации, вызывающие заболевания, до вариантов дикого типа на ранних стадиях развития [1, 3].

В зависимости от метода доставки препарата в организм можно выделить два типа ГТ: *ex vivo* и *in vivo*. Первый заключается в индивидуализированном подходе, когда генно-инженерные манипуляции с клетками пациента осуществляются *in vitro*, а затем уже модифицированные клетки попадают обратно в организм. *In vivo* введение гена осуществляется непосредственно в организм пациента. Функциональной единицей (действующим веществом) генотерапевтического лекарственного препарата (ГТЛП) является «последовательность(и) нуклеиновой кислоты или генетически модифицированный(е) микроорганизм(ы), вирус(ы), либо клетки»².

ГТ использует несколько альтернативных стратегий. Одна из них включает доставку синтетической копии нормального гена в клетку-хозяина в дополнение к мутантной эндогенной копии (или копиям) гена. Другая основана на редактировании генома путем индукции повреждений в мутировавших генах с целью их изменения. К основным инструментам редактирования генома относятся РНК-управляемый CRISPR-Cas9, нуклеазы с «цинковыми пальцами» (ZFN) и подобные активатору транскрипции эффекторные нуклеазы (TALEN) [4]. Все вышеупомянутые технологии основаны на способности генерировать двухцепочечные разрывы (DSB) в последовательности хромосомной ДНК-мишени и инициировать механизмы эндогенной репарации клеток путем негомологичного соединения концов (NHEJ) или гомологически направленной репарации (HDR). С помощью данных методов можно проводить несколько типов геномных изменений, включая точечные мутации, делеции, вставки, инверсии, дупликации и транслокации в определенных локусах генома [4–7].

² Guideline on the quality, non-clinical and clinical aspects of gene therapy medicinal products. EMA/CAT/80183/2014. EMA; 2018.

Еще одной перспективной стратегией ГТ является эпигенетическое редактирование, направленное на терапевтическую регуляцию экспрессии генов. Этот вид редактирования относится к локус-специфичному нацеливанию эпигенетических ферментов для перезаписи локального эпигенетического ландшафта эндогенного геномного сайта, часто с целью перепрограммирования транскрипции [8]. Эпигенетические модификации представляют собой изменения хроматина, которые не включают изменения в последовательности ДНК. Эти модификации могут включать и выключать гены, диктуя конформацию хроматина либо в транскрипционно активное, либо в молчащее состояние. Эпигенетические метки в основном включают метилирование ДНК и посттранскрипционные модификации гистоновых хвостов. Аберрантные эпигенетические модификации обратимы, что открывает широкие возможности для терапевтического вмешательства [9].

Текущие методы доставки генетического материала реализуются посредством вирусных или невирусных векторов. К вирусным векторам относятся ретровирусы, лентивирусы, аденовирусы (Ad), аденоассоциированный вирус (AAV), поксвирус и вирус простого герпеса (HSV) [10]. Вирусы ввиду своей природы высокоэффективны в трансдукции клеток млекопитающих, что делает их привлекательными для использования в качестве вектора для доставки гена. Вирусный вектор содержит белковый капсид, который определяет тропизм вектора к тканям и распознавание антигена, трансген, который при экспрессии в клетках обеспечивает желаемый терапевтический эффект, и «регуляторную кассету» (энхансер/промотор/вспомогательные элементы), контролирующую постоянную или временную экспрессию трансгена в виде эписомы или хромосомного интегранта. Аспекты дизайна этих трех компонентов различны для каждой платформы вирусного вектора, имеют уникальные особенности и свои сильные и слабые стороны [10].

Невирусный перенос гена можно осуществить с помощью различных физических (генная пушка, электропорация, сонопорация, гидродинамическая инъекция, микроиглы и магнитофекция) или химических (катионные липиды, катионные полимеры, дендримеры, полипептиды и наночастицы различного состава) методов [2]. К невирусным также относятся различные ДНК-векторы (плазмидные, хромосомные

и транспозонные) и бактериальные векторы³. В многочисленных физических методах переноса гена используют физическое воздействие для создания временных пор на клеточных мембранах, что позволяет ДНК проникать в клетки посредством диффузии. В химических методах переноса гена используются природные или синтетические соединения в качестве носителей для доставки экзогенных генетических материалов в клетки-мишени [2, 11].

В настоящее время разработка и изучение ГТЛП является одним из важнейших направлений развития биомедицины, в связи с чем вопросы безопасности ГТ, в первую очередь на доклиническом этапе изучения безопасности, особенно актуальны.

Цель работы — определить основные требования к доклинической оценке безопасности и особые риски применения ГТЛП, установить критерии экспертной оценки и выявить возможности оптимизации программы доклинических исследований ГТЛП на основе опыта экспертизы документов и регистрации препаратов этой группы в Российской Федерации и за рубежом.

Проведен анализ нормативно-правовой и методологической базы доклинических исследований ГТЛП. Различия в терминологии и нормативном регулировании разных видов биологических препаратов требуют от разработчика, чтобы в досье в достаточной мере были охарактеризованы природа и механизм действия препарата, что позволит отнести его к тому или иному типу средства ГТ, обозначить риски и представить доказательства безопасности заявляемого препарата.

В данной статье рассмотрены ГТЛП, содержащие последовательность рекомбинантных нуклеиновых кислот или генетически модифицированный микроорганизм или вирус, однако изложенные принципы доклинических исследований безопасности также применимы к доклиническим исследованиям векторной части ГТЛП, содержащих генетически модифицированные клетки.

Руководящие документы

По данным ресурса Gene Therapy Trials Worldwide⁴, в настоящее время на разных стадиях разработки находятся 3180 ГТЛП. В Российской Федерации также идет активное освоение новой области, свидетельством чего является введение в действие Постановления Правительства

³ Там же.

⁴ <https://a873679.fmphost.com/fmi/webd/GTCT>

Российской Федерации от 22.04.2019 № 479 «Об утверждении Федеральной научно-технической программы развития генетических технологий на 2019–2027 годы». Стремительное увеличение количества новых технологий в сфере ГТ приводит к тому, что нормативные документы претерпевают изменения.

Обращение ГТЛП в Российской Федерации регулируется Федеральным законом от 12.04.2010 № 61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств», в котором содержится определение биологических лекарственных препаратов, подклассом которых являются ГТЛП (дополнение введено 01.07.2015 Федеральным законом от 22.12.2014 № 429-ФЗ): «лекарственные препараты, фармацевтическая субстанция которых является рекомбинантной нуклеиновой кислотой или включает в себя рекомбинантную нуклеиновую кислоту, позволяющую осуществлять регулирование, репарацию, замену, добавление или удаление генетической последовательности». Принципы разработки продуктов, содержащих культивированные соматические клетки человека, в том числе с внесенной генетической модификацией, закреплены Федеральным законом Российской Федерации от 23.06.2016 № 180-ФЗ «О биомедицинских клеточных продуктах». Таким образом, национальная процедура регистрации предусматривает разделение препаратов на ГТЛП и биомедицинские клеточные продукты. Принципиальные различия государственной регистрации препаратов ГТ в соответствии с Федеральными законами № 61-ФЗ и № 180-ФЗ заключаются в видах и последовательности этапов экспертизы [12]. Однако отечественные руководства не содержат рекомендаций по изучению ГТЛП и не могут служить ориентиром для разработки программы доклинических исследований.

Регулирование обращения ГТЛП в рамках Евразийского экономического союза (ЕАЭС) осуществляется в соответствии с Решением Совета Евразийской экономической комиссии от 03.11.2016 № 78 «О Правилах регистрации и экспертизы лекарственных средств для медицинского применения», в котором ГТЛП определяется как «биологический лекарственный препарат, содержащий активное вещество, содержащее рекомбинантную нуклеиновую кислоту или состоящее из нее, используемую или вводимую человеку с целью регулирования, восстановления, замены, добавления

или удаления генетической последовательности; терапевтический, профилактический или диагностический эффекты которого напрямую обусловлены последовательностью рекомбинантной нуклеиновой кислоты, которую он содержит, или с продуктом генетической экспрессии этой последовательности». В соответствии с данным документом ГТЛП подразделяют на препараты, содержащие последовательность рекомбинантных нуклеиновых кислот или генетически модифицированный микроорганизм или вирус, и ГТЛП, содержащие генетически модифицированные клетки.

В Европейском союзе разработка препаратов для передовой терапии – ЛППТ (advanced therapy medicinal products, ATMPs), к которым относят ГТЛП (gene therapy medicinal products, GTMPs), регулируется Директивой 2001/83/ЕС Европейского парламента и Совета от 06.11.2001⁵ и последующим дополнением к ней – руководством по риск-ориентированному подходу⁶ (2013 г.) в соответствии с Регламентом Европейского парламента и Совета Европейского союза 1394/2007 от 13.11.2007 о лекарственных средствах современной терапии и о внесении изменений в Директиву 2001/83/ЕС и Регламент (ЕС) 726/2004 в редакции Директивы 2009/120/ЕС (ЕМА/САТ/СРWР/686637/2011) от 11.02.2013. Определения ГТЛП и требования к доклинической оценке безопасности ГТЛП, приведенные в Решении Совета Евразийской экономической комиссии от 03.11.2016 № 78, подготовлены на основе Директивы 2001/83/ЕС и в целом ей соответствуют. Также для разработчиков ГТЛП ЕМА выпустило пояснительные документы к Директиве 2001/83/ЕС Европейского парламента и Совета от 06.11.2001, содержащие вопросы и ответы по генной терапии⁷ (2009 г.) и передовой терапии⁸ (2019 г.).

Европейское агентство по лекарственным средствам (European Medicines Agency, ЕМА), регламентирующее разработку ГТЛП в Европейском союзе, также выпустило ряд общих и частных руководств по ГТЛП.

Для разработки ГТЛП, содержащих последовательность рекомбинантных нуклеиновых кислот или генетически модифицированный микроорганизм или вирус, выпущено общее руководство по качеству, доклиническим и клиническим аспектам лекарственных средств для генной терапии⁹ (2018 г.). Данное руководство не применяется к вирусным векторным вакцинам и к лекарственным препаратам, содержащим генетически модифицированные клетки (аллогенные или аутологичные соматические клетки, модифицируемые *ex vivo* или *in vitro* с помощью генотерапевтического вектора перед введением их человеку), однако изложенные в нем принципы применяются к векторам, используемым для модификации таких клеток. В новой версии руководства также имеются указания по разработке и производству более широкого перечня последовательностей нуклеиновых кислот, включая подходы редактирования генов, вирусных и невирусных векторов. Доклиническая разработка ГТЛП в Европейском союзе также регулируются общим руководством ЕМА по качеству, доклиническим и клиническим требованиям к исследуемым препаратам для передовой терапии в клинических исследованиях¹⁰ (2019 г.).

Комитетом по передовой терапии ЕМА разработаны частные руководства по ГТЛП с углубленным анализом разных аспектов безопасности и руководства по оптимизации программы доклинических исследований ГТЛП на разных стадиях (табл. 1).

В США документом, регулирующим доклиническое изучение ГТЛП, является руководство Управления по контролю за качеством продуктов питания и лекарственных средств (Food and Drug Administration, FDA) о доклинической оценке исследуемых продуктов клеточной и генной терапии¹¹. В соответствии с этим документом, исследуемые продукты генной терапии входят в группу биологических препаратов и включают помимо вирусных, невирусных и микробных векторов генетически модифицированные *ex vivo* клетки. Используемые в руководстве

⁵ Директива Европейского парламента и Совета Европейского союза 2001/83/ЕС от 06.11.2001 о Кодексе Сообщества о лекарственных средствах для использования человеком.

⁶ Guideline on the risk-based approach according to annex I, part IV of Directive 2001/83/EC applied to advanced therapy medicinal products. ЕМА/САТ/СРWР/686637/2011. ЕМА; 2013.

⁷ Questions and answers on gene therapy. ЕМА/СНМР/ГТWР/212377/2008. ЕМА; 2009.

⁸ Questions and answers on comparability considerations for advanced therapy medicinal products (ATMP). ЕМА/САТ/499821/2019. ЕМА; 2019.

⁹ Guideline on the quality, non-clinical and clinical aspects of gene therapy medicinal products. ЕМА/САТ/80183/2014. ЕМА; 2018.

¹⁰ Guideline on quality, non-clinical and clinical requirements for investigational advanced therapy medicinal products in clinical trials. Draft. ЕМА/САТ/852602/2018. ЕМА; 2019.

¹¹ Preclinical assessment of investigational cellular and gene therapy products. Guidance for industry. FDA-2012-D-1038. FDA; 2013.

Таблица 1. Специальные руководства Европейского агентства по лекарственным средствам**Table 1.** Special guidelines by the European Medicines Agency

Аспекты программы доклинических исследований ГТЛП <i>Aspects of GTMP non-clinical development programmes</i>	Документ <i>Document</i>
Биораспределение <i>Biodistribution</i>	ICH guideline S12 on nonclinical biodistribution considerations for gene therapy products (EMA/CHMP/ICH/318372/2021) General principles to address virus and vector shedding. ICH considerations (EMA/CHMP/ICH/449035/2009)
Перед первым применением у человека <i>Preclinical studies (before the first clinical use)</i>	Guideline on the non-clinical studies required before first clinical use of gene therapy medicinal products (EMA/CHMP/GTWP/125459/2006, 30 May 2008)
Репродуктивная токсичность <i>Reproductive toxicity</i>	Guideline on non-clinical testing for inadvertent germline transmission of gene transfer vectors (EMA/273974/2005, 16 November 2006) General principles to address the risk of inadvertent germline integration of gene therapy vectors. ICH considerations (CHMP/ICH/469991/2006)
Риск для окружающей среды <i>Environmental safety</i>	Guideline on scientific requirements for the environmental risk assessment of gene therapy medicinal products (EMA/CHMP/GTWP/125491/2006, 30 May 2008) General principles to address virus and vector shedding. ICH considerations (EMA/CHMP/ICH/449035/2009)
Модификация продукта разработки <i>Design modification of GTMPs</i>	Reflection paper on design modification of gene therapy medicinal products during development (CAT/GTWP/44236/2009, 14 December 2011)
Рекомбинантные аденоассоциированные вирусные векторы <i>Recombinant adeno-associated viral vectors</i>	Reflection paper on quality, non-clinical and clinical issues related to the development of recombinant adeno-associated viral vectors (EMA/CHMP/GTWP/587488/2007 Rev. 1, 24 June 2010)
Онколитические вирусные векторы <i>Oncolytic viral vectors</i>	Oncolytic viruses (EMA/CHMP/ICH/607698/2008)
Лентивирусные векторы <i>Lentiviral vectors</i>	Guideline on development and manufacture of lentiviral vectors (CHMP/BWP/2458/03, 26 May 2005)

Примечание. ГТЛП – генотерапевтический лекарственный препарат; ICH – Международный совет по гармонизации.
Note. GTMP, gene therapy medicinal product; ICH, International Council for Harmonisation.

определения по сути соответствуют определениям, используемым в документах Европейского союза и ЕАЭС. В руководстве рассмотрены как общие, так и отдельные рекомендации для разрабатываемых препаратов клеточной терапии, генной терапии, а также для терапевтических вакцин.

Генотерапевтические лекарственные препараты

По данным ресурса¹² компании American Gene Technologies®, в США и странах Европейского союза 80 ГТЛП находятся на разных стадиях разработки, из них более 50 ГТЛП, содержащих последовательность рекомбинантных нуклеиновых кислот или генетически модифицированный микроорганизм или вирус. На мировом фармацевтическом рынке в настоящее время присутствуют ГТЛП, содержащие последовательность рекомбинантных нуклеиновых кислот

или генетически модифицированный микроорганизм или вирус (табл. 2), хотя количество их по-прежнему невелико [13]. Опыт разработки ГТЛП в Российской Федерации ограничивается зарегистрированным препаратом Неоваскулген®. Еще несколько препаратов (Юпикор, Корвиан и др.) находятся на разных стадиях клинических исследований¹³, и доклинические данные по ним в открытых источниках литературы ограничены.

Программа доклинических исследований безопасности ГТЛП включает исследования общетоксического и местнораздражающего действия, репродуктивной токсичности, иммуногенности, фармакологической безопасности, а также учитывает специфические риски этого класса препаратов. К ним относятся отдаленные риски применения ГТЛП: нецелевая интеграция, нежелательные мутации и онкогенный потенциал, передача по зародышевой линии,

¹² <https://www.americangene.com/blog/the-future-of-medicine-the-88-gene-therapies-in-development/>

¹³ <https://cardioweb.ru/eksperimentalnoe-proizvodstvo-mediko-biologicheskikh-preparatov>

Таблица 2. Зарегистрированные и поданные на регистрацию генотерапевтические лекарственные препараты, содержащие последовательность рекомбинантных нуклеиновых кислот или генетически модифицированный микроорганизм или вирус¹⁴

Table 2. Approved and submitted gene therapy medicinal products containing a recombinant nucleic acid sequence or a genetically modified microorganism/virus¹⁴

Торговое наименование (МНН) <i>Trade name (INN)</i>	Страна-разработчик, год регистрации в мире / в Российской Федерации <i>Developer country, year of approval abroad / in Russia</i>	Лекарственная форма <i>Dosage form</i>	Генетическая конструкция в основе препарата <i>Underlying genetic construct</i>	Показания к применению <i>Indications for use</i>
Gendicine® (recombinant p53 gene)	Китай, 2003 / – <i>China, 2003 / –</i>	Раствор для инъекций <i>Solution for injection</i>	rAV5 – вектор, содержащий ген белка p53 под контролем промотора респираторно-синцитиального вируса <i>rAV5 vector containing the p53 gene controlled by an RSV promoter</i>	Злокачественные опухоли головы и шеи <i>Head and neck cancer</i>
Oncorine® (E1B/E3 deficient adenovirus)	Китай, 2005 / – <i>China, 2005 / –</i>	Раствор для инъекций <i>Solution for injection</i>	rAV5 – вектор, содержащий ген белка p53 под контролем CMV промотора <i>rAV5 vector containing the p53 gene controlled by a CMV promoter</i>	Рак головы и шеи; рак носоглотки <i>Head and neck cancer; nasopharyngeal cancer</i>
Rexin-G (mutant cyclin G1 gene)	США, 2005* / – <i>USA, 2005* / –</i>	Раствор для инфузий <i>Solution for infusion</i>	Ретровирусный вектор, содержащий ген человеческого циклина G1 под контролем CMV промотора <i>Retroviral vector containing the human cyclin G1 gene controlled by a CMV promoter</i>	Солидные опухоли <i>Solid tumors</i>
Неоваскулген® (плазмидная ДНК [сверх-скрученная кольцевая двуцепочечная]) <i>Neovasculgen® (plasmid DNA [supercoiled circular double stranded])</i>	Россия, – / 2011 <i>Russia, – / 2011</i>	Лиофилизат для приготовления раствора для внутримышечного введения <i>Lyophilisate for solution for intramuscular injection</i>	Плазмидная ДНК, содержащая фактор роста эндотелия сосудов 165 (VEGF165) под контролем промотора CMV <i>Plasmid DNA containing vascular endothelial growth factor 165 (VEGF165) controlled by a CMV promoter</i>	Ишемия нижних конечностей атеросклеротического генеза <i>Atherosclerotic chronic limb-threatening ischaemia</i>
Glybera® (alipogene tiparvovec)	Нидерланды, 2012** / – <i>Netherlands, 2012** / –</i>	Раствор для инъекций <i>Solution for injection</i>	rAAV1 – вектор, содержащий ген человеческой липопротеинлипазы варианта LPL ^{S447X} под контролем CMV промотора и посттранскрипционного регуляторного элемента вируса гепатита сурка, а также производные от AAV2 инвертированные терминальные повторы <i>rAAV1 vector containing the human lipoprotein lipase gene variant LPL^{S447X} controlled by a CMV promoter and a woodchuck hepatitis virus posttranscriptional regulatory element; and AAV2-derived inverted terminal repeats</i>	Семейный дефицит липопротеинлипазы, сопряженный с тяжелыми или множественными приступами панкреатита <i>Familial lipoprotein lipase deficiency associated with severe or multiple pancreatitis attacks</i>

¹⁴ <https://www.genetherapynet.com/gendicine.html>
<https://clinicaltrials.gov/>
<https://grls.rosminzdrav.ru/default.aspx>

Продолжение таблицы 2

Table 2 (continued)

Торговое наименование (МНН) <i>Trade name (INN)</i>	Страна-разработчик, год регистрации в мире / в Российской Федерации <i>Developer country, year of approval abroad / in Russia</i>	Лекарственная форма <i>Dosage form</i>	Генетическая конструкция в основе препарата <i>Underlying genetic construct</i>	Показания к применению <i>Indications for use</i>
Collategene® (bepermingene perplasmid)	Япония, 2019 / – <i>Japan, 2019 / –</i>	Раствор для внутримышечного введения <i>Solution for intramuscular injection</i>	Плаزمид, содержащая фактор роста гепатоцитов (HGF) <i>Plasmid containing hepatocyte growth factor (HGF)</i>	Критическая ишемия нижних конечностей <i>Chronic limb-threatening ischemia</i>
Imlygic® (talimogene laherparepvec)	США, 2015 / – <i>USA, 2015 / –</i>	Раствор для инъекций <i>Solution for injection</i>	Вектор rHSV-1, полученный путем функциональной делеции двух генов (ICP34.5 и ICP47) и вставки кодирующей последовательности человеческого GM-CSF <i>rHSV-1 vector derived by functional deletion of 2 genes (ICP34.5 and ICP47) and insertion of a coding sequence for human GM-CSF</i>	Неоперабельная поверхностная, подкожная и узловая меланома <i>Unresectable superficial, subcutaneous, and nodular melanoma</i>
Лукстурна® (воритеген непарвовек) <i>Luxturna® (voretigene neparvovec-rzyl)</i>	США, 2017 / 2022 <i>USA, 2017 / 2022</i>	Концентрат и растворитель для приготовления раствора для субретинального введения <i>Concentrate and solvent for solution for subretinal injection</i>	rAAV2-вектор, содержащий ген белка пигментного эпителия сетчатки глаза человека (hRPE65) <i>rAAV2-vector containing the human retinal pigment epithelium protein (hRPE65) gene</i>	Дистрофия сетчатки с биаллельной мутацией в гене RPE65 <i>Biallelic RPE65 mutation-associated retinal dystrophy</i>
Золгенсма® (онасемногена-бепарвовек) <i>Zolgensma® (onasemnogene abeparvovec)</i>	США, 2019 / 2021 <i>USA, 2019 / 2021</i>	Раствор для инфузий <i>Solution for infusion</i>	AAV9-вектор, содержащий человеческий ген выживания моторных нейронов под контролем CMV энхансера / куриного β-актин-гибридного промотора <i>AAV9-vector containing the human survival motor neuron gene controlled by a hybrid CMV enhancer/chicken-β-actin- promoter</i>	Спинальная мышечная атрофия с биаллельной мутацией в гене SMN1 <i>Spinal muscular atrophy with bi-allelic mutations in the survival motor neuron 1 (SMN1) gene</i>
Upstaza® (eladocagene exuparvovec)	Ирландия, 2022 / – <i>Republic of Ireland, 2022 / –</i>	Раствор для инфузий <i>Solution for infusion</i>	rAAV2-вектор, содержащий ген человеческого белка декарбоксилазы ароматических L-аминокислот <i>rAAV2 vector containing the human aromatic L-amino acid decarboxylase gene</i>	Дефицит декарбоксилазы ароматических L-аминокислот <i>Aromatic L-amino acid decarboxylase deficiency</i>
Advexin® (contusugene ladenovec) <i>Advexin® (contusugene ladenovec)</i>	– / –*** – / –***	Суспензия для инъекций <i>Suspension for injection</i>	Ad5-вектор, содержащий функциональную копию человеческого гена p53 под контролем CMV промотора (Ad5CMV-p53) <i>Ad5 vector containing a functional copy of the human p53 gene (Ad5CMV-p53) controlled by a CMV promoter</i>	Онкологические заболевания на фоне синдрома Ли-Фраумени <i>Li-Fraumeni syndrome-associated cancers</i>

Продолжение таблицы 2

Table 2 (continued)

Торговое наименование (МНН) <i>Trade name (INN)</i>	Страна-разработчик, год регистрации в мире / в Российской Федерации <i>Developer country, year of approval abroad / in Russia</i>	Лекарственная форма <i>Dosage form</i>	Генетическая конструкция в основе препарата <i>Underlying genetic construct</i>	Показания к применению <i>Indications for use</i>
Cerepro® (sitimagene ceradenovex)	- / -*** - / -***	Концентрат для приготовления раствора для инъекций <i>Concentrate for solution for injection</i>	Ad5-вектор с делецией E1 и частичной делецией E3, содержащий ген тимидинкиназы вируса простого герпеса (<i>HSV-tk</i>) <i>Ad5 vector with E1 and partial E3 deletions, containing the transgene herpes simplex virus thymidine kinase gene (HSV-tk)</i>	Глиомы <i>Gliomas</i>

Примечание. МНН – международное непатентованное наименование; CMV – цитомегаловирус; GM-CSF – гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор; HSV – вирус простого герпеса; rAAV – рекомбинантный аденоассоциированный вирус; Ad – аденовирус.

* Препарат зарегистрирован на Филиппинах.

** По экономическим соображениям регистрация препарата не продлена.

*** Результаты программы разработки препаратов Advexin® и Cerepro® были поданы в регуляторные органы, но препараты не были зарегистрированы из-за недостаточной доклинической/клинической эффективности и/или безопасности.

Note. INN, international non-proprietary name; CMV, cytomegalovirus; GM-CSF, granulocyte-macrophage colony-stimulating factor; HSV, herpes simplex virus; rAAV, recombinant adeno-associated virus; Ad, adenovirus; RSV, respiratory syncytial virus.

* Rixin-G was registered in the Philippines.

** The marketing authorisation was not renewed because of economic reasons.

*** The results of Advexin® and Cerepro® development programmes were submitted to the regulatory authorities, but the medicinal products were not registered because of insufficient non-clinical/clinical efficacy and/or safety.

экологический риск / опасность для окружающей среды. Учитывая природу ГТЛП, регуляторные органы ЕАЭС, США и ЕС предлагают применять подход, основанный на анализе рисков, для определения объема необходимых сведений и требований к доклиническому изучению [14].

Оптимизация программы доклинической разработки ГТЛП. Доклинические исследования безопасности ГТЛП допускается объединять с исследованиями биораспределения (распределение, персистенция¹⁵ и клиренс)¹⁶. Исследование общей токсичности препарата Cerepro®, например, было объединено с исследованием специфической активности и с исследованием биораспределения препарата, что также является допустимым¹⁷. При таком подходе модель заболевания должна быть высокоспециализированной и валидированной, а объединенные исследования специфической активности и биораспределения проведены с соблюдением

принципов Надлежащей лабораторной практики (GLP). Такое исследование возможно, если оно позволит четко идентифицировать токсическое действие ГТЛП и проявления заболевания, что также дает возможность оценить безопасность препарата на фоне заболевания. Примером может служить препарат Advexin®, разработчиком которого было рекомендовано изучить конструкцию на модельных системах с дефицитом гена *p53*, что соответствовало ситуации у пациентов с синдромом Ли-Фраумени и могло позволить интерпретировать обнаруженные у животных истощение лимфоцитов и некроз отдельных клеток¹⁸.

Выбор исследуемых тканей. При разработке препарата Золгенсма® гистологические исследования были ограничены либо вовлеченными в патологию заболеваниями органами, либо органами, предположительно подвергающимися высокой трансдукции на основе известного тропизма переносчика. Почки не входили

¹⁵ Персистенция ГТЛП – долгосрочное обнаружение векторных последовательностей или продукта трансгена после введения препарата.

¹⁶ Guideline on the quality, non-clinical and clinical aspects of gene therapy medicinal products. EMA/CAT/80183/2014. EMA; 2018.

¹⁷ Cerepro. Withdrawal assessment report for EMEA/203243/2008. EMA; 2007.

Cerepro. Withdrawal assessment report. EMEA/H/C/001103. EMA; 2011.

¹⁸ Advexin. Withdrawal assessment report. EMEA/692328/2008. EMA; 2008.

в список анализируемых у животных органов, однако тропизм вирусного вектора не ограничивался выбранными органами, что было подтверждено результатами отчетов о вскрытии двух пациентов, умерших в период проведения клинического исследования: почки были определены в качестве органов-мишеней, в них была обнаружена векторная ДНК и экспрессия трансгена¹⁹. В связи с этим в исследовании биораспределения рекомендуется анализировать набор органов и тканей / биологических жидкостей, включающий головной и спинной мозг (шейный, грудной и поясничный отделы), печень, почки, легкие, сердце, селезенку, надпочечники, половые железы, ткани места введения и кровь, который может быть уменьшен только при отсутствии системного воздействия ГТЛП, а также, по усмотрению разработчика, он может быть расширен²⁰. Набор анализируемых тканей для исследования общей токсичности должен соответствовать руководству по изучению токсичности повторных доз²¹, он включает больше тканей, чем приведенный в руководстве по изучению биораспределения. При использовании разных видов животных в исследованиях специфической активности и токсичности рекомендуется изучить биораспределение ГТЛП у всех использованных видов, чтобы иметь представление о видоспецифических различиях, влиянии заболевания, а также для правильной экстраполяции данных на человека. Токсические эффекты, обнаруженные в токсикологических исследованиях, должны быть интерпретированы как в отношении целой генотерапевтической конструкции (то есть к ГТЛП), так и в отношении продуктов экспрессии.

Продолжительность исследований общей токсичности. Для многих ГТЛП предполагается однократное терапевтическое применение с последующей длительной многолетней экспрессией трансгена, что является их существенным преимуществом перед существующей заместительной терапией с многократным применением. Продолжительность исследований

общей токсичности таких препаратов, а именно периода от введения препарата до запланированной эвтаназии животных, отражает ожидаемую продолжительность экспрессии трансгена у человека, а также включает период восстановления. Таким образом, для ГТЛП, предназначенного для однократного введения в клинических условиях, допустимо проведение токсикологического исследования с однократным введением, но продленным периодом наблюдения. Данные исследования с однократным введением не являются, по сути, исследованием острой токсичности. Они предусматривают те же конечные точки, что и исследования токсичности при повторном введении, такие как результаты патоморфологических, гематологических и биохимических исследований, а также продолжительность и обратимость токсических эффектов²². Полученные в таких исследованиях результаты будут достаточны как для получения разрешения на проведение клинического исследования с первым применением препарата у человека, так и для последующей регистрации препарата.

Продолжительность исследования токсического действия должна соответствовать рекомендациям Международного совета по гармонизации технических требований к регистрации лекарственных средств для человека (ICH)²³, однако может быть скорректирована с учетом продолжительности экспрессии трансгена²⁴ или видоспецифических особенностей. Исследования специфической активности дают информацию о продолжительности и величине экспрессии трансгена, а исследования биораспределения – о фармакокинетике препарата у экспериментального вида животного (персистенции вектора, а также о клиренсе и мобилизации²⁵). Продолжительность исследования биораспределения определяется промежутком времени до полного исчезновения обнаруживаемого сигнала или до достижения долгосрочного плато положительного сигнала (в англоязычных источниках – long-term plateau)²⁶. Следует помнить, что сигнал учитывается как в целевых, так

¹⁹ Zolgensma. Assessment report. EMA/200482/2020. EMA; 2020.

²⁰ ICH harmonised guideline S12 on nonclinical biodistribution considerations for gene therapy products. EMA/CHMP/ICH/318372/2021. EMA; 2021.

²¹ Guideline on repeated dose toxicity. CPMP/SWP/1042/99 Rev1 Corr. EMA; 2010.

²² Guideline on the quality, non-clinical and clinical aspects of gene therapy medicinal products. EMA/CAT/80183/2014. EMA; 2018.

²³ ICH guideline M3(R2) on non-clinical safety studies for the conduct of human clinical trials and marketing authorisation for pharmaceuticals. EMA/CPMP/ICH/286/1995. EMA; 2009.

²⁴ Guideline on the non-clinical studies required before first clinical use of gene therapy medicinal products. EMEA/CHMP/GTWP/125459/2006. EMA; 2008.

²⁵ Мобилизация – способность вируса / вирусной последовательности выходить из латентного состояния и ее реактивация вследствие непреднамеренной репликации после комплементации.

²⁶ Guideline on the quality, non-clinical and clinical aspects of gene therapy medicinal products. EMA/CAT/80183/2014. EMA; 2018.

и в нецелевых органах, а продолжительность обнаружения долгосрочного сигнала является предметом научного рассмотрения. Если персистенция вектора, экспрессия трансгена и/или его продукта сохраняются в течение большего периода времени, чем указано в руководстве по доклиническим исследованиям безопасности в целях проведения клинических исследований и регистрации лекарственных препаратов²⁷ и рекомендациях ICH²⁸, продолжительность периода наблюдения в токсикологическом исследовании при однократном или многократном введении должна как минимум отражать продолжительность экспрессии (может быть больше, чем для стандартных токсикологических исследований других биофармацевтических продуктов) и зависит также от степени и места экспрессии и/или ожидаемых дополнительных рисков²⁹.

Вторым наиболее важным и дискуссионным моментом являются сроки оценки конечных точек и связанное с этим количество экспериментальных животных в группах. В токсикологические исследования рекомендуется включать промежуточные группы животных для оценки показателей токсичности на пиковых значениях биораспределения³⁰. К примеру, для AAV-вектора это изменения, связанные с начальным пиком экспрессии трансгена (через 4 недели) и стационарным воздействием трансгена (через 13 недель), которые требуют проведения эвтаназии животных. Также требуется мониторинг острых эффектов взаимодействия вирусного вектора с тест-системой, который можно осуществить посредством оценки клинического состояния животных и прижизненных клинических и лабораторных данных [15]. При ограниченном объеме данных об используемом виде животных для исследований ГТЛП данного типа следует включать в исследование также фоновую контрольную группу. Группы контроля и фоновой группы достаточно только в том случае, если нет опасений относительно широкого распространения ГТЛП в популяции. В таком случае целесообразно

включение дополнительных групп животных, получающих препарат внутривенно³¹.

Путь и режим дозирования. Дизайн исследований биораспределения и токсикологии нового ГТЛП должен отражать условия клинического применения. Допускается использовать в экспериментах путь введения, обеспечивающий большее распределение препарата у животных, чем при клиническом применении. Например, в доклинических исследованиях препарата Advexin® использован внутривенный путь введения, тогда как в клинике его вводят интратуморально, а при подкожном введении продемонстрировано ограниченное распределение³². В исследованиях биораспределения препарата Glybera®, наоборот, большее количество препарата было обнаружено в семенниках и придатках яичек при внутримышечном введении по сравнению с внутривенным³³. Из чего следует, что, хотя внутривенный путь введения, как правило, рассматривается как создающий наихудший сценарий, в исследованиях биораспределения это должно быть подтверждено или опровергнуто.

Режим введения ГТЛП в доклинических исследованиях должен быть максимально приближен к условиям клинического применения. Существенным недостатком программы доклинических исследований препарата Advexin®, в частности, было несоответствие терапевтического режима дозирования (2 раза в неделю циклами по 28 сут, 6 циклов), результатов изучения персистенции векторной ДНК у животных (12 месяцев) и режима дозирования препарата в токсикологических исследованиях (2 введения с периодом наблюдения 15 сут)³⁴. С другой стороны, следует предусмотреть исследования токсичности повторных доз, если ожидается долгосрочная персистенция векторной ДНК и при этом кинетика вектора у экспериментального животного не соответствует таковой у человека или если планируется многократное введение ГТЛП пациентам³⁵.

²⁷ Решение Коллегии Евразийской экономической комиссии от 26.11.2019 № 202 «Об утверждении Руководства по доклиническим исследованиям безопасности в целях проведения клинических исследований и регистрации лекарственных препаратов».

²⁸ ICH guideline M3(R2) on non-clinical safety studies for the conduct of human clinical trials and marketing authorisation for pharmaceuticals. EMA/CPMP/ICH/286/1995. EMA; 2009.

²⁹ Guideline on the quality, non-clinical and clinical aspects of gene therapy medicinal products. EMA/CAT/80183/2014. EMA; 2018.

³⁰ Там же.

³¹ Рекомендации по организации производства, оценке качества, проведению доклинических и клинических исследований генотерапевтических лекарственных препаратов. М.: Лаборатория знаний; 2018.

³² Advexin. Withdrawal assessment report. EMEA/692328/2008. EMA; 2008.

³³ Glybera. Assessment report EMA/882900/2011. EMA; 2012.

³⁴ Advexin. Withdrawal assessment report. EMEA/692328/2008. EMA; 2008.

³⁵ Guideline on the quality, non-clinical and clinical aspects of gene therapy medicinal products. EMA/CAT/80183/2014. EMA; 2018.

Группы контроля. Интерпретация результатов изучения биораспределения и общей токсичности ГТЛП на основе вирусного вектора часто основана на анализе актуальной научной литературы по полученным ранее доклиническим/клиническим данным о подобном вирусном векторе, и довольно редко требуется использование в исследованиях в качестве группы контроля вектора без трансгена или содержащего нефункциональный трансген. Для ГТЛП, содержащих невирусные векторы, наоборот, целесообразно проводить исследования биораспределения и безопасности с включением в эксперимент группы животных, получающих данный вектор без трансгена, учитывая, как правило, небольшое количество имеющихся данных литературы по безопасности таких конструкций³⁶.

Изучаемые дозы. Дозы препарата для доклинических исследований должны быть скорректированы с учетом характеристик использованной животной модели, в то же время обеспечивая определение широты терапевтического действия препарата³⁷. Особенностью ГТЛП является применение препарата в начальной дозе, соответствующей минимальной эффективной дозе уже при первом применении у людей. Этот подход основан на принципах этики и связан с выработкой нейтрализующих антител, которые препятствуют повторному введению ГТЛП. Применение ГТЛП в минимальной эффективной дозе допустимо с учетом медицинской потребности, дефицита разрешенных способов лечения некоторых заболеваний и узкого временного окна возможностей применения ГТЛП. Изучаемые дозы должны выявить клинически значимые токсические эффекты и все потенциальные органы-мишени. Например, в доклиническом исследовании на поросятах и нечеловекообразных приматах, где была достигнута сверхфизиологическая экспрессия человеческого *SMN* трансгена, после внутривенного введения серотипов нейротропного AAV наблюдались нарушения проприоцепции и атаксия, что было связано с высокой трансдукцией спинномозговых ганглиев и последующей токсичностью [16]. Результаты метаанализа 33 доклинических исследований, охватывающих

256 нечеловекообразных приматов, также показали, что у большинства животных, которым вводили векторы AAV внутривенно или через спинномозговую жидкость, наблюдались патологии спинномозговых ганглиев, причем было показано, что доза значительно влияла на тяжесть клинических проявлений патологии [17]. Эти эффекты могли быть упущены в исследованиях на нечеловекообразных приматах с внутривенным введением препарата Золгенсма® в связи с его применением в низкой дозе, однако дополнительное исследование с интратекальным введением (которое приводит к локальному увеличению концентрации) препарата продемонстрировало развитие воспалительных и нейродегенеративных процессов без влияния на функции нервной системы. Имеет принципиальное значение, что разработчик расценил данную находку как значимую и предусмотрел мониторинг нейротоксических эффектов при проведении клинических исследований с внутривенным введением препарата³⁸. Данные этих и других исследований демонстрируют, что, несмотря на накопленный объем информации, дальнейшая оценка соответствующих путей введения и доз ГТЛП, выбора капсида и дизайна генома вектора с целью достижения тканевой или клеточной специфичности все еще необходима даже для разрешенных к применению лекарственных средств [10].

Лабораторные тест-системы. Анализ векторной ДНК и продукта трансгена (мРНК или белка) имеет критическое значение для оценки эффективности и безопасности разрабатываемого ГТЛП. Используемые методы анализа нуклеотидных последовательностей должны быть высокочувствительными, специфичными и валидированными. Приоритетными методами считаются количественная полимеразная цепная реакция (ПЦР) в режиме реального времени (qPCR) для определения ДНК и ПЦР с обратной транскрипцией (RT-qPCR) – для РНК³⁹. При достаточном обосновании могут быть использованы и другие методы. Например, разработчиком препарата Glybera® после тщательной оценки было принято решение использовать метод nrLAM-PCR (non-restrictive linear-amplification mediated PCR) в сочетании

³⁶ Guideline on the non-clinical studies required before first clinical use of gene therapy medicinal products. EMEA/CHMP/GTWP/125459/2006. EMA; 2008.

³⁷ Guideline on the quality, non-clinical and clinical aspects of gene therapy medicinal products. EMA/CAT/80183/2014. EMA; 2018.

³⁸ Zolgensma. Assessment report. EMA/200482/2020. EMA; 2020.

³⁹ ICH harmonised S12 guideline on nonclinical biodistribution considerations for gene therapy products. EMA/CHMP/ICH/318372/2021. EMA; 2021.

с секвенированием⁴⁰. Разработчик Cerepro® анализировал мПНК HSV-tk методом RT-qPCR только в тканях с наибольшим содержанием копий ДНК препарата⁴¹. Таким образом, при планировании исследований и интерпретации результатов необходимо принимать во внимание чувствительность метода.

Представление полученного в исследовании результата в виде выражения числа копий вектора на 1 мкг геномной ДНК дает информацию о степени трансдукции во все ткани. Помимо вышперечисленного, от разработчика препарата Золгенсма® уполномоченный орган при регистрации препарата запросил данные, которые выражают трансдукцию вектора в виде числа копий на диплоидный набор. Эти данные позволили получить представление о трансдуцируемости тканей на уровне одной клетки и оценить риск клеточного стресса при введении векторных геномов / экспрессии трансгена в большом количестве, а также, в случае препарата Золгенсма®, позволили установить причину выявленной кардиотоксичности препарата⁴².

Данные исследований биораспределения целесообразно анализировать на предмет определения тканевого тропизма вектора, поскольку разные серотипы вируса тропны к разным тканям организма и характеризуются видоспецифическими особенностями, что имеет значение при переносе доклинических данных на человека⁴³. Например, в исследованиях препарата Imlygic® установлено, что сохранился некоторый тропизм вектора к нервной ткани, что являлось нежелательным и неожиданным, поскольку было выполнено удаление гена *ICP34.5* из вирусного генома⁴⁴.

Релевантность. Особое значение имеет релевантность экспериментальной модели. В исследованиях биологических лекарственных препаратов, не относящихся к ГТЛП, обезьяны часто являются единственным релевантным видом животных. Исследования общей токсичности препарата Золгенсма® были проведены

на двух видах животных: мышах линии FVB/п (дикий тип), которые обычно не используются для токсикологических исследований из-за их генетических особенностей, и на яванских макаках (только пилотные исследования без опасности). Это было сделано, чтобы иметь возможность сравнить и достоверно интерпретировать результаты исследования специфической активности и безопасности препарата⁴⁵. Токсикологические исследования препарата Glybera® были проведены только на мышах дикого типа⁴⁶. Использование грызунов дикого типа не противоречит рекомендациям по выбору релевантных видов животных для доклинических исследований ГТЛП, тем более что при проведении исследования токсичности рекомендуется использовать ту же животную модель, что и в исследовании специфической активности⁴⁷. Тем не менее выбор релевантных животных для доклинических исследований разрабатываемого ГТЛП должен быть подробно обоснован разработчиком в материалах регистрационного досье и основываться на сходстве между экспериментальным видом животного и человеком по следующим ключевым критериям: трансдукция, инфекционная способность вектора реплицироваться в тканях, тканевое распределение и экспрессия клеточных рецепторов вектора (селективность, изоляция), активность регуляторных элементов (промоторов, энхансеров и др.), гомологичность и биологический ответ на продукт трансгена, допустимый объем для введения животным, другие особенности фармакокинетики (в частности, метаболизма)⁴⁸.

Использование крупных животных в качестве второго экспериментального вида оправдано их бóльшим биологическим и физиологическим сходством с человеком. Исследование только на крупном виде животных порой сопряжено с малым размером выборки, что отчасти может быть компенсировано увеличением частоты и продолжительности наблюдения.

⁴⁰ Glybera. Assessment report. EMA/882900/2011. EMA; 2012.

⁴¹ Cerepro. Withdrawal assessment report. EMEA/203243/2008. EMA; 2007.

Cerepro. Withdrawal assessment report. EMEA/H/C/001103. EMA; 2011.

⁴² Zolgensma. Assessment report. EMA/200482/2020. EMA; 2020.

⁴³ Reflection paper on quality, non-clinical and clinical issues related to the development of recombinant adeno-associated viral vectors. EMEA/CHMP/GTWP/587488/2007 Rev. 1. EMA; 2010.

⁴⁴ Imlygic. Assessment report. EMA/734400/2015/ corr. 1. EMA; 2015.

⁴⁵ Zolgensma. Assessment report. EMA/200482/2020. EMA; 2020.

⁴⁶ Glybera. Assessment report EMA/882900/2011. EMA; 2012.

⁴⁷ Guideline on the quality, non-clinical and clinical aspects of gene therapy medicinal products. EMA/CAT/80183/2014. EMA; 2018.

⁴⁸ Там же.

При невозможности проведения исследований безопасности на здоровом релевантном животном выходом является проведение единого исследования токсичности и специфической активности на животных путем добавления конечных точек безопасности. При отсутствии релевантных видов животных следует рассмотреть использование животных с подавленным иммунитетом или использование суррогатного трансгена животного (гомологичная модель)⁴⁹ вместо человеческого трансгена или использование серотипа вируса, специфичного конкретного вида животных. Например, в исследованиях препарата Imlygic® использовали бестимусных и иммунокомпетентных мышей, а также был создан мышинный суррогатный вектор HSV-1 и мышинный трансген из-за неспособности человеческого GM-CSF связываться с рецептором GM-CSF мыши⁵⁰.

Для ГТЛП на основе вирусных векторов при выборе экспериментальной животной модели целесообразно определять уровни антител к серотипу вектора у животных до начала эксперимента [18]. При этом распространенность антител может различаться у разных видов крупных животных, полученных из разных источников (вивариев), и между разными видами нечеловекообразных приматов. Иммунный статус животного также является одним из важных параметров выбора релевантного вида и, с другой стороны, позволяет получить дополнительную информацию. Так, в исследованиях препарата Imlygic® с использованием мышей с ослабленным иммунитетом было продемонстрировано, что летальная системная вирусная инфекция развивается у 20% животных при дефиците функции Т-лимфоцитов и у 100% животных при дефиците как Т-, так и В-лимфоцитов⁵¹.

Фармакологическая безопасность. Исследования влияния ГТЛП в терапевтических дозах на функционирование жизненно важных систем организма (исследование фармакологической безопасности) допустимо комбинировать с исследованиями общей токсичности и биораспределения (например, персистенции)⁵². Оценку необходимости проведения уточняющих и дополнительных исследований фармакологической безопасности следует выполнять с учетом

данных исследований биораспределения, селективности ГТЛП и полученных доклинических и клинических данных разрабатываемого ГТЛП. Продолжительность исследований фармакологической безопасности может быть скорректирована при отсроченных фармакодинамических эффектах.

Иммунотоксичность. Применение ГТЛП у человека сопряжено с развитием иммунологических реакций. К примеру, AAV вызывают слабый воспалительный ответ и ответ IFN1-типа, однако при системном введении высоких доз может возникать иммунотоксичность [19], как правило, обусловленная развитием Т-клеточного иммунного ответа [20]. По одной из версий иммунотоксичность при интратекальном введении препарата Золгенсма® у обезьян могла быть связана с воспалением и некрозом спинальных ганглиев задних корешков, поэтому одновременное применение иммунодепрессантов у человека снижает риск нейротоксичности⁵³.

Иммуногенность. Обширные исследования в области разработки векторов выявили серьезные проблемы, связанные с высокой распространенностью во всем мире иммунитета против различных серотипов вирусов человека, используемых в качестве платформ для векторов ГТ. Было показано, что циркулирующие антитела значительно ухудшают способность векторов трансдуцировать клетки-мишени и ослаблять результирующие адаптивные иммунные ответы. До сих пор адаптивный иммунитет к капсиду и чужеродному трансгену представляет собой основные факторы снижения эффективности даже несмотря на однократное введение препарата и отсутствие необходимости в повторной дозе [19–22].

Технологии редактирования генома также могут быть сопряжены с риском иммуногенности. В частности, метод редактирования CRISPR/Cas9 заимствован из естественных механизмов адаптивного иммунного ответа у архей и бактерий, в том числе тех, которые с высокой частотой заражают человеческую популяцию [23, 24]. Было продемонстрировано, что белки Cas9 обладают иммуногенностью у животных моделей мышей [25]. Другие исследования [26–28] показывают, что у людей уже существуют гуморальные и клеточно-опосредованные адаптивные

⁴⁹ Guideline on the quality, non-clinical and clinical aspects of gene therapy medicinal products. EMA/CAT/80183/2014. EMA; 2018.

⁵⁰ Imlygic. Assessment report. EMA/734400/2015/ corr. 1. EMA; 2015.

⁵¹ Там же.

⁵² Guideline on the quality, non-clinical and clinical aspects of gene therapy medicinal products. EMA/CAT/80183/2014. EMA; 2018.

⁵³ Zolgensma. Assessment report. EMA/200482/2020. EMA; 2020.

иммунные ответы на Cas9 и они, в свою очередь, могут влиять на безопасность ГТ на основе CRISPR/Cas9.

Иммуногенность также является одной из возможных проблем при использовании невирусных векторов. Липосомальные составы широко используются в качестве невирусных систем доставки, однако из-за своей катионной природы липосомы неспецифически связываются с белками сыворотки, а также вызывают повреждение клеток наряду с активацией иммунной системы [29, 30]. Сообщалось, что липидные наночастицы вызывали сильный иммунный ответ при достижении паренхимы головного мозга у мышей после внутривенной инъекции [31].

Таким образом, при разработке ГТЛП для многократного применения необходимо провести оценку его иммуногенности (формирования антивекторного иммунного ответа)⁵⁴. Образование антител рекомендуется изучить даже при планируемом однократном клиническом применении, если информация о потенциале иммуногенности не получена из других источников. Иммуногенность трансгенного продукта следует изучать, если данные о качестве указывают на образование aberrantных продуктов или белка с измененной структурой⁵⁵. Помимо того, на этапе доклинических исследований ГТЛП необходимо провести оценку риска развития иммунологических реакций у человека (если условия позволяют, такие конечные точки допустимо включить в исследования общей токсичности на животных, например возникновение иммунотоксичности, полиорганное воспаление, отложение иммунных комплексов во внутренних органах, цитокиновый шторм и др.). Особое внимание необходимо уделить риску перекрестной реактивности и фоновых аутоиммунных реакций⁵⁶. Важно помнить, что целевой популяцией ГТЛП зачастую являются дети раннего возраста с несформированной иммунной системой. В связи с этим при проведении доклинических исследований токсичности с использованием неполовозрелых животных может возникнуть ситуация, когда у животных не образуются антитела, в то время как образование антител

является ожидаемым. Так, введение препарата Золгенсма® неполовозрелым мышам не сопровождалось образованием антител к трансгену, у обезьян же, напротив, образование антител к трансгену было зарегистрировано⁵⁷.

Местнораздражающее действие. Исследования местнораздражающего действия препаратов Glybera® показали увеличение частоты и тяжести воспалительной инфильтрации и миодегенерации в месте введения препаратов. Дополнительно определяли состав клеточного инфильтрата на предмет наличия цитотоксических Т-клеток⁵⁸.

Модификации процесса производства. Различные партии препарата Glybera®, а именно полученные с использованием плазмиды и полученные с использованием бакуловируса, согласно отчету, сравнивали в промежуточных (связующих) доклинических исследованиях биораспределения и безопасности⁵⁹. Любая модификация последовательности нуклеиновой кислоты ГТЛП потенциально способна повлиять на безопасность конечного продукта и требует дополнительной оценки безопасности и/или промежуточных/связующих экспериментальных данных⁶⁰.

Дополнительные исследования, связанные с отдаленными рисками

Специфические свойства ГТЛП могут создавать проблемы безопасности, такие как инсерционный мутагенез, эктопическая или нерегулируемая экспрессия трансгена, долговременная персистенция и нецелевое распространение, которые не возникают при применении других лекарственных препаратов, в том числе биологических. Поэтому в ряде случаев требуется проведение дополнительных доклинических исследований.

Интеграция векторной ДНК и онкогенный потенциал. Нежелательная интеграция векторной ДНК в геном клетки-хозяина может приводить к инсерционному мутагенезу, одним из последствий которого является онкогенность. Первые испытания ГТЛП на основе вирусных векторов показали, что препараты клинически

⁵⁴ Guideline on the non-clinical studies required before first clinical use of gene therapy medicinal products. EMEA/CHMP/GTWP/125459/2006. EMA; 2008.

⁵⁵ Там же.

⁵⁶ Guideline on the quality, non-clinical and clinical aspects of gene therapy medicinal products. EMA/CAT/80183/2014. EMA; 2018.

⁵⁷ Zolgensma. Assessment report. EMA/200482/2020. EMA; 2020.

⁵⁸ Glybera. Assessment report EMA/882900/2011. EMA; 2012.

⁵⁹ Там же.

⁶⁰ Reflection paper on design modification of gene therapy medicinal products during development. EMA/CAT/GTWP/44236/2009. EMA; 2011.

эффективны, но при этом выявили генотоксичность, вызванную нецелевой интеграцией. В частности, применение первого поколения гамма-ретровирусных векторов для лечения X-сцепленного тяжелого комбинированного иммунодефицита (SCID) сопровождалось высокой частотой (4 из 9 пациентов) Т-клеточных лейкозов [32]. Хотя и гамма-ретроверусный, и лентивирусный векторы интегрируются в транскрипционно-активные области, гамма-ретровирусные векторы часто интегрируются вблизи сайтов начала транскрипции и обладают сродством к онкогенам, что, по-видимому, является одним из факторов, определяющих различия в генотоксичности этих двух векторов [33]. Кроме того, путем интеграции потенциально возможно формирование химерных слияний генов, состоящих из последовательностей провируса и хозяина. Наконец, было показано, что лентивирусные векторы вызывают аберрантный сплайсинг клеточных транскриптов [34]. Постоянные усилия по улучшению или разработке новых типов ретровирусных векторов значительно снизили генотоксичность, однако инсерционный мутагенез все еще остается актуальной проблемой [35].

Руководствами ЕМА рекомендовано перед первым введением ГТЛП человеку изучить возможность интеграции для обнаружения случайного встраивания даже для тех вирусных векторов, для которых она не ожидается. Например, для препарата Золгенсма® исследований интеграции векторной ДНК в геном не проводили, поскольку, по мнению разработчика, несмотря на существующую возможность редких событий интеграции для вектора AAV, последствия, связанные с инсерционным мутагенезом, незначительны⁶¹. Уверенность разработчиков в данном случае основывается на том, что векторы AAV всегда считались неинтегрирующимися и нерепликативными из-за своей «дефектности» (отсутствия способности к продуктивной репликации без помощи Ad или вирусов герпеса) и в связи с этим относительно безопасными в отношении инсерционного мутагенеза. Однако имеются данные о том, что AAV могут интегрироваться в геном клетки-хозяина, хотя и с очень низкой частотой [36, 37]. Более того, недавно было продемонстрировано, что геномы векторов AAV, несущие компоненты CRISPR, могут интегрироваться в геном клетки-хозяина в местах

двухцепочечных разрывов [38], что вновь вызвало опасения по поводу онкогенной интеграции AAV и, как следствие, опасения по поводу долгосрочного профиля безопасности таких препаратов. Учитывая отсутствие единого мнения по вопросу случайного интегрирования AAV в геном⁶², целесообразно хранить образцы, полученные при проведении токсикологических исследований, для оценки интеграционной способности ГТЛП по запросу регулирующего органа или при появлении сигналов в процессе комплексного доклинического исследования безопасности препарата [15].

Для векторов, природа которых предполагает возможность встраивания в геном клетки-мишени, необходимо идентифицировать ткани, в которых происходит интеграция (мишени и вне мишеней), число копий и сайты встраивания копий вектора в геном (*in vitro* или *in vivo*), структурную целостность интегрированного вектора, его геномную стабильность. В случае использования нуклеиновых кислот с элементами для встраивания / интегрирующимися свойствами они должны рассматриваться как встраивающиеся векторы⁶³.

Опосредованное нуклеазами редактирование генома инициирует двухцепочечные разрывы ДНК [4], что также является источником нестабильности генома, который может привести к мутациям, вызывающим рак. Вполне вероятно, что любая сконструированная нуклеаза будет способствовать транслокациям между разрывом на мишени и спонтанными, случайными разрывами в других частях генома. Несмотря на то что ученые приложили огромные усилия для ограничения нецелевого воздействия, нецелевое редактирование все еще часто наблюдается у лабораторных животных, что ограничивает безопасное и широкое применение ГТ на основе методов редактирования. Редактирование генома также может привести к большим делециям и перестройкам ДНК. Подобные масштабные делеции могут иметь серьезные последствия для клеток-хозяев. Недавние исследования показали, что белки Cas9 в системе редактирования CRISPR-Cas9 активируют путь p53 (белок, регулирующий клеточный цикл) и вызывают мутации, инактивирующие p53, в различных линиях раковых клеток человека, в то же время усиливая механизмы репарации клеточной ДНК,

⁶¹ Zolgensma. Assessment report. EMA/200482/2020. EMA; 2020.

⁶² Reflection paper on quality, non-clinical and clinical issues related to the development of recombinant adeno-associated viral vectors. EMEA/CHMP/GTWP/587488/2007 Rev. 1. EMA; 2010.

⁶³ Guideline on the quality, non-clinical and clinical aspects of gene therapy medicinal products. EMA/CAT/80183/2014. EMA; 2018.

что еще больше снижает эффективность редактирования генома и повышает потенциальный риск онкогенеза [39–42].

Несмотря на перечисленные риски, стандартные исследования генотоксичности и стандартные пожизненные исследования канцерогенности ГТЛП на грызунах, как правило, не требуются. Тем не менее наличие онкогенного потенциала следует оценить *in silico* (например, наличие последовательностей белка онкогена или способ действия ГТЛП в геноме)⁶⁴. В случаях обнаружения онкогенного потенциала *in silico* или при наличии иных рисков канцерогенности ГТЛП необходимо провести исследования онкогенности и/или канцерогенности, при этом исследования онкогенности *in vivo* не имеют преимуществ перед исследованиями в условиях *in vitro* (на устоявшихся клеточных линиях, первичных клетках)⁶⁵. Для препарата Imlygic®, например, исследования канцерогенности и онкогенности не проводили на основании отсутствия в опубликованных эпидемиологических исследованиях ассоциации между HSV и развитием рака у человека. Вектор и сам вирус дикого типа не интегрируются в геном, а учитывая широкую распространенность вируса дикого типа среди людей, канцерогенный риск применения препарата разработчик посчитал маловероятным⁶⁶.

Для векторов, способных и условно способных к интеграции, должны быть изучены передача по зародышевой линии и онкогенез перед первым применением препарата у человека⁶⁷.

Вертикальный перенос генов. Стандартные исследования репродуктивной токсичности ГТЛП обладают низкой предиктивностью, однако в некоторых случаях при наличии пробелов в имеющейся информации такие исследования могут быть полезны⁶⁸. Необходимо представить

результаты исследований фертильности, эмбриофетальной и постнатальной токсичности исходя из вида и механизма действия препарата, показаний к медицинскому применению и популяции пациентов, если нецелесообразность проведения таких исследований должным образом не аргументирована. Для проведения клинических исследований ранней стадии данный вид исследований на животных может не потребоваться, если нет особых опасений⁶⁹. Так, для препарата Imlygic® было проведено исследование эмбриофетальной токсичности препарата и продемонстрирована способность преодолевать плацентарный барьер при отсутствии влияния на эмбриофетальное развитие, данная информация была включена в соответствующий раздел общей характеристики лекарственного препарата⁷⁰. Помимо этого, при необходимости (при устойчивых уровнях векторной ДНК в гонадах, гаметах, по результатам исследования сперматогенеза и анализа интеграции⁷¹) следует проводить доклинические исследования возможности непреднамеренной передачи векторов переноса генов по зародышевой линии и возможности вирусывыделения (а именно выделение вируса со спермой) еще до первого применения препарата у человека⁷². Программа доклинических исследований препарата Золгенсма® не предусматривала проведение стандартных исследований репродуктивной токсичности и переноса генов по зародышевой линии на основании того, что AAV-вектор является неинтегрирующим и нерепликативным, концентрация векторной ДНК низкая в гонадах и снижается в сперматоцитах, а повышенная экспрессия трансгена не представляет значительного риска на ранних стадиях развития эмбриона. Данные литературы свидетельствовали об отсутствии трансдукции сперматозоидов и передачи по зародышевой

⁶⁴ Guideline on the non-clinical studies required before first clinical use of gene therapy medicinal products. EMEA/CHMP/GTWP/125459/2006. EMA; 2008.

⁶⁵ Reflection paper on quality, non-clinical and clinical issues related to the development of recombinant adeno-associated viral vectors. EMEA/CHMP/GTWP/587488/2007 Rev. 1. EMA; 2010.

Guideline on the quality, non-clinical and clinical aspects of gene therapy medicinal products. EMA/CAT/80183/2014. EMA; 2018.

Guideline on the non-clinical studies required before first clinical use of gene therapy medicinal products. EMEA/CHMP/GTWP/125459/2006. EMA; 2008.

⁶⁶ Imlygic. Assessment report. EMA/734400/2015/ corr. 1. EMA; 2015.

⁶⁷ Guideline on the non-clinical studies required before first clinical use of gene therapy medicinal products. EMEA/CHMP/GTWP/125459/2006. EMA; 2008.

⁶⁸ Guideline on the quality, non-clinical and clinical aspects of gene therapy medicinal products. EMA/CAT/80183/2014. EMA; 2018.

⁶⁹ Рекомендации по организации производства, оценке качества, проведению доклинических и клинических исследований генотерапевтических лекарственных препаратов. М.: Лаборатория знаний; 2018.

⁷⁰ Imlygic. Assessment report. EMA/734400/2015/ corr. 1. EMA; 2015.

⁷¹ Guideline on non-clinical testing for inadvertent germline transmission of gene transfer vectors EMEA/273974/2005. EMA; 2006.

⁷² Guideline on the non-clinical studies required before first clinical use of gene therapy medicinal products. EMEA/CHMP/GTWP/125459/2006. EMA; 2008.

линии в экспериментах на животных. Кроме того, популяция пациентов включала детей в очень раннем возрасте (предпочтительно введение препарата в возрасте до 6 месяцев). Однако регуляторный орган, осуществлявший экспертизу препарата, подчеркнул оставшийся невыясненным вопрос, почему трансген не сохраняется в ооцитах, присутствующих до рождения и начинающих созревать в репродуктивном периоде у человека⁷³.

Перспективными направлениями разработки ГТЛП являются расширение популяции пациентов на беременных женщин, в лечении которых врачи имеют малый арсенал терапевтических средств, а также использование препаратов для внутриутробного лечения развивающегося эмбриона/плода с генетическим заболеванием. Таким образом, представляется возможность лечения нейродегенеративных моногенных заболеваний, для которых существующие препараты не способны преодолеть гематоэнцефалический барьер [43]. Экспериментально подтверждено, что некоторые серотипы векторов доставки генов AAV обладают способностью проникать через гематоэнцефалический и плацентарный барьеры после внутривенного введения [43]. При разработке препаратов для внутриутробного лечения могут потребоваться исследования эмбриофетальной и перинатальной токсичности в целях изучения влияния на плод, например, плацентарного переноса цитокинов, вырабатываемых локально.

Риск для окружающей среды. Спектр рисков вредного воздействия ГТЛП на окружающую среду и здоровье человека определяется специфическими свойствами препаратов этого класса. Для идентификации опасностей используют метод описания развития событий по наихудшему сценарию, оценивают также потенциальные последствия выявленных возможных вредных воздействий в случае их возникновения. Основные потенциальные риски для здоровья человека связаны с выделением в окружающую среду векторных частиц, образованием рекомбинантных вирусов во время производства или после инфузии ГТЛП, инсерционным мутагенезом⁷⁴.

⁷³ Zolgensma. Assessment report. EMA/200482/2020. EMA; 2020.

⁷⁴ Guideline on scientific requirements for the environmental risk assessment of gene therapy medicinal products. EMEA/CHMP/GTWP/125491/2006. EMA; 2008.

⁷⁵ General principles to address virus and vector shedding. ICH Considerations. EMEA/CHMP/ICH/449035/2009. EMA; 2009.

Zolgensma. Assessment report. EMA/200482/2020. EMA; 2020.

⁷⁶ Guideline on the non-clinical studies required before first clinical use of gene therapy medicinal products. EMEA/CHMP/GTWP/125459/2006. EMA; 2008.

⁷⁷ Там же.

Риски, связанные с выделением частиц-переносчиков, заключаются в непреднамеренном воздействии ГТЛП на людей, для которых данный препарат не предназначен, с возникновением сверхэкспрессии нормального человеческого белка и индукции иммунного ответа против частиц-переносчиков. Аналогичный риск актуален для животных. Исходя из этого для прогнозирования рисков применения ГТЛП и для планирования клинических исследований следует провести исследования выделения препарата с секретами и физиологическими жидкостями (в том числе со слюной, слезами, потом)⁷⁵. Предпочтительной является количественная оценка методом ПЦР. Исследования выделения целесообразно объединять с другими доклиническими фармакокинетическими исследованиями.

Особое значение для здоровых людей имеет использование в ГТЛП генов устойчивости к антибиотикам. В целом, их использование не рекомендуется, но в исключительных случаях при создании такого ГТЛП перед первым применением у человека должна быть изучена непреднамеренная экспрессия гена устойчивости в соматических клетках человека⁷⁶.

Следующим риском при разработке ГТЛП на основе вирусных систем является непреднамеренное образование способного к репликации провируса [10]. Разработчиком должна быть оценена целесообразность проведения исследования непреднамеренной репликации вследствие комплементарности с вирусом дикого типа или с продуцентными клетками. Для препаратов, содержащих вирусные конструкции, в которых вирусы сохраняют полную способность к репликации или к репликации в определенных условиях (условно-репликативные вирусные векторы), и для вирусов, получивших такую способность в результате рекомбинации, нужно определить, ведут ли себя векторы ожидаемым образом. Последствия такой рекомбинации нужно оценивать по потенциалу репликации, патогенности, вирулентности вектора, распространенности и тяжести заболевания, которое может быть вызвано у человека и животных векторной системой⁷⁷. К примеру, при производстве препарата Золгенсма® последовательности

гер и *сар* в рамках контроля качества тестируют на наличие компетентных к репликации AAV. Однако, учитывая ограниченную способность анализа, разработчики подробно теоретически проанализировали последствия возможности образования компетентных к репликации AAV⁷⁸. Другой пример — препарат Advexin®, который был сконструирован таким образом, чтобы лишить вектор способности к репликации. Однако в клинических партиях препарата регулярно обнаруживали Ad-частицы, способные к репликации, хотя их уровень был низким⁷⁹. Следует подчеркнуть, что в рамках контроля качества целесообразно тестировать препараты на наличие репликативно-компетентных вирусов/микроорганизмов и определять элементы репликации вектора и капсидных белков в культуре клеток продуцентов.

Некоторые вирусы, например вирусы герпеса, могут находиться в латентном состоянии с последующей реактивацией (мобилизация). В таком случае требуется определить, ограничена ли латентность конкретными тканями и остается ли у вектора способность к реактивации. Могут также потребоваться исследования потенциала экспрессии генов вектора⁸⁰.

Токсические эффекты невирусных векторов определяются также небiorазлагаемой природой некоторых из этих соединений (прежде всего, неорганических), что является дополнительным препятствием для их клинического применения. Серьезной проблемой с неразлагаемыми неорганическими наночастицами является их потенциальное накопление в организме. Наночастицы размером менее ~6 нм могут фильтроваться посредством клубочковой фильтрации в почках и выводиться из организма с мочой, а более крупные наночастицы, особенно со значительным поверхностным зарядом, могут накапливаться в тканях в течение длительного времени [30, 44].

Заявитель разрабатывает меры для минимизации вероятности развития последствий, обусловленных вышеперечисленными рисками, в зависимости от их ранга. Примером может служить препарат Imlygic®, для которого разработчик установил как важный выявленный риск диссеминированную герпетическую

инфекцию у лиц с тяжелым иммунодефицитом и риск для беременных, контактирующих с пациентом, получающим препарат Imlygic®. Риски были внесены в план управления рисками и общую характеристику лекарственного средства⁸¹. Для препарата Advexin® продемонстрировано длительное выделение вектора из организма пациента совместно с не исключенным риском интеграции препарата. Недостаточная оценка разработчиком риска для окружающей среды внесла вклад в отрицательное соотношение «польза–риск» применения препарата⁸².

Анализ требуемых исследований общей и специфической токсичности

В свете активной интеграции России в мировое сообщество в области развития медицинских технологий важным аспектом является применение общих принципов, выработанных в актах международного значения. Обобщенный анализ требуемых исследований общей и специфической токсичности для различных типов препаратов, в том числе ГТЛП, приведен в *таблице 3*.

Очевидно, что для отдельных фармакологических классов препаратов (например, противоопухолевых), при определенных свойствах препарата, показаниях к применению и целевой популяции пациентов или в других исключительных случаях проведение тех или иных исследований может не потребоваться. Однако существует необходимость придерживаться гибкого подхода при планировании программы доклинических исследований ГТЛП, которая в большей степени, чем для других препаратов, зависит от актуальных данных научной литературы, международного опыта разработки, регистрации и клинического применения похожих ГТЛП. Еще одной особенностью разработки ГТЛП является то, что основной объем исследований требуется проводить до первого применения у человека, в то время как для низкомолекулярных синтетических и для высокомолекулярных биологических (не ГТЛП) препаратов характерно изменение программы доклинических исследований в зависимости от стадии клинических исследований.

⁷⁸ Zolgensma. Assessment report. EMA/200482/2020. EMA; 2020.

⁷⁹ Advexin. Withdrawal assessment report. EMEA/692328/2008. EMA; 2008.

⁸⁰ Guideline on the non-clinical studies required before first clinical use of gene therapy medicinal products. EMEA/CHMP/GTWP/125459/2006. EMA; 2008.

⁸¹ Imlygic. Assessment report. EMA/734400/2015/ corr. 1. EMA; 2015.

⁸² Advexin. Withdrawal assessment report. EMEA/692328/2008. EMA; 2008.

Таблица 3. Программа доклинических исследований безопасности, необходимых для государственной регистрации разных типов лекарственных препаратов в Российской Федерации и Евразийском экономическом союзе**Table 3.** Non-clinical safety programmes required to support marketing authorisation in the Russian Federation and the Eurasian Economic Union, by medicinal product type

Вид стандартных исследований <i>Type of standard studies</i>	Необходимость включения исследования в программу доклинического изучения <i>Necessity of the study in the non-clinical safety programme</i>		
	Низкомолекулярные синтетические лекарственные препараты <i>Small molecules</i>	Высокомолекулярные биологические лекарственные препараты (но не ГТЛП) <i>Biologicals (other than GTMPs)</i>	ГТЛП <i>GTMPs</i>
Токсикокинетика <i>Toxicokinetics</i>	+	+	–*
Фармакологическая безопасность <i>Safety pharmacology</i>	+	+**	+**
Общетоксическое действие <i>General toxicity</i>	+	+	+
Репродуктивная токсичность <i>Reproductive toxicity</i>	+***	+***	+***
Генотоксичность <i>Genotoxicity</i>	+	–	–
Канцерогенность <i>Carcinogenicity</i>	+****	–	–
Местнораздражающее действие <i>Local tolerance</i>	+**	+**	+**
Другие исследования токсичности <i>Other toxicity studies</i>	Фотобезопасность, иммунотоксичность и аллергенность, сенсibilизация, гемолитическая активность, потенциал лекарственной зависимости и т.д. <i>Photosafety, immunotoxicity and allergenicity, sensitisation, haemolytic activity, abuse potential, etc.</i>	Иммуногенность и иммунотоксичность, перекрестная реактивность, гемолитическая активность, провоспалительный цитокиновый шторм и т.д. <i>Immunogenicity and immunotoxicity, cross-reactivity, haemolytic activity, pro-inflammatory cytokine storm, etc.</i>	Иммуногенность и иммунотоксичность, вертикальный перенос генов, инсерционный мутагенез и онкогенный потенциал, провоспалительный цитокиновый шторм и т.д. <i>Immunogenicity and immunotoxicity, vertical germline transmission, insertional mutagenesis and oncogenic potential, pro-inflammatory cytokine storm, etc.</i>
Оценка безопасности примесей и продуктов деградации <i>Safety assessment of impurities and degradation products</i>	+	+	+
Экотоксичность <i>Ecotoxicity</i>	–	–	+

Примечание. ГТЛП – генотерапевтический лекарственный препарат; «+» – требуется проведение исследования; «–» – не требуется проведение исследования.

* Требуется проведение исследований биораспределения.

** Могут быть включены в исследования общей токсичности.

*** Зависит от свойств препарата, показаний к применению и целевой популяции пациентов.

**** Зависит от области применения.

Note. GTMP, gene therapy medicinal product; +, required; –, not required.

* Biodistribution studies are required.

** These studies may be included in general toxicity studies.

*** It depends on the properties, proposed indications, and target population of the medicinal product.

**** It depends on the application of the medicinal product.

Заключение

Интеграция Российской Федерации в единый рынок лекарственных средств ЕАЭС создает необходимость совершенствования требований к аспектам безопасности лекарственных препаратов. На данный момент на этапе доклинических исследований целесообразно использовать актуальные международные рекомендации по изучению безопасности ГТЛП.

Определенные в настоящей статье особые риски ГТЛП и основные требования к доклинической оценке безопасности, выявленные возможные варианты оптимизации программы и дизайна доклинических исследований и установленные критерии экспертной оценки результатов доклинических исследований ГТЛП позволят разработчикам ГТЛП рационализировать планирование доклинических исследований и повысить качество доклинического резюме для подачи документов в экспертное учреждение с целью проведения клинических исследований или регистрации ГТЛП.

Все виды доклинических исследований ГТЛП существенно отличаются от исследований других видов лекарственных препаратов. Отличия затрагивают в том числе исследования специфической активности, фармакокинетики и общетоксического действия, которые рекомендуется объединять. Исследования фармакокинетики ГТЛП заменяют исследования биораспределения. Программа доклинических исследований безопасности ГТЛП, как для остальных биологических лекарственных препаратов, включает обязательные исследования общетоксического и местнораздражающего действия, фармакологической безопасности и иммуногенности. Продолжительность исследований общетоксического действия, как правило, больше, чем для других биологических препаратов, так как определяется длительностью экспрессии трансгена. Необходимость исследований репродуктивной токсичности определяется наличием данных научной литературы в отношении риска

вертикального переноса генов. Стандартные исследования иммунотоксичности, генотоксичности и канцерогенности являются необходимыми. Однако применение ГТЛП может быть сопряжено с указанными рисками, что может потребовать дополнительных исследований иммунотоксичности и исследований интеграции векторной ДНК. Для ГТЛП необходимо тщательно оценивать безопасность для окружающей среды, которая касается здоровья людей, контактирующих и не контактирующих с пациентом, а также животных. Природа вектора и гена, особенности механизма действия ГТЛП, популяция пациентов, результаты исследований выделения препарата и онкогенный потенциал в совокупности определяют экологический риск и значительно влияют на оценку отношения ожидаемой пользы к возможному риску применения разрабатываемого ГТЛП.

При подготовке комплекта документов с целью получения разрешения на проведение клинического исследования или регистрацию препарата от разработчика ГТЛП требуется подробная научно аргументированная позиция по выбору программы доклинических исследований, релевантности животной модели и ключевых точек дизайна исследований: продолжительность введения препарата и период восстановления, режим дозирования, используемые методы, лабораторные тест-системы и другое. Особое внимание необходимо уделить подробному обоснованию отсутствия отдаленных рисков после введения ГТЛП, таких как нецелевая интеграция, нежелательные мутации клетки и онкогенный потенциал, вертикальный перенос генов, риск для окружающей среды.

По мере накопления опыта разработки, производства, доклинических и клинических исследований и применения ГТЛП происходит пересмотр связанных с ними рисков и получение новых данных по безопасности, что требует динамичного и своевременного обновления существующих требований по доклиническим исследованиям безопасности ГТЛП.

Литература / References

1. Wolf DP, Mitalipov PA, Mitalipov SM. Principles of and strategies for germline gene therapy. *Nat Med*. 2019;25(6):890–7. <https://doi.org/10.1038/s41591-019-0473-8>
2. Sharma D, Arora S, Singh J, Layek B. A review of the tortuous path of nonviral gene delivery and recent progress. *Int J Biol Macromol*. 2021;183:2055–73. <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2021.05.192>
3. Ormond KE, Mortlock DP, Scholes DT, Bombard Y, Brody LC, Faucett WA, Garrison NA, Hercher L, Isasi R, Middleton A, Musunuru K, Shriner D, Virani A, Young CE. Human Germline Genome Editing. *Am J Hum Genet*. 2017;101(2):167–76. <https://doi.org/10.1016/j.ajhg.2017.06.012>
4. Gaj T, Gersbach CA, Barbas 3rd CF. ZFN, TALEN, and CRISPR/Cas-based methods for genome engineering.

- Trends Biotechnol.* 2013;31(7):397–405.
<https://doi.org/10.1016/j.tibtech.2013.04.004>
5. Joung JK, Sander JD. TALENs: a widely applicable technology for targeted genome editing. *Nat Rev Mol Cell Biol.* 2013;14(1):49–55.
<https://doi.org/10.1038/nrm3486>
 6. Porteus MH. A new class of medicines through DNA editing. *N Engl J Med.* 2019;380(10):947–59.
<https://doi.org/10.1056/NEJMra1800729>
 7. Sharma G, Sharma AR, Bhattacharya M, Lee SS, Chakraborty C. CRISPR-Cas9: a preclinical and clinical perspective for the treatment of human diseases. *Mol Ther.* 2021;29(2):571–86.
<https://doi.org/10.1016/j.ymthe.2020.09.028>
 8. Gjaltema RAF, Rots MG. Advances of epigenetic editing. *Curr Opin Chem Biol.* 2020;57:75–81.
<https://doi.org/10.1016/j.cbpa.2020.04.020>
 9. Handal T, Eiges R. Correction of heritable epigenetic defects using editing tools. *Int J Mol Sci.* 2021;22(8):3966.
<https://doi.org/10.3390/ijms22083966>
 10. Bulcha JT, Wang Y, Ma H, Tai PWL, Gao G. Viral vector platforms within the gene therapy landscape. *Signal Transduct Target Ther.* 2021;6(1):53.
<https://doi.org/10.1038/s41392-021-00487-6>
 11. Wahane A, Waghmode A, Kapphahn A, Dhuri K, Gupta A, Bahal R. Role of lipid-based and polymer-based non-viral vectors in nucleic acid delivery for next-generation gene therapy. *Molecules.* 2020;25(12):2866.
<https://doi.org/10.3390/molecules25122866>
 12. Мельникова ЕВ, Меркулова ОВ, Чапленко АА, Рачинская ОА, Меркулов ВА. Мировой опыт регистрации и применения препаратов для генной терапии в клинической практике. *Антибиотики и химиотерапия.* 2019;64(1–2):58–68.
Melnikova EV, Merkulova OV, Chaplenko AA, Rachinskaya OA, Merkulov VA. International practices of registration and use of drugs for gene therapy in clinical practice. *Antibiotics and Chemotherapy.* 2019;64(1–2):58–68 (In Russ.).
 13. Солдатов АА, Авдеева ЖИ, Горенков ДВ, Хантимирова ЛМ, Гусева СГ, Меркулов ВА. Проблемные аспекты разработки и регистрации генотерапевтических препаратов. *БИОпрепараты. Профилактика, диагностика, лечение.* 2022;22(1):6–22.
Soldatov AA, Avdeeva ZI, Gorenkov DV, Khamtimirova LM, Guseva SG, Merkulov VA. Challenges in development and authorisation of gene therapy products. *Biological Products. Prevention, Diagnosis, Treatment.* 2022;22(1):6–22 (In Russ.).
<https://doi.org/10.30895/2221-996X-2022-22-1-6-22>
 14. Таубэ АА. Регуляторные аспекты доклинических и клинических исследований лекарственных препаратов. *Фармация.* 2020;(6):38–45.
Taube AA. Regulatory aspects of preclinical and clinical trials of drugs. *Pharmacy.* 2020;(6):38–45 (In Russ.).
<https://doi.org/10.29296/25419218-2020-06-07>
 15. Assaf BT, Whiteley LO. Considerations for preclinical safety assessment of adeno-associated virus gene therapy products. *Toxicol Pathol.* 2018;46(8):1020–7.
<https://doi.org/10.1177/0192623318803867>
 16. Hinderer C, Katz N, Buza EL, Dyer C, Goode T, Bell P, et al. Severe toxicity in nonhuman primates and piglets following high-dose intravenous administration of an adeno-associated virus vector expressing human SMN. *Hum Gene Ther.* 2018;29(3):285–98.
<https://doi.org/10.1089/hum.2018.015>
 17. Hordeaux J, Buza EL, Dyer C, Goode T, Mitchell TW, Richman L, et al. Adeno-associated virus-induced dorsal root ganglion pathology. *Hum Gene Ther.* 2020;31(15–16):808–18.
<https://doi.org/10.1089/hum.2020.167>
 18. Long BR, Sandza K, Holcomb J, Crockett L, Hayes GM, Arens J, et al. The impact of pre-existing immunity on the non-clinical pharmacodynamics of AAV5-based gene therapy. *Mol Ther Methods Clin Dev.* 2019;13:440–52.
<https://doi.org/10.1016/j.omtm.2019.03.006>
 19. Shirley JL, de Jong YP, Terhorst C, Herzog RW. Immune responses to viral gene therapy vectors. *Mol Ther.* 2020;28(3):709–22.
<https://doi.org/10.1016/j.ymthe.2020.01.001>
 20. Colella P, Ronzitti G, Mingozzi F. Emerging Issues in AAV-mediated in vivo gene therapy. *Mol Ther Methods Clin Dev.* 2017;8:87–104.
<https://doi.org/10.1016/j.omtm.2017.11.007>
 21. Mingozzi F, High KA. Immune responses to AAV vectors: overcoming barriers to successful gene therapy. *Blood.* 2013;122(1):23–36.
<https://doi.org/10.1182/blood-2013-01-306647>
 22. Huang X, Yang Y. Innate immune recognition of viruses and viral vectors. *Hum Gene Ther.* 2009;20(4):293–301.
<https://doi.org/10.1089/hum.2008.141>
 23. Janik E, Niemcewicz M, Ceremuga M, Krzowski L, Saluk-Bijak J, Bijak M. Various aspects of a gene editing system—CRISPR–Cas9. *Int J Mol Sci.* 2020;21(24):9604.
<https://doi.org/10.3390/ijms21249604>
 24. Makarova KS, Wolf YI, Iranzo J, Shmakov SA, Alkhnbashi OS, Brouns SJJ, et al. Evolutionary classification of CRISPR–Cas systems: a burst of class 2 and derived variants. *Nat Rev Microbiol.* 2020;18(2):67–83.
<https://doi.org/10.1038/s41579-019-0299-x>
 25. Chew WL, Tabebordbar M, Cheng JK, Mali P, Wu EY, Ng AH, et al. A multifunctional AAV–CRISPR–Cas9 and its host response. *Nat Methods.* 2016;13(10):868–74.
<https://doi.org/10.1038/nmeth.3993>
 26. Charlesworth CT, Deshpande PS, Dever DP, Camarena J, Lemgart VT, Cromer MK, et al. Identification of preexisting adaptive immunity to Cas9 proteins in humans. *Nat Med.* 2019;25(2):249–54.
<https://doi.org/10.1038/s41591-018-0326-x>
 27. Ferdosi SR, Ewaisha R, Moghadam F, Krishna S, Park JG, Ebrahimkhani MR, et al. Multifunctional CRISPR-Cas9 with engineered immunosilenced

- human T cell epitopes. *Nat Commun.* 2019;10(1):1842. <https://doi.org/10.1038/s41467-019-09693-x>
28. Wagner DL, Amini L, Wendering DJ, Burkhardt LM, Akyüz L, Reinke P, et al. High prevalence of *Streptococcus pyogenes* Cas9-reactive T cells within the adult human population. *Nat Med.* 2019;25(2):242–8. <https://doi.org/10.1038/s41591-018-0204-6>
 29. Lv H, Zhang S, Wang B, Cui S, Yan J. Toxicity of cationic lipids and cationic polymers in gene delivery. *J Control Release.* 2006;114(1):100–9. <https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2006.04.014>
 30. Luly KM, Choi J, Rui Y, Green JJ, Jackson EM. Safety considerations for nanoparticle gene delivery in pediatric brain tumors. *Nanomedicine (Lond).* 2020;15(18):1805–15. <https://doi.org/10.2217/nnm-2020-0110>
 31. Huang JY, Lu YM, Wang H, Liu J, Liao MH, Hong LJ, et al. The effect of lipid nanoparticle PEGylation on neuroinflammatory response in mouse brain. *Biomaterials.* 2013;34(32):7960–70. <https://doi.org/10.1016/j.biomaterials.2013.07.009>
 32. Hacein-Bey-Abina S, Garrigue A, Wang GP, Soulier J, Lim A, Morillon E, et al. Insertional oncogenesis in 4 patients after retrovirus-mediated gene therapy of SCID-X1. *J Clin Invest.* 2008;118(9):3132–42. <https://doi.org/10.1172/JCI35700>
 33. Montini E, Cesana D, Schmidt M, Sanvito F, Ponzoni M, Bartholomae C, et al. Hematopoietic stem cell gene transfer in a tumor-prone mouse model uncovers low genotoxicity of lentiviral vector integration. *Nat Biotechnol.* 2006;24(6):687–96. <https://doi.org/10.1038/nbt1216>
 34. Moiani A, Paleari Y, Sartori D, Mezzadra R, Miccio A, Cattoglio C, et al. Lentiviral vector integration in the human genome induces alternative splicing and generates aberrant transcripts. *J Clin Invest.* 2012;122(5):1653–66. <https://doi.org/10.1172/JCI61852>
 35. Elsner C, Bohne J. The retroviral vector family: something for everyone. *Virus Genes.* 2017;53(5):714–22. <https://doi.org/10.1007/s11262-017-1489-0>
 36. Deyle DR, Russell DW. Adeno-associated virus vector integration. *Curr Opin Mol Ther.* 2009;11(4):442–7. PMID: 19649989
 37. Chandler RJ, LaFave MC, Varshney GK, Trivedi NS, Carrillo-Carrasco N, Senac JS, et al. Vector design influences hepatic genotoxicity after adeno-associated virus gene therapy. *J Clin Invest.* 2015;125(2):870–80. <https://doi.org/10.1172/JCI79213>
 38. Hanlon KS, Kleinstiver BP, Garcia SP, Zaborowski MP, Volak A, Spirig SE, et al. High levels of AAV vector integration into CRISPR-induced DNA breaks. *Nat Commun.* 2019;10(1):4439. <https://doi.org/10.1038/s41467-019-12449-2>
 39. Enache OM, Rendo V, Abdusamad M, Lam D, Davison D, Pal S, et al. Author correction: Cas9 activates the p53 pathway and selects for p53-inactivating mutations. *Nat Genet.* 2020;52(7):748–9. <https://doi.org/10.1038/s41588-020-0663-9>
 40. Haapaniemi E, Botla S, Persson J, Schmierer B, Taipale J. CRISPR-Cas9 genome editing induces a p53-mediated DNA damage response. *Nat Med.* 2018;24(7):927–30. <https://doi.org/10.1038/s41591-018-0049-z>
 41. Ihry RJ, Worringer KA, Salick MR, Frias E, Ho D, Theriault K, et al. P53 inhibits CRISPR-Cas9 engineering in human pluripotent stem cells. *Nat Med.* 2018;24(7):939–46. <https://doi.org/10.1038/s41591-018-0050-6>
 42. Zhang B. CRISPR/Cas gene therapy. *J Cell Physiol.* 2021;236(4):2459–81. <https://doi.org/10.1002/jcp.30064>
 43. Karda R, Buckley SMK, Mattar CN, Ng J, Massaro G, Hughes MP, et al. Perinatal systemic gene delivery using adeno-associated viral vectors. *Front Mol Neurosci.* 2014;7:89. <https://doi.org/10.3389/fnmol.2014.00089>
 44. Longmire M, Choyke PL, Kobayashi H. Clearance properties of nano-sized particles and molecules as imaging agents: considerations and caveats. *Nanomedicine (Lond).* 2008;3(5):703–17. <https://doi.org/10.2217/17435889.3.5.703>

Вклад авторов. Все авторы подтверждают соответствие своего авторства критериям ICMJE. Наибольший вклад распределен следующим образом: *О.В. Астапова* — планирование, разработка дизайна исследования, сбор и систематизация данных отечественных и международных рекомендаций и нормативных документов по генотерапевтическим лекарственным препаратам, анализ результатов доклинических исследований, написание и редактирование текста рукописи, формулировка выводов; *А.А. Берчатова* — идея исследования, анализ и систематизация данных научной литературы по разработке и изучению генотерапевтических лекарственных препаратов, написание и редактирование текста рукописи.

Authors' contributions. All the authors confirm that they meet the International Committee of Medical Journal Editors (ICMJE) criteria for authorship. The most significant contributions were as follows. *Oksana V. Astapova* planned and designed the study, collected and structured the data from Russian and international recommendations and regulatory documents on gene therapy medicinal products, analysed the results of non-clinical studies, drafted and edited the text of the manuscript, and formulated the conclusions. *Anastasia A. Berchatova* elaborated the study idea, analysed and structured scientific literature data on the development and study of gene therapy medicinal products, drafted and edited the text of the manuscript.

Благодарности. Работа выполнена в рамках государственного задания ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России № 056-00052-23-00 на проведение прикладных научных исследований (номер государственного учета НИР 121021800098-4).

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

Acknowledgements. The study reported in this publication was carried out as part of publicly funded research project No. 056-00052-23-00 and was supported by the Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products (R&D public accounting No. 121021800098-4).

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

ОБ АВТОРАХ / AUTHORS

Астапова Оксана Вадимовна.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3089-8395>
astapova@expmed.ru

Берчатова Анастасия Александровна.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1462-2911>
berchatovaaa@expmed.ru

Статья поступила 03.08.2022

После доработки 01.11.2022

Принята к печати 13.12.2022

Online first 03.02.2023

Oksana V. Astapova.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3089-8395>
astapova@expmed.ru

Anastasia A. Berchatova.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1462-2911>
berchatovaaa@expmed.ru

Received 3 August 2022

Revised 1 November 2022

Accepted 13 December 2022

Online first 3 February 2023

УДК 615.065:616-073:616.13-089
<https://doi.org/10.30895/2312-7821-2023-11-1-97-104>



Оригинальная статья | Original article



Безопасность применения рентгеноконтрастных лекарственных средств при проведении коронароангиографии в многопрофильном стационаре города Волгограда

В.И. Петров^{1,2}, А.А. Кудашева^{1,3,✉}

¹ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Волгоградский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, пл. Павших Борцов, д. 1, Волгоград, 400131, Российская Федерация

² Научный центр инновационных лекарственных средств Волгоградского государственного медицинского университета, ул. Новороссийская, д. 39, Волгоград, 400087, Российская Федерация

³ Клиника № 1 Волгоградского государственного медицинского университета, ул. Никитина, д. 64, Волгоград, 400079, Российская Федерация

✉ Контактное лицо: Кудашева Анна Александровна gorechka@yandex.ru

РЕЗЮМЕ

Контраст-индуцированная нефропатия (КИН) — одна из серьезных нежелательных реакций при проведении рентгеноконтрастных исследований. Изучение эпидемиологии, а также факторов риска развития КИН — важный аспект для улучшения качества оказания помощи пациентам, которым проводятся коронарные интервенции.

Цель работы: изучение частоты возникновения контраст-индуцированных нефропатий при проведении коронароангиографии (КАГ) с использованием йодомида и фармакоэкономическая оценка применения препарата в многопрофильном стационаре г. Волгограда.

Материалы и методы: на первом этапе исследования проведен ретроспективный анализ 147 медицинских карт пациентов, проходивших лечение в кардиологическом отделении в период с сентября 2020 по октябрь 2021 г. и подвергшихся коронарным интервенциям (КАГ, в том числе в сочетании с баллонной пластикой и стентированием) с выявлением случаев КИН на основании динамики уровня креатинина в сыворотке крови, расчетом риска развития КИН и оценкой объема применяемого рентгеноконтрастного лекарственного средства (РКЛС). На втором этапе изучены затраты стационара на покупку РКЛС, определена средняя стоимость прямых расходов на РКЛС для проведения одной процедуры КАГ.

Результаты: выявлено 46 случаев (31,3%) КИН при проведении КАГ на основании динамики уровня креатинина в сыворотке крови. Исходно высокий риск развития КИН при оценке по шкале Р. Мехран имели 4 (2,7%) пациента, средний риск — 35 (23,8%) и низкий риск — 108 (73,5%). Средний объем РКЛС при проведении КАГ составил $126,19 \pm 36,35$ мл. У 66 (44,9%) пациентов было израсходовано более 100 мл препарата на одну процедуру, превышение предельно допустимого объема РКЛС (расчет по формуле R.J. Cigarroa) было зарегистрировано у 8 пациентов (5,4%). Средняя стоимость РКЛС на одну процедуру КАГ составила 1927,8 руб.

Выводы: полученные результаты свидетельствуют о том, что у каждого третьего пациента, подвергшегося процедуре КАГ, развилась КИН: наиболее часто — у пациентов с сахарным диабетом и у пациентов с высоким риском возникновения этого состояния по шкале Р. Мехран. Применение РКЛС в объеме, превышающем предельно допустимый, увеличивает риск развития КИН. Для снижения риска развития КИН целесообразно включать в протоколы проведения чрескожного коронарного вмешательства расчеты предельно допустимого объема РКЛС по формуле R.J. Cigarroa и риска развития КИН по шкале Р. Мехран.

© В.И. Петров, А.А. Кудашева, 2023

Ключевые слова: контраст-индуцированная нефропатия; рентгеноконтрастная нефропатия; острое повреждение почек; коронарные интервенции; коронароангиография; йопромид; рентгеноконтрастное лекарственное средство; нежелательная реакция; ретроспективное исследование

Для цитирования: Петров В.И., Кудашева А.А. Безопасность применения рентгеноконтрастных лекарственных средств при проведении коронароангиографии в многопрофильном стационаре города Волгограда. *Безопасность и риск фармакотерапии*. 2023;11(1):97–104. <https://doi.org/10.30895/2312-7821-2023-11-1-97-104>

Safety of Using Contrast Agents in Coronary Angiography in a Multidisciplinary Hospital in Volgograd

V.I. Petrov^{1,2}, A.A. Kudasheva^{1,3,✉}

¹ Volgograd State Medical University,
1 Pavshikh Bortsov Sq., Volgograd 400131, Russian Federation

² Scientific Center of Innovative Medicines,
39 Novorossiyskaya St., Volgograd 400087, Russian Federation

³ Clinic No. 1 of Volgograd State Medical University,
64 Nikitina St., Volgograd 400079, Russian Federation

✉ Corresponding author: **Anna A. Kudasheva** gorechka@yandex.ru

ABSTRACT

Contrast-induced nephropathy (CIN) is a serious adverse reaction to contrast agents used in radiography. It is important to study the epidemiology of CIN and the risk factors for developing the complication in order to improve the quality of care that patients receive during coronary interventions.

The aim of the study was to investigate the incidence of CIN after coronary angiography (CAG) with iopromide and analyse the cost-effectiveness of using this contrast agent in a multidisciplinary hospital in Volgograd.

Materials and methods. The first part of the study comprised a medical record review of 147 patients having undergone coronary interventions (CAG and its combinations with balloon angioplasty and stenting) in the cardiology department from September 2020 to October 2021. The review involved identifying CIN cases by serum creatinine changes, assigning CIN risk scores, and assessing the volume of the contrast agent used. The second part of the study included calculating the expenses of the hospital for purchasing the contrast agent, both in total and in average per CAG procedure.

Results. Having analysed serum creatinine changes, the authors identified CIN in 46 (31.3%) of CAG patients. According to Mehran risk scores for developing CIN, the baseline risk was high in 4 (2.7%) patients, moderate in 35 (23.8%) patients, and low in 108 (73.5%) patients. On average, a CAG procedure used 126.19 ± 36.35 mL of the contrast agent. The volume of the contrast agent exceeded 100 mL in 66 (44.9%) patients and the maximum acceptable contrast dose (MACD) in 8 (5.4%) patients. The MACD values were calculated using R.J. Cigarroa's formula. The average cost of a CAG procedure amounted to 1927.8 rubles.

Conclusions. The authors identified CIN in one third of the CAG patients, and the highest incidence was observed in patients with diabetes mellitus and a high risk according to the Mehran score. The risk of developing CIN increased upon exceeding the maximum acceptable volume of the contrast agent. To reduce the risk of CIN, the authors recommend including MACD calculation using R.J. Cigarroa's formula and risk assessment using the Mehran score in percutaneous coronary intervention protocols.

Key words: contrast-induced nephropathy; radiocontrast nephropathy; acute kidney injury; coronary interventions; coronary angiography; iopromide; contrast agent; adverse drug reaction; retrospective studies

For citation: Petrov V.I., Kudasheva A.A. Safety of using contrast agents in coronary angiography in a multidisciplinary hospital in Volgograd. *Safety and Risk of Pharmacotherapy*. 2023;11(1):97–104. <https://doi.org/10.30895/2312-7821-2023-11-1-97-104>

Введение

Болезни системы кровообращения являются ведущей причиной смертности взрослого населения в Российской Федерации. В 2020 г. по данным Росстата Российской Федерации зарегистрировано 58 100 летальных исходов вследствие развития инфаркта миокарда¹. Основным патогенетическим методом лечения острых осложнений ишемической болезни сердца, таких как острый инфаркт миокарда, нестабильная стенокардия, является восстановление проходимости окклюзированной коронарной артерии, для чего проводится селективная коронарография (КАГ). Проведение КАГ требует введения рентгеноконтрастного лекарственного средства (РКЛС) в артериальное русло с последующим рентгеновским сканированием сосудов сердца и проведением стентирования по показаниям. Коронарные интервенции — стандарт оказания помощи пациентам с ишемической болезнью сердца, которым требуется диагностика стенозов и окклюзий коронарных артерий, а также показано выполнение баллонной ангиопластики и стентирования коронарных артерий².

В последние годы количество коронарных интервенций непрерывно возрастает. С 2018 по 2021 г. в Волгоградской области, численность населения которой составляла 2 474 556 человек, количество выполняемых коронарных интервенций возросло в среднем со 180 до 218 процедур в месяц. В 2018 г. в Волгограде было выполнено 2159 ангиопластик, из них 2089 со стентированием, в 2019 г. — 2562 ангиопластики и 2421 стентирование, в 2020 г. — 2554 и 2444 процедуры соответственно, а за первые 10 мес. (с января по октябрь) 2021 г. было выполнено 2174 ангиопластики коронарных артерий, при этом на долю плановых стентирований у пациентов с хронической ишемической болезнью сердца пришлось 15,1% (329 человек), у пациентов с диагнозом «острый коронарный синдром» — 74,9% (1875 человек) [1].

Для выполнения коронарных интервенций используются рентгеноконтрастные йодсодержащие препараты, известным побочным действием которых, согласно

информации в инструкции по медицинскому применению, является нарушение функции почек³. Введение больших объемов (>100 мл) контраста ассоциируется с большей частотой развития контраст-индуцированной нефропатии (КИН) у пациентов, имеющих такого фактора риска, как наличие сахарного диабета, хронической болезни почек, заболеваний сердечно-сосудистой системы и др. Однако у некоторых пациентов введение даже малого (~30 мл) объема йодсодержащего контраста может стать причиной развития КИН и острой почечной недостаточности с необходимостью проведения диализа, что свидетельствует об отсутствии пороговых величин дозы контрастного вещества [2–6].

КИН — ятрогенное острое повреждение почек (ОПП), возникающее после внутрисосудистого введения йодсодержащего рентгеноконтрастного препарата при исключении альтернативных причин [7]. Согласно российским клиническим рекомендациям 2013 г. по применению контрастных препаратов в лучевой диагностике⁴ критерием развития КИН принято считать повышение уровня креатинина в сыворотке крови на $\geq 26,5$ мкмоль/л от исходного уровня в течение 48 ч или повышение в 1,5 раза по сравнению с известным исходным уровнем в течение недели до исследования. КИН проявляется преходящим бессимптомным повышением уровня креатинина в сыворотке крови в течение 24–48 ч после внутрисосудистого введения йодсодержащего РКЛС, достигает максимума через 3–5 сут, возвращается к исходному уровню через 7–10 сут, но может сохраняться до 3 недель⁵.

Цель работы — изучение частоты возникновения контраст-индуцированных нефропатий при проведении коронароангиографии с использованием йопромида и фармакоэкономическая оценка применения препарата в многопрофильном стационаре г. Волгограда.

Материалы и методы

На первом этапе исследования был проведен ретроспективный анализ медицинских карт

¹ Здравоохранение в России 2021: статистический сборник. М.: Росстат; 2021. <https://rosstat.gov.ru/storage/mediabank/Zdravoohran-2021.pdf>

² Острый инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST электрокардиограммы. Клинические рекомендации. Министерство здравоохранения Российской Федерации; 2020. https://scardio.ru/content/Guidelines/2020/Clinic_rekom_OKS_sST-unlocked.pdf

³ <https://grls.rosminzdrav.ru/>

⁴ Клинические рекомендации по профилактике, диагностике и лечению контраст-индуцированной нефропатии. Научное общество нефрологов России, Ассоциация нефрологов России; 2013. <https://ma.cfuv.ru/docs/249994/Клинические-рекомендации-по-профилактике-диагностике-и-лечению-контраст-индуцированной-нефропатии1.pdf>

⁵ Там же.

стационарного больного 147 пациентов, проходивших лечение в кардиологическом отделении многопрофильного стационара г. Волгограда в период с сентября 2020 по ноябрь 2021 г. и подвергшихся коронарным интервенциям (КАГ, в том числе в сочетании с баллонной пластикой и стентированием). Всем пациентам было выполнено исследование с использованием препарата с международным непатентованным названием «Йо-промид, раствор для инъекций», 370 мг йода/мл.

Средний возраст пациентов, подвергшихся коронарным интервенциям, составил $66,5 \pm 8,8$ года (56,4% мужчин и 43,6% женщин). Сопутствующие патологии, повышающие риск развития и ухудшающие прогноз КИН, имели 36 человек: сахарный диабет – 13,6% (20/147), мочекаменная болезнь – 3,4% (5/147), хронический пиелонефрит – 3,4% (5/147), подагра – 2% (3/147). Исходно высокий риск развития КИН по шкале Р. Мехран имели 2,7% (4/147) пациентов, средний риск – 23,8% (35/147) и низкий риск – 73,5% (108/147).

$$\text{Объем РКЛС (мл)} = \frac{5 \times \text{масса тела (кг)}}{(\text{креатинин в сыворотке крови (мкмоль/л)} : 88,4)} \quad (1)$$

Профилактику КИН проводили по стандартной схеме, рекомендованной в российских клинических рекомендациях 2013 г. по применению контрастных препаратов в лучевой диагностике⁶, а именно инфузией раствора натрия хлорида 0,9% внутривенно капельно.

Во второй части исследования изучали затраты стационара на закупку РКЛС и определяли среднюю стоимость прямых расходов на РКЛС для проведения одной процедуры КАГ.

Статистическую обработку результатов исследования проводили с помощью программного обеспечения Microsoft Excel 2016.

Результаты и обсуждение

Исходно уровень креатинина в сыворотке крови всех пациентов, поступивших в кардиологическое отделение, составлял в среднем $87,74 \pm 19,20$ мкмоль/л. Через 48–72 ч после проведения коронарных интервенций уровень креатинина достоверно повысился до $120,5 \pm 32,38$ мкмоль/л. У 31,3% пациентов наблюдалось повышение уровня креатинина в сыворотке крови более чем на 26,5 мкмоль/л, что согласно критериям КИН является

Оценка влияния базовой лекарственной терапии, получаемой пациентами при нахождении в стационаре, в данном исследовании не проводилась.

Всем обследованным определяли уровень креатинина сыворотки крови при поступлении в стационар, перед выполнением КАГ, далее в динамике через 48–72 ч, а также на 7–10 сут после выполнения процедуры. Для выявления случаев КИН оценивали динамику уровня креатинина в сыворотке крови согласно российским клиническим рекомендациям 2013 г. по применению контрастных препаратов в лучевой диагностике⁶, объем применяемого РКЛС. Риск развития КИН оценивали по шкале Р. Мехран [8] (табл. 1).

Расчет клиренса креатинина осуществлялся по формуле MDRD (Modification of Diet in Renal Disease Study).

Максимально допустимый объем РКЛС (мл) при проведении КАГ рассчитывали по формуле R.J. Cigarroa [9, 10]:

проявлением рентгеноконтрастного повреждения почек. Ни в одном случае карту-извещение о НР не заполняли.

В динамике на 7–10 сут после проведения коронарных интервенций средний уровень креатинина в сыворотке крови пациентов составил $105,06 \pm 21,99$ мкмоль/л. У 89,1% этих пациентов на 7–10 сут уровень креатинина снизился по сравнению с показателями, полученными через 48–72 ч после проведения КАГ. У 10,9% пациентов контраст-индуцированное повреждение почек сохранилось (табл. 2).

Среди пациентов с высоким риском развития КИН по шкале Р. Мехран через 48–72 ч повышение уровня креатинина более чем на 26,5 мкмоль/л было отмечено у 100% (4/4), со средним риском – у 31% (11/35), с низким – у 28% (31/108). У пациентов с сахарным диабетом исходные показатели креатинина сыворотки крови были достоверно выше, чем у пациентов, не имеющих этого заболевания (табл. 3).

Средний объем РКЛС для проведения КАГ составил $126,19 \pm 36,35$ мл. У 44,9% (66) пациентов было израсходовано более 100 мл РКЛС на одну процедуру. Увеличение объема вводимого

⁶ Клинические рекомендации по профилактике, диагностике и лечению контраст-индуцированной нефропатии. Научное общество нефрологов России, Ассоциация нефрологов России; 2013. <https://ma.cfuv.ru/docs/249994/Клинические-рекомендации-по-профилактике-диагностике-и-лечению-контраст-индуцированной-нефропатии1.pdf>

⁷ Там же.

Таблица 1. Шкала Р. Мехран для расчета риска возникновения контраст-индуцированной нефропатии [8]**Table 1.** R. Mehran's score of the contrast-induced nephropathy risk [8]

Фактор риска <i>Risk factor</i>	Балл <i>Score</i>	
Гипотензия (систолическое АД <80 мм рт. ст. не менее 1 ч с необходимостью инотропной поддержки) <i>Hypotension (systolic BP <80 mm Hg for at least 1 h requiring inotropic support)</i>	5	
Внутриаортальная баллонная контрпульсация <i>Intra-aortic balloon pump use</i>	5	
Хроническая сердечная недостаточность III–IV класса NYHA <i>Chronic heart failure, NYHA class III–IV</i>	5	
Возраст более 75 лет <i>Age over 75 years</i>	4	
Анемия (Ht <39% для мужчин и <36% для женщин) <i>Anaemia (Ht <39% for men and <36% for women)</i>	3	
Сахарный диабет <i>Diabetes mellitus</i>	3	
Объем рентгеноконтрастного лекарственного средства <i>Contrast volume</i>	1 балл на каждые 100 мл <i>1 point for every 100 mL</i>	
Креатинин сыворотки крови >133 мкмоль/л <i>Serum creatinine >133 μmol/L</i> или / <i>or</i>	4	
рСКФ 40–60 мл/мин/1,73 м ² <i>eGFR 40-60 mL/min/1.73 m²</i>	2	
рСКФ 20–40 мл/мин/1,73 м ² <i>eGFR 20-40 mL/min/1.73 m²</i>	4	
рСКФ <20 мл/мин/1,73 м ² <i>eGFR <20 mL/min/1.73 m²</i>	6	
Оценка риска по шкале Р. Мехран <i>Risk assessment using R. Mehran's score</i>		
Балл <i>Score</i>	Частота развития контраст-индуцированной нефропатии, % <i>Incidence of contrast-induced nephropathy, %</i>	Необходимость диализа, % <i>Need for haemodialysis, %</i>
Низкий риск, ≤5 баллов <i>Low risk ≤5 points</i>	7,5	0,04
Средний риск, 6–10 баллов <i>Moderate risk 6–10 points</i>	14	0,12
Высокий риск, 11–15 баллов <i>High risk 11–15 points</i>	26,1	1,09
Очень высокий риск, ≥16 баллов <i>Very high risk ≥16 points</i>	57,3	12,6

Примечание. АД – артериальное давление; NYHA – Нью-Йоркская ассоциация кардиологов; Ht – гематокрит; СКФ – скорость клубочковой фильтрации; рСКФ – расчетная скорость клубочковой фильтрации.

Note. BP, blood pressure; NYHA, New York Heart Association; Ht, haematocrit; GFR, glomerular filtration rate; eGFR, estimated glomerular filtration rate.

контраста достоверно вызывало повышение уровня креатинина в сыворотке крови пациентов (табл. 4).

Средний максимально допустимый объем РКЛС, рассчитанный по формуле R.J. Cigarroa [9, 10], составил 353,36 ± 86,88 мл. Превышение

объема РКЛС было зарегистрировано у 8 (5,4%) пациентов, что могло быть обусловлено техническими сложностями при выполнении КАГ. Так, у 6 из этих пациентов было верифицировано многососудистое поражение коронарных артерий, и выполнение стентирования оказалось

Таблица 2. Средние показатели уровня креатинина в сыворотке крови всех пациентов, госпитализированных в кардиологическое отделение для проведения коронароангиографии**Table 2.** Mean serum creatinine levels in all patients admitted to the cardiology department for coronary angiography

Срок проведения исследования <i>Research period</i>	Уровень креатинина сыворотки крови, мкмоль/л <i>Serum creatinine level, μmol/L</i>
До проведения коронароангиографии <i>Before coronary angiography</i>	87,74 ± 19,20
Через 48–72 ч после проведения коронароангиографии <i>48–72 h after coronary angiography</i>	120,50 ± 32,38*
На 7–10 сут после проведения коронароангиографии <i>7–10 days after coronary angiography</i>	105,06 ± 21,99*

Примечание. Данные приведены в формате $M \pm SD$ (среднее ± стандартное отклонение).

* Уровень значимости $p < 0,05$, критерий Стьюдента парных сравнений по сравнению с исходными показателями до коронароангиографии.

Note. Data are presented as $M \pm SD$ (mean ± standard deviation).

* $p < 0.05$ (significance level), paired Student's t -test for comparison with the pre-angiography baseline.

Таблица 3. Средние показатели уровня креатинина в сыворотке крови пациентов с сахарным диабетом и без него, госпитализированных в кардиологическое отделение для проведения коронароангиографии**Table 3.** Mean serum creatinine levels in patients with and without diabetes mellitus admitted to the cardiology department for coronary angiography

Срок проведения исследования <i>Research period</i>	Уровень креатинина сыворотки крови, мкмоль/л <i>Serum creatinine level, μmol/L</i>	
	Пациенты без сахарного диабета <i>Patients without diabetes mellitus</i>	Пациенты, имеющие сахарный диабет <i>Patients with diabetes mellitus</i>
До проведения коронароангиографии <i>Before coronary angiography</i>	84,07 ± 17,09	108,63 ± 17,35
Через 48–72 ч после проведения коронароангиографии <i>48–72 h after coronary angiography</i>	115,7 ± 30,6*	151,35 ± 23,81*
На 7–10 сут после проведения коронароангиографии <i>7–10 days after coronary angiography</i>	101,11 ± 20,64*	127,45 ± 15,09*

Примечание. Данные приведены в формате $M \pm SD$ (среднее ± стандартное отклонение).

* Уровень значимости $p < 0,05$, критерий Стьюдента парных сравнений по сравнению с исходными показателями до коронароангиографии.

Note. Data are presented as $M \pm SD$ (mean ± standard deviation).

* $p < 0.05$ (significance level), paired Student's t -test for comparison with the pre-angiography baseline.

невозможным и нерациональным, таким пациентам показано проведение аортокоронарного шунтирования. Среди пациентов, которым был введен объем РКЛС, превышающий 100 мл, признаки КИН были зарегистрированы в 8 (12,1%) случаях, а среди пациентов, которым ввели объем РКЛС, превышающий предельно допустимый, рассчитанный по формуле R.J. Cigarroa, – в 3 (37,5%) случаях.

Таким образом, для снижения риска развития НР при проведении КАГ следует индивидуализировать количество рентгеноконтрастных йодсодержащих препаратов, вводимых каждому пациенту. Минимизация количества используе-

мых препаратов имеет и экономический эффект. В 2021 г. для проведения КАГ в стационаре закупали препарат с международным непатентованным названием «йопромид», 370 мг йода/мл, в объемах 50 и 100 мл. Цена при закупке 1 флакона 50 мл составила 765 руб., 1 флакона 100 мл – 1530 руб. Стоимость закупки РКЛС на проведение одной процедуры КАГ (средний объем контраста 126 мл) составила 1927,8 руб. Соответственно, на проведение 147 процедур затрачено 283 386,6 руб. Для снижения расходов стационара требуется проведение мероприятий, направленных на контроль за объемом и недопущение перерасходования РКЛС.

Таблица 4. Показатели уровня креатинина сыворотки крови в зависимости от объема контраста, вводимого в артериальное русло

Table 4. Serum creatinine levels according to the volume of the contrast agent administered to the arterial bed

Срок проведения исследования <i>Research period</i>	Уровень креатинина сыворотки крови, мкмоль/л <i>Serum creatinine level, μmol/L</i>	
	Пациенты, получившие 50–100 мл контраста <i>Patients who received 50–100 mL of contrast</i>	Пациенты, получившие 150–350 мл контраста <i>Patients who received 150–350 mL of contrast</i>
До проведения коронароангиографии <i>Before coronary angiography</i>	84,16 ± 16,2	92,15 ± 21,83
Через 48–72 ч после проведения коронароангиографии <i>48–72 h after coronary angiography</i>	115,38 ± 24,55*	126,79 ± 39,26*
На 7–10 сут после проведения коронароангиографии <i>7–10 days after coronary angiography</i>	102,21 ± 19,34*	108,55 ± 24,57*

Примечание. Данные приведены в формате $M \pm SD$ (среднее \pm стандартное отклонение).

* Уровни значимости $p < 0,05$, критерий Стьюдента парных сравнений по сравнению с исходными показателями до коронарографии.

Note. Data are presented as $M \pm SD$ (mean \pm standard deviation).

* $p < 0.05$ (significance level), paired Student's *t*-test for comparison with the pre-angiography baseline.

Заключение

Результаты проведенного исследования свидетельствуют о том, что у каждого третьего пациента (31,3%), подвергнутого процедуре КАГ, развивается КИН. Наиболее часто КИН возникало у пациентов с сахарным диабетом и у пациентов, имеющих высокий риск развития этого состояния при оценке по шкале Р. Мехран. Применение

РКЛС в объеме, превышающем предельно допустимый при расчете по формуле R.J. Cigarroa, повышает риск развития КИН. Для снижения риска развития КИН мы рекомендуем включать в протоколы проведения чрескожного коронарного вмешательства расчет предельно допустимого объема РКЛС по формуле R.J. Cigarroa и риска развития КИН по шкале Р. Мехран.

Литература / References

- Петров ВИ, Кудашева АА, Фролов ДВ. Контраст-индуцированная нефропатия: распространенность, диагностика, меры профилактики и лечение. *Вестник Волгоградского государственного медицинского университета*. 2022;19(2):7–18. Petrov VI, Kudasheva AA, Frolov DV. Contrast-induced nephropathy: prevalence, diagnosis, prevention and treatment. *Journal of Volgograd State Medical University*. 2022;19(2):7–18 (In Russ.). <https://doi.org/10.19163/1994-9480-2022-19-2-7-18>
- Витько НК, Тер-Акопян АВ, Панков АС, Тагаев НБ. Применение рентгеноконтрастных веществ в интервенционной кардиологии и ангиологии: история, осложнения и их профилактика. *Российский электронный журнал лучевой диагностики*. 2012;2(1):29–34. Vitko NK, Ter-Akopyan AV, Pankov AS, Tagaev NB. The use of contrast media in interventional cardiology and angiology: history, complications and its prevention. *Russian Electronic Journal of Radiology*. 2012;2(1):29–34 (In Russ.).
- Maioli M, Toso A, Leoncini M, Gallopin M, Mussilli N, Bellandi F. Persistent renal damage after contrast-induced acute kidney injury: incidence, evolution, risk factors, and prognosis. *Circulation*. 2012;125(25):3099–107. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.111.085290>
- Gruberg L, Mehran R, Dangas G, Mintz GS, Waksman R, Kent KM, et al. Acute renal failure requiring dialysis after percutaneous coronary interventions. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2001;52(4):409–16. <https://doi.org/10.1002/ccd.1093>
- Dangas G, Iakovou I, Nikolsky E, Aymong ED, Mintz GS, Kipshidze NN, et al. Contrast-induced nephropathy after percutaneous coronary interventions in relation to chronic kidney disease and hemodynamic variables. *Am J Cardiol*. 2005;95(1):13–9. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2004.08.056>
- Макарова АА. Контраст-индуцированная нефропатия у пациентов после проведения коронароангиографии и чрескожных коронарных вмешательств. В кн.: *Актуальные проблемы экспериментальной и клинической медицины. Материалы 76-й международной научно-практической конференции молодых ученых и студентов*. Волгоград; 2018. С. 71.

- Makarova AA. Contrast-induced nephropathy in patients after coronary angiography and percutaneous coronary interventions. In: *Actual problems of experimental and clinical medicine. Materials of the 76th international scientific-practical conference of young scientists and students*. Volgograd; 2018. P. 71 (In Russ.).
7. Ad-hoc working group of ERBP, Fliser D, Laville M, Covic A, Fouque D, Vanholder R, et al. A European Renal Best Practice (ERBP) position statement on the Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO) Clinical Practice Guidelines on Acute Kidney Injury: part 1: definitions, conservative management and contrast-induced nephropathy. *Nephrol Dial Transplant*. 2012;27(12):4263–72. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfs375>
 8. Mehran R, Aymong ED, Nikolsky E, Lasic Z, Iakovou I, Fahy M, et al. A simple risk score for prediction of contrast-induced nephropathy after percutaneous coronary intervention: development and initial validation. *J Am Coll Cardiol*. 2004;44(7):1393–9. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2004.06.068>
 9. Cigarroa RG, Lange RA, Williams RH, Hillis LD. Dosing of contrast material to prevent contrast nephropathy in patients with renal disease. *Am J Med*. 1989;86(6 Pt 1):649–52. [https://doi.org/10.1016/0002-9343\(89\)90437-3](https://doi.org/10.1016/0002-9343(89)90437-3)
 10. Brown JR, Robb JF, Block CA, Schoolwerth AC, Kaplan AV, O'Connor GT, et al. Does safe dosing of iodinated contrast prevent contrast-induced acute kidney injury? *Circ Cardiovasc Interv*. 2010;3(4):346–50. <https://doi.org/10.1161/CIRCINTERVENTIONS.109.910638>

Вклад авторов. Авторы подтверждают соответствие своего авторства критериям ICMJE. Наибольший вклад распределен следующим образом: *В.И. Петров* – концепция и дизайн исследования, критический пересмотр текста рукописи, утверждение окончательного варианта рукописи для публикации. *А.А. Кудашева* – анализ информации медицинских карт, написание текста рукописи.

Соответствие принципам этики. Исследование проводилось в соответствии с этическими принципами медицинских исследований с участием человека, изложенными в Хельсинкской декларации. Исследование было одобрено на заседании биоэтической комиссии ФГБОУ ВО ВолгГМУ Минздрава России, протокол заседания № 2022/14 от 24.06.2022.

Согласие пациентов. Получено информированное добровольное согласие пациентов на обработку персональных данных и их использование с научной и образовательной целью, в том числе на публикацию персональной медицинской информации в обезличенной форме.

Благодарности. Работа выполнена без спонсорской поддержки.

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

Authors' contributions. All the authors confirm that they meet the ICMJE criteria for authorship. The most significant contributions were as follows. *Vladimir I. Petrov* conceptualised and designed the study, critically revised the manuscript, and approved the final version for publication. *Anna A. Kudasheva* analysed medical records and drafted the manuscript.

Ethics approval. The study was conducted in full compliance with the ethical principles for medical research involving human subjects described in the Declaration of Helsinki. The study was approved by the bioethics committee of the Volgograd State Medical University, Minutes of Meeting No. 2022/14 of 24.06.2022.

Informed consent. The patients gave informed consent for the processing of their protected personal and health information, as well as for its use and anonymised publication for scientific and educational purposes.

Acknowledgements. The study was performed without external funding.

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

ОБ АВТОРАХ / AUTHORS

Петров Владимир Иванович, академик РАН, доктор мед. наук, профессор.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0258-4092>
brain@sprintnet.ru

Кудашева Анна Александровна.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7983-382X>
gorechka@yandex.ru

Статья поступила 16.08.2022

После доработки 09.01.2023

Принята к печати 10.03.2023

Vladimir I. Petrov, Academician of RAS, Dr. Sci. (Med.), Professor.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0258-4092>
brain@sprintnet.ru

Anna A. Kudasheva.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7983-382X>
gorechka@yandex.ru

Received 16 August 2022

Revised 9 January 2023

Accepted 10 March 2023

УДК 615.065:615.33:615.036.8
<https://doi.org/10.30895/2312-7821-2023-11-1-105-120>



Оригинальная статья | Original article



Ретроспективный анализ безопасности применения антибактериальных препаратов при внебольничных инфекциях нижних дыхательных путей у лиц старческого возраста

Г.И. Городецкая^{1,2}, А.Б. Прокофьев^{1,2}, С.Ю. Сереброва^{1,2}, Е.Ю. Демченкова^{1,2,✉}, М.В. Журавлева^{1,2},
О.А. Демидова¹, Т.В. Александрова¹, И.А. Мазеркина¹, Е.А. Сокова¹, О.В. Муслимова¹

¹ Федеральное государственное бюджетное учреждение
«Научный центр экспертизы средств медицинского применения»
Министерства здравоохранения Российской Федерации,
Петровский б-р, д. 8, стр. 2, Москва, 127051, Российская Федерация

² Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования
«Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова»
Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет),
Трубецкая ул., д. 8, стр. 2, Москва, 119991, Российская Федерация

✉ Контактное лицо: Демченкова Елена Юрьевна demchenkova@expmed.ru

РЕЗЮМЕ

Цефалоспорины являются препаратами выбора при проведении эмпирической антибактериальной терапии (АБТ) у пациентов с внебольничной пневмонией. У пациентов старческого возраста, особенно при наличии коморбидных заболеваний, риск развития нежелательных реакций (НР) при применении антибиотиков возрастает.

Цель работы: анализ данных об эффективности и безопасности стартовой эмпирической АБТ с использованием препаратов группы цефалоспоринов при внебольничной пневмонии у лиц старческого возраста в условиях многопрофильных стационаров Москвы.

Материалы и методы: проведено ретроспективное исследование информации 305 медицинских карт пациентов в возрасте старше 75 лет, госпитализированных в три многопрофильных стационара Москвы в период 2017–2019 гг., которым в качестве стартовой терапии внебольничной пневмонии была назначена моно- и/или комплексная АБТ, включающая антибиотик цефалоспоринового ряда. Стартовую АБТ считали эффективной при нормализации температуры тела пациента в течение 48–72 ч от начала фармакотерапии. Критерием безопасности лечения было отсутствие НР в период пребывания пациента в стационаре.

Результаты: наиболее часто назначаемыми схемами АБТ явились монотерапия цефтриаксоном и комбинированная терапия цефтриаксоном и азитромицином, эффективность их применения составила 69,07 и 78,10% соответственно. При тяжелом течении внебольничной пневмонии пациентам достоверно чаще потребовалась смена стартовой АБТ. Причины смены стартовой эмпирической АБТ: неэффективность, развитие НР, осложнение в виде абсцесса, возможность назначения этиотропной АБТ на основании полученных результатов микробиологического исследования мокроты, присоединение нозокомиальной инфекции, обострение хронических инфекций. Все пациенты имели сопутствующие заболевания, наиболее частые – артериальная гипертензия (83,9%), ишемическая болезнь сердца (45,6%), хроническая сердечная недостаточность (ХСН) (44,9%), цереброваскулярная болезнь (ЦВБ) (40,9%), фибрилляция предсердий (26,9%), сахарный диабет (21,3%) и хроническая обструктивная болезнь легких (19,0%). Неэффективность стартовой АБТ достоверно чаще отмечалась у пациентов с диагнозами ХСН и ЦВБ. Установлено, что самым распространенным возбудителем внебольничной пневмонии в данной выборке был *Streptococcus pneumoniae*

© Г.И. Городецкая, А.Б. Прокофьев, С.Ю. Сереброва, Е.Ю. Демченкова, М.В. Журавлева, О.А. Демидова, Т.В. Александрова, И.А. Мазеркина, Е.А. Сокова, О.В. Муслимова, 2023

(31,9% случаев). НР, ассоциированные с применением антибиотиков в рамках стартовой АБТ, выявлены у 16% пациентов, наиболее частые из них: диарея, анемия, лейкопения, гепатопатия. Применение цефтриаксона в составе терапии сопровождалось развитием НР в 11% случаев.

Выводы: результаты исследования свидетельствуют о целесообразности назначения моно- и/или комбинированной АБТ с включением цефалоспоринового антибиотика в качестве стартовой эмпирической терапии внебольничной пневмонии у лиц старческого возраста в связи с ее эффективностью и относительной безопасностью. Повысить безопасность АБТ у пациентов данной возрастной группы можно путем более широкого использования существующих и выявления новых маркеров развития НР.

Ключевые слова: внебольничная пневмония; антибактериальные препараты; эмпирическая антибиотикотерапия; цефалоспорины; цефтриаксон; нежелательные реакции; старческий возраст; коморбидность; ретроспективное исследование

Для цитирования: Городецкая Г.И., Прокофьев А.Б., Сереброва С.Ю., Демченкова Е.Ю., Журавлева М.В., Демидова О.А., Александрова Т.В., Мазеркина И.А., Сокова Е.А., Муслимова О.В. Ретроспективный анализ безопасности применения антибактериальных препаратов при внебольничных инфекциях нижних дыхательных путей у лиц старческого возраста. *Безопасность и риск фармакотерапии*. 2023;11(1):105–120. <https://doi.org/10.30895/2312-7821-2023-11-1-105-120>

Retrospective Analysis of the Safety of Antibacterial Medicinal Products for Elderly Patients with Community-Acquired Lower Respiratory Tract Infections

G.I. Gorodetskaya^{1,2}, A.B. Prokofiev^{1,2}, S.Yu. Serebrova^{1,2}, E.Yu. Demchenkova^{1,2,✉}, M.V. Zhuravleva^{1,2}, O.A. Demidova¹, T.V. Alexandrova¹, I.A. Mazerkina¹, E.A. Sokova¹, O.V. Muslimova¹

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

² I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), 8/2 Trubetskaya St., Moscow 119991, Russian Federation

✉ Corresponding author: **Elena Yu. Demchenkova** demchenkova@expmed.ru

ABSTRACT

Cephalosporins are the empirical antibiotic therapy (ABT) of choice for patients with community-acquired pneumonia (CAP). When treated with antibiotics, elderly patients, especially those with comorbidities, are at higher risk of developing adverse drug reactions (ADRs).

The aim of the study was to analyse data on the safety and efficacy of initial empirical ABT with cephalosporins in elderly patients over 75 years old with CAP admitted to multidisciplinary hospitals in Moscow.

Materials and methods. The retrospective study included 305 medical records of patients with CAP admitted to three multidisciplinary hospitals in Moscow in 2017–2019 and prescribed initial mono- and/or combination ABT including a cephalosporin. Initial ABT was considered effective if the body temperature normalised within 48–72 h from the start of treatment. It was considered safe if there were no ADRs during hospital stay.

Results. Mostly, patients were prescribed ceftriaxone monotherapy or ceftriaxone and azithromycin combination therapy. These ABT regimens were effective in 69.07% and 78.10% of the cases, respectively. Patients with severe CAP needed their initial ABT adjusted significantly more often than those with non-severe CAP. The initial ABT was changed for a number of reasons, including ineffectiveness, ADRs, abscesses formed as a complication of CAP, sputum culture results enabling causal ABT, secondary hospital-acquired infections, and exacerbated chronic infections. All patients had comorbidities, and the most prevalent were arterial hypertension (83.9%), coronary heart disease (45.6%), chronic heart failure (44.9%), cerebrovascular disease (40.9%), atrial fibrillation (26.9%), diabetes mellitus (21.3%), and chronic obstructive pulmonary disease (19.0%). Initial ABT was significantly more often considered ineffective in patients with chronic heart failure and cerebrovascular disease. The most common

causative agent of CAP in the study population was *Streptococcus pneumoniae* (31.9%). In 16% of patients, the authors identified ADRs associated with the antibiotics used as initial therapy. The most common were diarrhoea, anaemia, leucopenia, and hepatopathy. Ceftriaxone was associated with ADRs in 11% of patients.

Conclusions. The study results suggest that initial mono- and/or combination ABT including a cephalosporin is effective and relatively safe; therefore, this treatment option is expedient for elderly patients with CAP. For this population, the safety of ABT may be improved through the wider use of existing markers of ADRs and the identification of new ones.

Key words: community-acquired pneumonia; antibacterial medicinal products; empirical antibiotic therapy; cephalosporins; ceftriaxone; adverse drug reactions; elderly patients; senile patients; comorbidity; retrospective study

For citation: Gorodetskaya G.I., Prokofiev A.B., Serebrova S.Yu., Demchenkova E.Yu., Zhuravleva M.V., Demidova O.A., Alexandrova T.V., Mazerkina I.A., Sokova E.A., Muslimova O.V. Retrospective analysis of the safety of antibacterial medicinal products for elderly patients with community-acquired lower respiratory tract infections. *Safety and Risk of Pharmacotherapy*. 2023;11(1):105–120. <https://doi.org/10.30895/2312-7821-2023-11-1-105-120>

Введение

Бактериальные пневмонии — группа различных по этиологии, патогенезу и морфологической характеристике острых инфекционных заболеваний с очаговым поражением респираторных отделов легких и обязательным наличием внутриальвеолярной экссудации. В случае развития заболевания вне стационара или в первые 48 ч с момента госпитализации диагностируется внебольничная пневмония (ВП)¹. Заболеваемость ВП в Российской Федерации в 2019 г. составила 410 случаев на 100 тыс. населения². Стартовый выбор АБП препарата для терапии ВП у лиц старческого возраста зависит от тяжести и факторов риска фармакотерапии³. При нетяжелой внебольничной пневмонии препаратами выбора являются бета-лактамы антибиотиков. При тяжелой внебольничной пневмонии (осложненной выраженной острой дыхательной недостаточностью и/или сепсисом) терапия также включает цефалоспорины (группа бета-лактамов), часто в комбинации с макролидами [1].

В Российской Федерации некоторые цефалоспорины входят в Перечень жизненно

необходимых и важнейших лекарственных препаратов для медицинского применения⁴ на 2022 г. Фундаментальные дорегистрационные клинические исследования (КИ) были проведены для монопрепаратов этой группы до периода значимого роста антибиотикорезистентности, которая повлияла на частоту использования и дозы антибактериальных препаратов (АБП). Позднее для преодоления антибиотикорезистентности при применении цефалоспоринов были разработаны комбинированные препараты. Несколько комбинированных препаратов, выполняющих роль препаратов резерва, были зарегистрированы в России в 2017–2018 гг.⁵ Европейское региональное бюро Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) ежегодно публикует результаты, полученные сетью CAESAR (Central Asian and Eastern European Surveillance of Antimicrobial Resistance), включая данные по устойчивости к антибиотикам и информацию о прогрессе, достигнутом странами в отношении национальной координации мероприятий по борьбе с антибиотикорезистентностью⁶.

¹ Внебольничная пневмония у взрослых. Клинические рекомендации. Министерство здравоохранения Российской Федерации; 2019. https://minzdrav.midural.ru/uploads/clin_recomend%20%D0%A0%D0%A4.pdf

² Александрова ГА, Голубев НА, Тюрина ЕМ, Оськов ЮИ, Шелепова ЕА, Поликарпов АВ и др. Заболеваемость взрослого населения России в 2019 г. с диагнозом, установленным впервые в жизни. Статистические материалы. Ч. III. М.; 2020.

³ Стратегия и тактика рационального применения антимикробных средств в амбулаторной практике: Евразийские клинические рекомендации. М.; 2016.

⁴ Распоряжение Правительства Российской Федерации от 12.10.2019 № 2406-р «Об утверждении перечня жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов, а также перечней лекарственных препаратов для медицинского применения и минимального ассортимента лекарственных препаратов, необходимых для оказания медицинской помощи».

⁵ Цефтазидим+[Авибактам] (Завицефта®, 2017 г.), Цефтолозан+[Тазобактам] (Зербакса®, 2018 г.), Цефепим+[Сульбактам] (Максиктам®-АФ, 2018 г.), Цефотаксим+[Сульбактам] (Кларуктам®, 2017 г.). <https://grls.rosminzdrav.ru/>

⁶ Эпиднадзор за устойчивостью к противомикробным препаратам в Центральной Азии и Европе. CAESAR. Практическое пособие. Версия 3.0. ВОЗ; 2019. https://www.euro.who.int/_data/assets/pdf_file/0013/430132/WHO-CAESAR-manual-2019-RUS.pdf

WHO and ECDC report: antimicrobial resistance remains a health threat in Europe. WHO; 2022. <https://www.who.int/europe/news/item/26-01-2022-who-ecdc-report-antimicrobial-resistance-remains-threat-to-health-in-european-region>

Использование пенициллинов и цефалоспоринов, которые являются наиболее часто применяемыми группами АБП⁷ и назначаются, в том числе, в отделениях неотложной терапии⁸, может быть связано с развитием ряда нежелательных реакций (НР), таких как аллергические реакции, токсические эффекты на органы-мишени, последующее инфицирование устойчивыми к антибиотикам организмами, а также возникновение инфекций, вызванных *Clostridium difficile* [2, 3]. Лекарственно-индуцированное (в англоязычной литературе – drug-induced) заболевание повышает смертность и/или заболеваемость и/или является причиной возникновения различных клинических проявлений, требующих обращения пациента за медицинской помощью или госпитализации [4].

У пациентов старческого возраста одновременное применение двух или более лекарственных препаратов может серьезно повлиять на профиль эффективности и безопасности⁹. До 31% пациентов старческого возраста при оказании первичной или вторичной медицинской помощи получают комбинации препаратов, для которых установлена возможность межлекарственного взаимодействия [5]. Повышенный риск возникновения НР у больных старческого возраста может повлиять на результаты КИ, что приводит к невключению гериатрических пациентов в КИ препаратов в домаркетинговый период [6].

Информация о выявленных НР приведена в инструкциях по медицинскому применению препаратов в соответствии с системно-органным классом в терминах медицинского словаря для регуляторной деятельности (Medical Dictionary for Regulatory Activities, MedDRA)¹⁰. Спектр НР на фоне антибактериальной терапии (АБТ) отражен в международной базе спонтанных сообщений VigiBase¹¹. Степень достоверности причинно-следственной связи может считаться «определенной» только в случае обнаружения НР в стационаре с его подробным описанием в медицинской карте, вынесением НР в диагноз с назначением корректирующего лечения и при подаче спонтанного сообщения в органы фармаконадзора.

Проведение ретроспективного исследования позволяет достоверно выявить клинические

проявления НР, определить границы лабораторных показателей, соответствующие развитию НР.

Цель работы – анализ данных об эффективности и безопасности стартовой эмпирической антибиотикотерапии с использованием препаратов группы цефалоспоринов при внебольничной пневмонии у лиц старческого возраста в условиях многопрофильных стационаров Москвы.

Для достижения цели были поставлены следующие задачи:

- изучить эффективность стартовой эмпирической АБТ ВП у лиц старческого возраста;
- изучить безопасность стартовой эмпирической АБТ ВП у лиц старческого возраста;
- изучить микробиологический профиль возбудителей ВП у лиц старческого возраста в многопрофильных стационарах города Москвы;
- проанализировать факторы, влияющие на эффективность и безопасность терапии ВП у лиц старческого возраста.

Материалы и методы

В ретроспективном описательном исследовании проводился анализ первичной медицинской документации: медицинские карты стационарного больного и листы назначения лекарственных средств (архивный материал) пациентов старческого возраста, госпитализированных в терапевтические стационары ГБУЗ «Городская клиническая больница имени И.В. Давыдовского Департамента здравоохранения города Москвы», ГБУЗ «Городская клиническая больница № 52 Департамента здравоохранения города Москвы» и ГБУЗ «Городская клиническая больница № 4 Департамента здравоохранения города Москвы» в 2017–2019 гг. В исследование были включены материалы 305 медицинских карт пациентов старческого возраста, которым в качестве стартовой терапии ВП назначалась моно- и/или комплексная терапия, включавшая антибиотик цефалоспоринового ряда. Критериями включения в исследование были: заключительный диагноз при выписке из стационара «внебольничная пневмония»; старческий возраст (от 75 до 90 лет) и 17 пациентов в возрасте >90 лет,

⁷ https://eody.gov.gr/wp-content/uploads/2019/01/who_amr_amc_report_20181109.pdf

⁸ National Ambulatory Medical Care Survey: 2016 National Summary Tables. https://www.cdc.gov/nchs/data/ahcd/namcs_summary/2016_namcs_web_tables.pdf

⁹ Сычев ДА, ред. Полипрагмазия в клинической практике: проблема и решения. Учебное пособие для врачей. СПб: ЦОП «Профессия»; 2016.

¹⁰ <https://www.meddra.org/about-meddra/organisation>

¹¹ <https://www.who-umc.org/global-pharmacovigilance/who-programme-for-international-drug-monitoring/>

относящихся по классификации ВОЗ к категории долгожителей; наличие в схемах АБТ препарата класса цефалоспоринов.

На основании данных первичной медицинской документации заполняли специально разработанную индивидуальную регистрационную карту (ИРК) пациента. Учитывали демографические данные (пол, возраст); данные анамнеза жизни, заболевания, аллергологический анамнез; коморбидность; предшествующую АБТ; данные объективного осмотра; данные лабораторных методов обследования пациента (общий анализ крови, биохимический анализ крови, общий анализ мочи, клинический анализ мокроты до/после лечения) и результаты инструментальных методов исследования (рентгенологическое исследование органов грудной клетки, компьютерная томография, магнитно-резонансная томография, электрокардиограмма, эхокардиограмма, ультразвуковое исследование (органов брюшной полости) в динамике лечения; данные микробиологического исследования, антибиотикограмму; диагнозы при поступлении и выписке (основной, сопутствующие диагнозы, осложнения). Подробно анализировали схемы АБТ терапии. Наличие сопутствующих заболеваний определяли с помощью индекса коморбидности Чарлсон (Charlson Comorbidity Index, CCI)¹².

Эффективность проводимой терапии оценивали по динамике клинических симптомов, физического осмотра, показателей лабораторных и инструментальных методов обследования. Первичным критерием оценки эффективности стартовой АБТ была нормализация температуры тела пациента в течение 48–72 ч от начала фармакотерапии.

Критериями безопасности лечения считали отсутствие НР во время исследования при оценке причинно-следственной связи с исследуемым препаратом. Оценка безопасности включала поиск НР, вынесенных лечащими врачами в диагноз, что максимально приближало степень достоверности причинно-следственной связи к «определенной». Также были выявлены и проанализированы НР, описанные в медицинской карте пациента, повлекшие изменения в назначении лекарственных препаратов, но не вынесенные в диагноз. Исходный уровень клиренса креатинина (КК) определяли как наименьшее значение КК до начала АБТ при поступлении в стационар. У пациентов старческого возраста с исходно высокими показателями КК и ХБП

в анамнезе, а также на фоне интоксикационного синдрома и приема совместно с АБП нефротоксических препаратов (фуросемид, нестероидные противовоспалительные препараты) и при отсутствии данных исходного уровня КК лекарственное поражение почек определяли, когда КК при выписке превышал на 25% и более его известную минимальную концентрацию. Нижняя граница нормы для лейкоцитов по лабораторным наборам в базах исследования была равна $4,0 \times 10^9/\text{л}$, мы сочли возможным использовать это значение в качестве пограничного уровня. Лекарственное поражение печени определяли как повышение активности трансаминаз (норма до 40 Ед/л): аспарагиновой (АСТ) и аланиновой (АЛТ) >2 раза или выше исходного уровня у пациента, уровень общего билирубина >3 мг/дл или 51 мкмоль/л.

Статистическую обработку полученных результатов проводили с помощью программы Microsoft Excel (Microsoft®, США) и Statistica 6.0. При проведении корреляционного анализа рассчитывали коэффициент ранговой корреляции Спирмена (r_s)¹³, корреляцию считали достоверной при уровне статистической значимости $p < 0,05$. При использовании коэффициента ранговой корреляции Спирмена условно оценивали силу связи между признаками, считая значения коэффициента $< 0,3$ признаком слабой силы связи, значения более 0,3, но менее 0,7 признаком умеренной силы связи, значения $> 0,7$ признаком высокой силы связи.

Результаты и обсуждение

Из 305 пациентов старческого возраста с верифицированным диагнозом ВП 137 (44,92%) составляли мужчины и 168 (55,08%) – женщины в возрасте от 75 до 98 лет (средний возраст $81,34 \pm 4,93$ года). Тяжелое течение ВП было у 108 (35,41%) пациентов, нетяжелое – у 197 (64,59%). Средняя продолжительность пребывания пациентов в стационаре составила $13,15 \pm 4,28$ сут (табл. 1).

Для оценки эффективности стартовой эмпирической АБТ ВП мы разделили пациентов старческого возраста на группы. Группа А (81 пациент) – со сменой стартовой эмпирической АБТ; группа В (224 пациента) – без смены стартовой эмпирической АБТ (стартовая АБТ была эффективна). Причинами смены стартовой эмпирической АБТ были: неэффективность, которая определялась по наличию

¹² Charlson Comorbidity Index (CCI). <https://www.mdcalc.com/charlson-comorbidity-index-cci>

¹³ <https://medstatistic.ru/methods/methods9.html>

Таблица 1. Клиническая характеристика пациентов старческого возраста с внебольничной пневмонией ($n=305$)

Table 1. Clinical profile of elderly patients with community-acquired pneumonia ($n=305$)

Показатель <i>Parameter</i>		Распределение пациентов <i>Distribution of patients</i>	
Пол, чел. (%) <i>Sex, pers. (%)</i>		Мужской / <i>Men</i> 137 (44,92)	Женский / <i>Women</i> 168 (55,08)
Возраст, лет <i>Age, years</i>		81,34 ± 4,93	
Распределение пациентов по степени тяжести внебольничной пневмонии, чел. (%) <i>Patient distribution by severity of community-acquired pneumonia, pers. (%)</i>	Тяжелая <i>Severe</i>	108 (35,41)	
		Мужчины / <i>Men</i> 53 (49,07)	Женщины / <i>Women</i> 55 (50,93)
	Нетяжелая <i>Non-severe</i>	197 (64,59)	
		Мужчины / <i>Men</i> 84 (42,64)	Женщины / <i>Women</i> 113 (57,36)
Средняя продолжительность пребывания в стационаре, сут <i>Average duration of hospital stay, days</i>		13,15 ± 4,28	

Примечание. n – общее количество пациентов.

Note. n , total number of patients.

сохраняющейся лихорадки, симптомов интоксикации, кашля с отделением мокроты и др.; выявление НР; осложнения ВП в виде абсцесса; возможность назначения этиотропной АБТ на основании полученных результатов микробиологического исследования мокроты; присоединение нозокомиальной инфекции; обострение хронических инфекционных заболеваний (например, хронической инфекции мочевых

путей). Мы проанализировали данные пациентов в группах А и В с учетом факторов, которые могли повлиять на эффективность фармакотерапии ВП у лиц старческого возраста: пол, наличие вредных привычек, тяжесть течения ВП, наличие осложнений, количество, виды и тяжесть коморбидной патологии, микробиологический спектр возбудителей ВП.

В группе А количество мужчин было достоверно больше, чем в группе В ($p=0,02$). Таким образом, по данным нашего исследования у пациентов старческого возраста мужского пола риск неэффективности стартовой эмпирической АБТ был выше, чем у пациентов женского пола. Количество случаев предшествующей АБТ в течение >2 сут за последние 90 сут перед госпитализацией было недостоверно больше в группе со сменой стартовой эмпирической АБТ ($p=0,19$). В группе А достоверно чаще, чем в группе В, диагностировалась тяжелая ВП ($p=0,001$), то есть неэффективность стартовой эмпирической АБТ чаще наблюдалась у пациентов с тяжелым течением ВП (рис. 1).

Группы А и В не отличались по количеству осложнений у пациентов (дыхательная недостаточность, острая дыхательная недостаточность, экссудативный плеврит, синдром системного воспалительного ответа (ССВО), интоксикационный синдром). Полученные нами данные указывают на то, что эффективность стартовой эмпирической АБТ была достоверно ниже у пациентов с ВП, осложненной кровохарканьем ($p=0,04$).

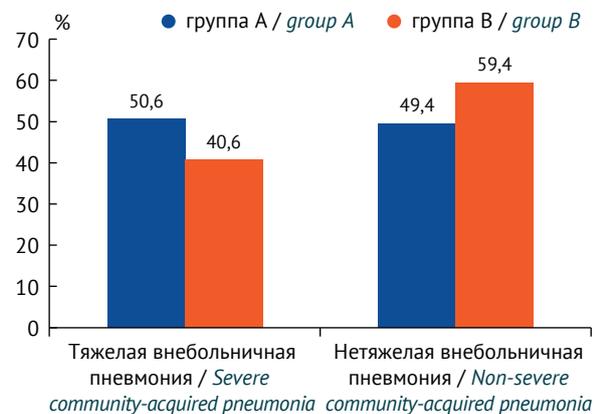


Рис. 1. Соотношение случаев тяжелой и нетяжелой внебольничной пневмонии в группах пациентов старческого возраста со сменой (группа А) и без смены (группа В) стартовой эмпирической антибиотикотерапии

Fig. 1. Percentages of severe and non-severe community-acquired pneumonia cases in elderly patients with a change in initial empirical ABT (group A) and without changes in it (group B)

Коморбидная патология была диагностирована у 100% пациентов старческого возраста с ВП в обеих группах. При анализе влияния значения индекса коморбидности Чарлсон (CCI) на эффективность стартовой эмпирической АБТ у больных с ВП старческого возраста выявлено, что количество пациентов с CCI в диапазоне от 3 до 9 баллов в группах А и В достоверно не различалось (рис. 2).

Самыми частыми сопутствующими заболеваниями были артериальная гипертензия (83,9%), ишемическая болезнь сердца (45,6%), хроническая сердечная недостаточность (ХСН) (44,9%), цереброваскулярная болезнь (ЦВБ) (40,9%), фибрилляция предсердий (26,9%), сахарный диабет (21,3%) и хроническая обструктивная болезнь легких (19,0%). Количество пациентов с диагнозами ХСН и ЦВБ было достоверно больше в группе с неэффективностью стартовой АБТ по сравнению с группой без смены АБТ ($p=0,05$ и $p=0,04$ соответственно).

Стартовая монотерапия цефтриаксоном проводилась у 32,1% пациентов, комбинированная терапия цефтриаксон + азитромицин – у 31,8% пациентов. Схемы стартовой АБТ представлены в таблице 2. Монотерапия была эффективна в 69,07% случаев, комбинированная – в 78,1% случаев ее назначения. Стартовая эмпирическая АБТ в целом была неэффективна в 26,5%, то есть почти в трети случаев.

В результате проведенного анализа микробиологического спектра возбудителей ВП этиологически значимые возбудители ВП выявлены у 41 пациента, что составило 27,5% от общего числа посевов, что несколько меньше количества выявляемых этиопатогенов по данным литературы. Подобный результат мы объяснили

тем, что из существующих анализов для установления возбудителей ВП в стационарах, на базе которых проводилось исследование, применялся только посев мокроты. Микробиологический спектр у пациентов старческого возраста включал *Streptococcus pneumoniae* – 15 (31,9%), *Pseudomonas aeruginosa* – 8 (17,02%), *Klebsiella pneumoniae* (БЛРС+) – 8 (17,02%), *K. pneumoniae* – 4 (8,5%), *Staphylococcus aureus* – 2 (4,2%), *Pseudomonas* spp. – 2 (4,2%), *Acinetobacter* spp. – 2 (4,2%), *Proteus mirabilis* (БЛРС+) – 2 (4,2%), *Escherichia coli* (БЛРС+) – 2 (4,2%), *E. coli* – 1 (2,12%), *Acinetobacter pittii* – 1 (2,12%). В медицинских картах пациентов отсутствовала информация о результатах проведения ПЦР-диагностики вирусной пневмонии, легионеллезной антигенурии и острофазовых серологических тестов для обнаружения микоплазм, хламидий и легионелл. Было выявлено преобладание грамотрицательных микроорганизмов (энтеробактерий, синегнойной палочки) – 23%, а также ассоциаций микроорганизмов – 17% всех выявленных этиопатогенов. Эти результаты согласуются с результатами исследований по изучению этиопатогенов ВП в данной возрастной категории, проведенных в других странах [7, 8]. В выполненном нами исследовании было выявлено большое количество полирезистентной микрофлоры (46,6% всех высевшихся микроорганизмов), что характерно для пациентов с ВП старческого возраста, имеющих хотя бы одну коморбидную патологию [9, 10].

При изучении безопасности АБТ у 48 из 305 (16%) пациентов старческого возраста с ВП выявлены 48 антибиотик-ассоциированных НР: диарея – 20 случаев (41,67%), гепатопатия – 10 (20,83%), лейкопения – 7 (14,58%),

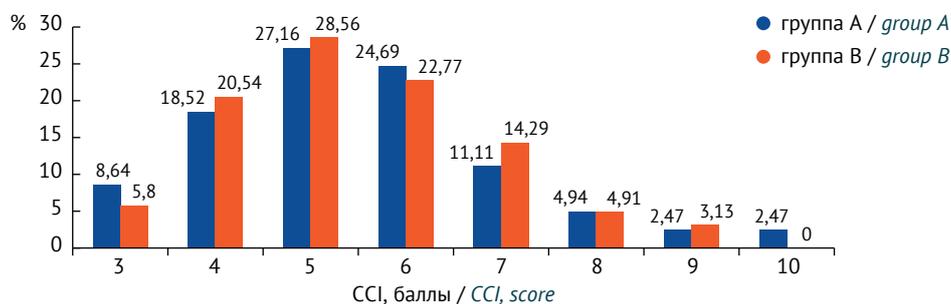


Рис. 2. Соотношение значений индекса коморбидности Чарлсон (CCI) в группах пациентов старческого возраста с внебольничной пневмонией со сменой (группа А) и без смены (группа В) стартовой эмпирической антибиотикотерапии

Fig. 2. Percentages of Charlson Comorbidity Index (CCI) scores in elderly patients with community-acquired pneumonia with a change in initial empirical ABT (group A) and without changes in it (group B)

Таблица 2. Схемы стартовой эмпирической антибиотикотерапии у пациентов старческого возраста с внебольничной пневмонией

Table 2. Initial empirical antibiotic regimens in patients with community-acquired pneumonia

Схема антибиотикотерапии <i>Antibiotic regimen</i>	Группа А*, чел. (%) <i>Group A*, pers. (%)</i> n=81	Группа В**, чел. (%) <i>Group B**, pers. (%)</i> n=224
Цефтриаксон <i>Ceftriaxone</i>	30 (37,0)	67 (29,9)
Цефтриаксон и азитромицин <i>Ceftriaxone and azithromycin</i>	21 (25,9)	75 (33,5)
Цефтриаксон и метронидазол <i>Ceftriaxone and metronidazole</i>	1 (1,2)	1 (0,4)
Цефтриаксон и кларитромицин <i>Ceftriaxone and clarithromycin</i>	1 (1,2)	2 (0,9)
Цефтриаксон и амикацин <i>Ceftriaxone and amikacin</i>	0 (0,0)	2 (0,9)
Цефтриаксон и эритромицин <i>Ceftriaxone and erythromycin</i>	1 (1,2)	5 (2,2)
Цефотаксим <i>Cefotaxime</i>	1 (1,2)	4 (1,8)
Цефотаксим и азитромицин <i>Cefotaxime and azithromycin</i>	0 (0,0)	4 (1,8)
Цефотаксим и эритромицин <i>Cefotaxime and erythromycin</i>	1 (1,2)	12 (5,4)
Цефотаксим и кларитромицин <i>Cefotaxime and clarithromycin</i>	0 (0,0)	1 (0,4)
Цефотаксим и левофлоксацин <i>Cefotaxime and levofloxacin</i>	0 (0,0)	1 (0,4)
Амоксициллин+клавулановая кислота <i>Amoxicillin+clavulanic acid</i>	2 (2,5)	0 (0,0)
Цефепим <i>Cefepime</i>	9 (4,01)	15 (6,7)
Цефепим и кларитромицин <i>Cefepime and clarithromycin</i>	0 (0,0)	1 (0,4)
Цефепим и азитромицин <i>Cefepime and azithromycin</i>	3 (3,7)	4 (1,8)
Цефоперазон <i>Cefoperazone</i>	3 (3,7)	11 (4,9)
Цефоперазон и ванкомицин <i>Cefoperazone and vancomycin</i>	0 (0,0)	1 (0,4)
Цефоперазон и амикацин <i>Cefoperazone and amikacin</i>	0 (0,0)	1 (0,4)
Цефоперазон и рифампицин <i>Cefoperazone and rifampicin</i>	0 (0,0)	1 (0,4)
Цефоперазон+сульбактам <i>Cefoperazone+sulbactam</i>	5 (6,2)	10 (4,5)
Цефоперазон+сульбактам и цефепим <i>Cefoperazone+sulbactam and cefepime</i>	0 (0,0)	1 (0,4)
Цефоперазон+сульбактам и ванкомицин <i>Cefoperazone+sulbactam and vancomycin</i>	0 (0,0)	1 (0,4)

Примечание. n – количество пациентов в группе.

* Группа А – пациенты со сменой стартовой эмпирической антибиотикотерапии.

** Группа В – пациенты без смены стартовой эмпирической антибиотикотерапии.

Note. n, number of patients in the group.

* Group A, patients with a change in initial empirical antibiotic therapy.

** Group B, patients without changes in initial empirical antibiotic therapy.

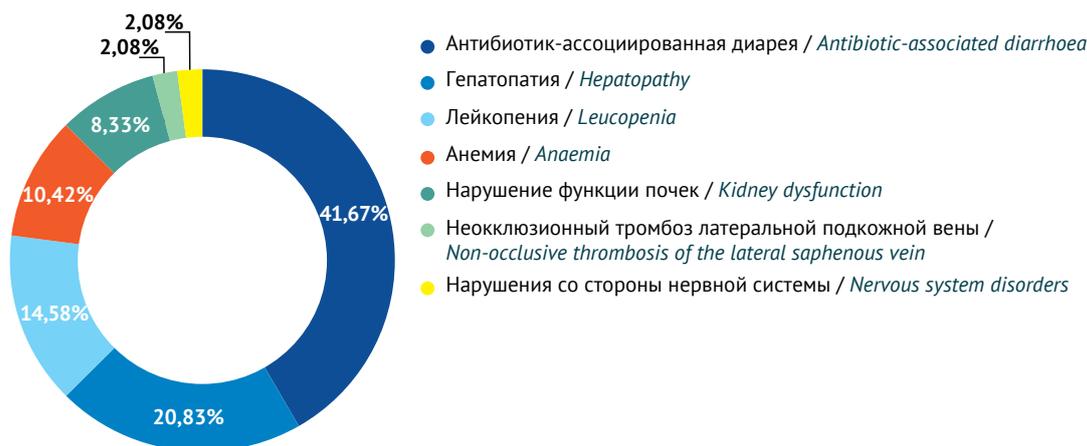


Рис. 3. Частота встречаемости нежелательных реакций у пациентов старческого возраста с внебольничной пневмонией

Fig. 3. Incidence of adverse drug reactions in elderly patients with community-acquired pneumonia

анемия – 5 (10,42%), нарушение функции почек – 4 (8,33%) и по 1 случаю (по 2,08%) неокклюзионного тромбоза латеральной подкожной вены и нарушения со стороны нервной системы (рис. 3).

Частота встречаемости НР у пациентов старческого возраста достоверно не зависела от тяжести пневмонии (рис. 4).

В группе со сменой АБТ НР были выявлены у 16 (20%) пациентов. Определение взаимосвязи применения цефалоспоринового антибиотика или комбинации антибактериальных препаратов с НР у пациентов в этой группе не представлялось возможным, так как в медицинских картах не были отражены результаты оценки маркеров НР при смене терапии. В группе В (без смены стартовой эмпирической АБТ) НР были зафиксированы у 32 (14%), и у 17 (53%) из них стартовая эмпирическая АБТ терапия включала цефтриаксон.

Вывод о развитии конкретной НР делали на основании наличия клинических проявлений, а также данных лабораторных и инструментальных исследований, информация о которых приведена в таблице 3.

Диагноз «диарея, не ассоциированная с *Clostridium difficile*» может быть поставлен при диарее, ассоциированной с *C. difficile*, не подтвержденной лабораторно. В проведенном исследовании данные о наличии антибиотик-ассоциированной диареи (без подтверждения связи с инфекцией *C. difficile*) были обнаружены в медицинских картах у 20 пациентов. Определить, является ли она

ассоциированной с *C. difficile*, не представлялось возможным, так как данные о верификации микроорганизмов были представлены не во всех случаях. Из 20 НР только в 8 случаях (40%) антибиотик-ассоциированная диарея была вынесена в диагноз.

Гепатопатия с достоверной динамикой активности АСТ ($p=0,006$) на фоне АБТ была выявлена у 10 пациентов. Анализ медицинской документации показал, что при отсутствии клинической симптоматики показатели билирубина, АЛТ и АСТ не всегда определяли в динамике, что затруднило диагностику гепатотоксичности АБТ.

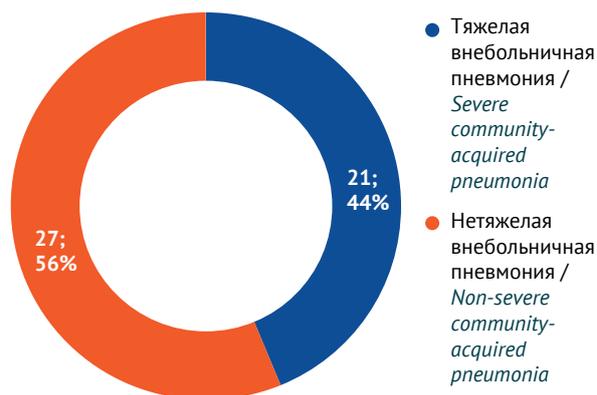


Рис. 4. Частота встречаемости нежелательных реакций (чел.; %) у пациентов старческого возраста в зависимости от тяжести внебольничной пневмонии

Fig. 4. Incidence of adverse drug reactions in elderly patients (pers.; %) depending on the severity of community-acquired pneumonia

Таблица 3. Маркеры нежелательных реакций, ассоциированных с приемом β-лактамов антибиотиков (по P.D. Tamma и соавт. [3] с изменениями)

Table 3. Markers of adverse drug reactions associated with β-lactam antibiotics (adapted from P.D. Tamma et al. [3])

Маркер нежелательной реакции <i>Adverse drug reaction marker</i>	Описание <i>Description</i>
Неэффективность <i>Ineffectiveness</i>	Отсутствие снижения температуры тела, уменьшения интоксикации, улучшения общего состояния, уменьшения количества гноя в мокроте, положительной динамики аускультативных и рентгенологических данных. Оценивается через 24–72 ч. Лихорадка и лейкоцитоз могут сохраняться 2–4 сут, физикальные данные – более 7 сут, рентгенологические признаки инфильтрации – 2–4 нед. от начала антибиотикотерапии <i>There is no decrease in body temperature, no decrease in intoxication, no improvement in the general condition, no decrease in the amount of pus in the sputum, and no positive dynamics in auscultatory and radiological findings. The marker is assessed after 24–72 hours. Fever and leucocytosis may persist for 2–4 days; physical examination findings may persist for more than 7 days; and radiological signs of infiltration may persist for 2–4 weeks from the start of antibiotic therapy</i>
Диарея, не ассоциированная с <i>Clostridium difficile</i> <i>Non-Clostridium difficile-associated diarrhoea</i>	Жидкий стул >3 раз/сут, связанный с приемом антибиотиков и зарегистрированный в медицинской карте как «диарея», при отсутствии применения слабительных или ранее диагностированного энтерита. Пациентов с положительным результатом ПЦР-теста на <i>C. difficile</i> исключают из этой категории <i>There are >3 loose stools per day associated with antibiotics and documented as “diarrhoea” in the medical record, no laxatives or previously diagnosed enteritis. Patients with a positive PCR test for C. difficile are excluded from this category</i>
Колит, ассоциированный с <i>Clostridium difficile</i> <i>Clostridium difficile colitis</i>	Клинические признаки и симптомы, соответствующие инфекции <i>C. difficile</i> , с положительным результатом ПЦР-теста на <i>C. difficile</i> и при отсутствии применения слабительных <i>There are clinical signs and symptoms consistent with C. difficile infection, a positive C. difficile PCR test, and no laxatives</i>
Анафилаксия, анафилактикоидные реакции, ангионевротический отек, крапивница, зуд, эозинофилия <i>Anaphylaxis, anaphylactoid reactions, angioedema, urticaria, pruritus, eosinophilia</i>	Острое начало респираторной недостаточности, гипотензии или дисфункции органов-мишеней в течение нескольких минут после начала приема антибиотиков в сочетании с эозинофилией при отсутствии альтернативного объяснения. Аллергические IgE-опосредованные реакции I типа (минуты-часы с момента приема антибиотика). Лабораторные исследования: кожные аллергологические пробы (скарификационный, прик-тест, внутрикожные пробы); определение специфических IgE в сыворотке крови (радиоаллергосорбентный тест, иммуноферментный анализ), уровня триптазы сыворотки крови <i>Acute respiratory failure, hypotension, or end-organ dysfunction develops within minutes of starting antibiotics, accompanied by eosinophilia (without an alternative explanation). Type I (IgE-mediated) hypersensitivity reactions develop within minutes/hours of starting antibiotics. Laboratory tests: allergy skin tests (scarification, skin prick test, intradermal tests); serum allergen-specific IgE tests (radioallergosorbent test, enzyme immunoassay), and serum tryptase assay</i>
Диарея, тошнота, рвота <i>Diarrhoea, nausea, vomiting</i>	Связаны с приемом антибиотиков без альтернативного объяснения <i>The markers are associated with antibiotics and have no alternative explanation</i>
Нарушение функции печени <i>Impaired liver function</i>	Холестаз (уровень общего билирубина >3 мг/дл или >51 мкмоль/л) или повышение активности трансаминаз (аспарагиновая или аланиновая трансаминазы >3 раза выше исходного уровня) при отсутствии гепатобилиарного заболевания или недавних хирургических операций на желчевыводящих путях. Женский пол, исходная гипербилирубинемия и заболевания печени ассоциированы с развитием молниеносной печеночной недостаточности <i>Cholestasis (total bilirubin >3 mg/dL) or elevated transaminase levels (aspartate transaminase or alanine transaminase >3 times baseline) are registered in the absence of hepatobiliary disease or recent biliary surgery. Female sex, baseline hyperbilirubinemia, and liver disease are associated with the development of fulminant liver failure</i>
Острое повреждение почек, почечная недостаточность, токсическая нефропатия, тубулоинтерстициальный нефрит	Повышение уровня креатинина в сыворотке крови более чем в 1,5 раза по сравнению с исходным уровнем при отсутствии факторов, провоцирующих острое повреждение почек, таких как сепсис, введение внутривенного контраста или других нефротоксичных агентов. Нефротоксичность цефалоспоринов может усиливаться при одновременном применении с ванкомицином (нефротоксический эффект ванкомицина в ряде случаев может проявляться острой почечной недостаточностью вследствие тубулоинтерстициального нефрита в сроки от 1 сут до 6 нед. от начала лечения), аминогликозидами, амфотерицином В, при фоновом заболевании почек, а также при использовании таких петлевых диуретиков, как фуросемид и этакриновая кислота (вызывают дегидратацию тканей и увеличивают в них концентрацию антибиотика). Нефропатия может быть проявлением цитотоксической IgG аллергической реакции II типа, которая развивается через 5–15 сут после начала применения препарата; для диагностики используются прямая и непрямая пробы Кумбса

Продолжение таблицы 3

Table 3 (continued)

<p>Маркер нежелательной реакции <i>Adverse drug reaction marker</i></p>	<p>Описание <i>Description</i></p>
<p><i>Acute kidney injury, renal failure, toxic nephropathy, tubulointerstitial nephritis</i></p>	<p><i>Serum creatinine increases more than 1.5 times baseline in the absence of factors provoking acute kidney injury, such as sepsis, intravenous contrast, or other nephrotoxic agents. The nephrotoxicity of cephalosporins may increase with simultaneous use with vancomycin (in some cases, vancomycin nephrotoxicity may manifest as acute renal failure due to tubulointerstitial nephritis within 1 day to 6 weeks from the start of treatment), aminoglycosides, amphotericin B, or loop diuretics, such as furosemide and ethacrynic acid (loop diuretics cause tissue dehydration and increase the tissue antibiotic concentration), as well as with underlying kidney disease. Nephropathy may be a manifestation of a type II (IgG-mediated) cytotoxic hypersensitivity reaction, which develops 5–15 days after the start of antibiotics; direct and indirect Coombs tests are used for diagnosis</i></p>
<p>Тромбоцитопения, анемия, лейкопения, нейтропения <i>Thrombocytopenia, anaemia, leucopenia, neutropenia</i></p>	<p>Анемия (уровень гемоглобина в крови <100 г/л), лейкопения (количество лейкоцитов <4500 клеток/мкл или <4,5×10⁹/л) или тромбоцитопения (количество тромбоцитов <150×10³/мкл или <150×10⁹/л) с уровнями ниже исходного у пациента при отсутствии кровотечения или сопутствующей миелосупрессивной терапии. Гемолитическая анемия, цитопении могут быть проявлением цитотоксической IgG аллергической реакции II типа и развиваться через 5–15 сут после начала применения препарата; для диагностики используются прямая и непрямая пробы Кумбса <i>There are anaemia (blood haemoglobin <100 g/L), leucopenia (white blood cell count <4500 cells/μL or <4.5×10⁹/L), or thrombocytopenia (platelet count <150×10³/μL or <150×10⁹/L), with levels below baseline and in the absence of bleeding or concomitant myelosuppressive therapy. Haemolytic anaemia and cytopenias may be a manifestation of a type II (IgG-mediated) cytotoxic hypersensitivity reaction and develop 5–15 days after the start of antibiotics; direct and indirect Coombs tests are used for diagnosis</i></p>
<p>Судороги, эпилептический статус, токсическая энцефалопатия <i>Seizures, status epilepticus, toxic encephalopathy</i></p>	<p>Изменение психического статуса, периферическая невропатия или судороги при отсутствии неврологических состояний, инфекционных синдромов, токсических эффектов, связанных с воздействием нейротоксичных веществ в анамнезе. Косвенный указатель на возможное развитие нежелательной реакции – внеплановое проведение электроэнцефалограммы, компьютерной томографии, магнитно-резонансной томографии головного мозга, консультация невролога <i>Change in mental status, peripheral neuropathy, or seizures are observed in patients with no history of neurological conditions, infectious syndromes, or toxic effects associated with neurotoxic substances. An indirect indicator of the possible development of an adverse drug reaction is an unscheduled electroencephalogram, computed tomography, magnetic resonance imaging of the brain, or consultation with a neurologist</i></p>
<p>Психические расстройства <i>Mental disorder</i></p>	<p>Изменение психического статуса. Косвенный указатель на возможное развитие нежелательной реакции – консультация психиатра, применение психотропной терапии <i>Mental status is altered. An indirect indicator of the possible development of an adverse drug reaction is a consultation with a psychiatrist or the use of psychotropic medicinal products</i></p>
<p>Зуд, сыпь, крапивница, синдром Стивенса–Джонсона, гиперемия <i>Pruritus, rash, urticaria, Stevens–Johnson syndrome, hyperaemia</i></p>	<p>Сыпь, в том числе крапивница, связанная с введением антибиотика, с разрешением при отмене антибиотика, чаще по типу IgE-опосредованных аллергических реакций I типа. Васкулит, аллергические Т-лимфоцит-опосредованные реакции IV типа, развиваются через 2–7 сут после воздействия. Для диагностики используются аппликационный кожный тест, тесты оценки пролиферации лимфоцитов. Гиперемия кожных покровов может быть проявлением дисульфирамоподобной реакции, связанной с совместным применением цефалоспоринов с алкоголем. Проявления включают тошноту, головную боль, рвоту, боль в груди, головокружение, потоотделение, жажду, нечеткость зрения, слабость, спутанность сознания, гипотонию, повышение печеночных трансаминаз, то есть относятся к разным системно-органным классам в терминах MedDRA Rash, including urticaria, develops with antibiotic administration and resolves on discontinuation; it mostly manifests as a type I (IgE-mediated) allergic reaction. Vasculitis and type IV (T-lymphocyte-mediated) hypersensitivity reactions develop 2–7 days after exposure. Patch tests and lymphocyte proliferation tests are used for diagnosis. Hyperaemia of the skin may be a manifestation of a disulfiram-like reaction associated with the combined use of cephalosporins with alcohol. Manifestations include nausea, headache, vomiting, chest pain, dizziness, sweating, thirst, blurred vision, weakness, confusion, hypotension, and elevated liver transaminases, that is, they belong to different MedDRA system organ classes</p>
<p>Удлинение интервала QT на электрокардиограмме <i>Electrocardiogram QT prolongation</i></p>	<p>QTc >440 мс у мужчин или >460 мс у женщин (отсутствие ранее существовавших аритмий на основании ≥2 электрокардиограмм) <i>QTc is >440 ms in men or >460 ms in women (no pre-existing arrhythmias based on ≥2 electrocardiograms)</i></p>

Продолжение таблицы 3

Table 3 (continued)

<p>Маркер нежелательной реакции <i>Adverse drug reaction marker</i></p>	<p>Описание <i>Description</i></p>
<p>Сепсис <i>Sepsis</i></p>	<p>Клинические и лабораторные критерии сепсиса. Маркеры бактериального воспаления (прокальцитонин, С-реактивный белок), динамика Шкалы SOFA (Sequential Organ Failure Assessment, служит для оценки органной недостаточности, риска смертности и сепсиса у пациентов в отделении интенсивной терапии и реанимации) <i>Clinical and laboratory criteria for sepsis are met.</i> <i>Markers of bacterial inflammation (procalcitonin, C-reactive protein) or changes in the SOFA score (Sequential Organ Failure Assessment score used to assess organ failure and the risk of mortality and sepsis in resuscitation and intensive care patients) are observed</i></p>
<p>Нарушения со стороны сосудов <i>Vascular disorders</i></p>	<p>Гипотензия, дисфункция органов-мишеней после приема антибиотиков. Помимо анафилактического шока, возможно развитие реакции Яриша–Герксгеймера, которая проявляется системным шокоподобным состоянием, возникающим в первые сутки после начала антибиотикотерапии (в частности, пенициллинами) спирохетозов и характеризуется лихорадкой, миалгиями, сосудистым коллапсом в сочетании с обострением симптомов основного заболевания. Реакция не является показанием к прекращению этиотропного лечения в отличие от аллергической реакции на антибиотики. Только при особой тяжести реакции обострения необходима временная отмена препарата <i>Hypotension or end-organ dysfunction is observed after the start of antibiotics.</i> <i>In addition to anaphylactic shock, the Jarisch–Herxheimer reaction may develop, which manifests as a systemic shock-like state that occurs on the first day of antibiotic treatment (in particular, with penicillins) for spirochetoses and is characterised by fever, myalgia, and vascular collapse, combined with exacerbation of the underlying disease symptoms. The reaction is not an indication for causal treatment discontinuation, in contrast to allergic reactions to antibiotics. Temporary discontinuation of antibiotics is necessary only if the exacerbation is particularly severe</i></p>
<p>Заражение микроорганизмом MDR <i>MDR organism infection</i></p>	<p>Определяется устойчивый к метициллину <i>Staphylococcus aureus</i>; устойчивые к ванкомицину энтерококки, устойчивые к карбапенемам <i>Enterobacteriaceae</i>, MDR <i>Acinetobacter</i>; MDR <i>Pseudomonas</i> или грамотрицательный микроорганизм с более чем 2-кратным увеличением минимальной ингибирующей концентрации антибиотика по сравнению с исходной инфекцией <i>The patient tests positive for methicillin-resistant Staphylococcus aureus, vancomycin-resistant Enterococcus spp., carbapenem-resistant Enterobacter spp., MDR Acinetobacter spp., MDR Pseudomonas spp., or Gram-negative microorganisms, with more than 2-fold increase in the minimum inhibitory concentration of the antibiotic compared with the original organism</i></p>
<p>Общие нарушения и реакции в месте введения <i>General disorders and administration site conditions</i></p>	<p>Флебиты в месте введения, связанные с применением антибиотиков. Синдром Николау, характеризуется резкой болью в месте инъекции. Побледнение переходит в эритему, затем в ретикулярное ливедо («мраморный» вид кожи) синюшно-багрового цвета, развивается некроз кожи, подкожной жировой клетчатки и мышц. Отграничение некроза наступает через 1–2 нед. В конечной стадии некротизированная ткань отторгается или иссекается хирургически с образованием атрофического рубца. Синдром не является специфическим для пенициллинов, не относится к аллергическим реакциям <i>Phlebitis associated with the use of antibiotics develops at the injection site.</i> <i>Nicolau's syndrome is characterised by acute pain at the injection site. Paleness turns into erythema; then erythema turns into livedo reticularis (bluish-purple marbled-looking skin); then skin, subcutaneous fat, and muscle necrosis develops. The spread of the necrosis stops after 1–2 weeks.</i> <i>In the final stage, the necrotic tissue is sloughed off or surgically excised to form an atrophic scar.</i> <i>The syndrome is not specific to penicillins; it is not an allergic reaction</i></p>
<p>Пневмония <i>Pneumonia</i></p>	<p>Одышка, дыхательная недостаточность, кровохарканье <i>Dyspnoea, respiratory failure, or haemoptysis are observed</i></p>
<p>DRESS/DIHS-синдром <i>DRESS/DIHS syndrome</i></p>	<p>Проявляется высыпаниями, увеличением лимфоузлов, лихорадкой, гепатитом, лейкоцитозом с эозинофилией, а также вовлечением других органов и систем, то есть признаки относятся к разным системно-органным классам в терминах MedDRA <i>It is manifested as rashes, enlarged lymph nodes, fever, hepatitis, leucocytosis with eosinophilia, as well as involvement of other organs and systems; that is, the manifestations belong to different MedDRA system organ classes</i></p>
<p>Смерть <i>Death</i></p>	<p>Летальный исход, связанный с применением антибиотиков <i>Fatal outcome is associated with the use of antibiotics</i></p>

Примечание. ПЦР – полимеразная цепная реакция; Ig – иммуноглобулин; MedDRA – Медицинский словарь для регуляторной деятельности; MDR – штаммы со множественной лекарственной устойчивостью; DRESS-синдром – лекарственная реакция с эозинофилией и системными симптомами; DIHS-синдром – синдром лекарственно-индуцированной гиперчувствительности.

Note. PCR, polymerase chain reaction; Ig, immunoglobulin; MedDRA, Medical Dictionary for Regulatory Activities; MDR, multi-drug resistant strains; DRESS, drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms; DIHS, drug-induced hypersensitivity syndrome.

Развитие лейкопении с достоверной динамикой изменений показателей лейкоцитов ($p=0,016$) было выявлено у 7 пациентов (рис. 5). Лейкопения (количество лейкоцитов <4500 клеток/мкл или $4,5 \times 10^9/\text{л}$) с уровнем ниже исходного по данным P.D. Тамма и соавт. [3] в нашем исследовании соответствовала нижнему пороговому показателю лабораторного набора (количество лейкоцитов <4000 клеток/мкл или $4,0 \times 10^9/\text{л}$), который использовали в стационарах.

Анемия была выявлена у 5 пациентов (10% от всех НР). Сложности проведения нашего исследования были связаны с тем, что уровень гемоглобина снижается с возрастом, однако критерии анемии, предложенные ВОЗ в 1968 г. для лиц моложе 65 лет (концентрация гемоглобина <130 г/л для мужчин и <120 г/л для женщин) продолжают использоваться у пожилых пациентов [11]. P.D. Тамма и соавт. [3] в качестве маркера лекарственно-индуцированной анемии у пациентов старческого возраста использовали уровень гемоглобина <100 г/л, что было учтено в нашей работе.

В проведенном исследовании нарушение функции почек, соответствующее диагнозу «лекарственно-индуцированная нефротоксичность», было выявлено только у 4 пациентов, хотя по данным литературы у взрослых составляет 20–40% от общего числа случаев нефропатии при стационарном лечении [12–14]. Острое поражение почек проявляется в первые 7 сут после токсического воздействия, на что указывает рост уровня креатинина в 1,5 раза выше исходного в течение 48 ч, отсутствие повторного анализа креатинина в эти сроки не позволяло провести объективную оценку и своевременно начать лечение острой болезни почек, которая продолжается в период от 7 до 90 сут, при этом НР проявляется после выписки из стационара, и далее может развиваться хроническая болезнь почек¹⁴.

Для обнаружения НР в виде удлинения интервала QT на электрокардиограмме (QTc >440 мс у мужчин или >460 мс у женщин при отсутствии ранее диагностированных аритмий) необходимо сделать не менее двух исследований (при поступлении пациента в стационар и в процессе лечения). Проанализировать данный маркер нам не удалось из-за недостатка наблюдений в динамике.

В группе пациентов, у которых стартовая эмпирическая АБТ не менялась ($n=224$), цефтриаксон как в монотерапии, так и в комбинации

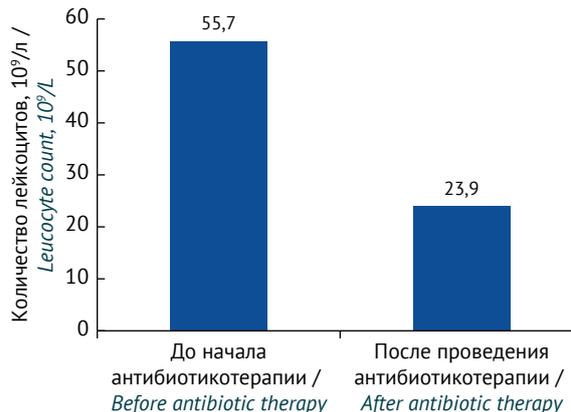


Рис. 5. Динамика изменений показателей лейкоцитов крови у пациентов ($n=7$) с антибиотик-индуцированной лейкопенией

Fig. 5. Changes in blood leucocytes in patients ($n=7$) with antibiotic-induced leucopenia

получали 152 (68%) пациента, НР были выявлены у 17 (11%). Определение взаимосвязи применения цефалоспоринового антибиотика при монотерапии или в комбинации с другими АБП с развитием НР у пациентов после смены АБТ не представлялось возможным, так как в медицинских картах не были отражены результаты оценки маркеров НР.

Заключение

По результатам проведенного нами исследования стартовая эмпирическая терапия ВП у пациентов старческого возраста, включавшая антибиотик цефалоспоринового ряда, была эффективна в 73,5% случаев. Наиболее часто назначаемыми схемами были монотерапия цефтриаксоном (31,8%), ее эффективность составила 69,07%, и комбинированная АБТ, включающая цефтриаксон и азитромицин (31,5%), которая была эффективна в 78,1% случаев. Смена стартовой эмпирической терапии достоверно чаще требовалась пациентам при тяжелом течении ВП ($p<0,0001$), а также пациентам с кровохарканьем ($p=0,04$). Самым распространенным возбудителем внебольничной пневмонии в данной выборке был *Streptococcus pneumoniae* (31,9% случаев).

НР, ассоциированные с применением антибиотиков в рамках стартовой АБТ, выявлены у 16% пациентов, наиболее частые из них – диарея (42% случаев), лейкопения (15%), анемия (10%), нарушения функции печени (8%). Применение цефтриаксона (как в виде

¹⁴ Острое повреждение почек (ОПП). Клинические рекомендации. Министерство здравоохранения Российской Федерации; 2020.

монотерапии, так и в комбинации) у пациентов, которым не потребовалась смена антибиотика, сопровождалось развитием НР в 11% случаев, что соответствует критерию «часто».

Все пациенты старческого возраста имели коморбидную патологию, при этом наличие ХСН и/или ЦВБ являлось фактором риска неэффективности стартовой эмпирической АБТ при лечении ВП.

Ограничения проведенного нами исследования были связаны с его ретроспективным характером. Оценка НР была затруднена в связи с отсутствием, неполнотой или искажением описания клинических проявлений НР, результатов лабораторных и инструментальных методов исследования, а также недостаточной для отслеживания исходов НР длительности

госпитализации. Мы не установили достоверной связи частоты выявленных НР с полом, тяжестью ВП и характером сопутствующей патологии. Для оценки факторов развития НР АБТ цефалоспоридами необходимо проведение проспективного исследования и подача спонтанных сообщений врачами медицинских организаций.

Результаты исследования свидетельствуют о целесообразности назначения моно- и/или комбинированной АБТ с включением цефалоспоринового антибиотика в качестве стартовой эмпирической терапии ВП у лиц старческого возраста в связи с ее эффективностью и относительной безопасностью. Повысить безопасность АБТ у пациентов старческого возраста можно путем более широкого использования существующих и выявления новых маркеров развития НР.

Литература / References

1. Авдеев СН, Белоцерковский БЗ, Дехнич АВ, Зайцев АА, Козлов РС, Проценко ДН и др. Современные подходы к диагностике, лечению и профилактике тяжелой внебольничной пневмонии у взрослых: обзор литературы. *Вестник интенсивной терапии им. А.И. Салтанова*. 2021;(3):27–46. Avdeev SN, Belotserkovskiy BZ, Dehnich AV, Zaytsev AA, Kozlov RS, Protsenko DN, et al. Modern approaches to the diagnostics, treatment and prevention of severe community-acquired pneumonia in adults: a review. *Annals of Critical Care Intensive Care*. 2021;(3):27–46 (In Russ.). <https://doi.org/10.21320/1818-474X-2021-3-27-46>
2. Лазарева НБ, Реброва ЕВ, Борисов МС. β-лактамы антибиотиков: современная позиция в пульмонологической практике. *Практическая пульмонология*. 2018;(2):76–82. Lazareva NB, Rebrova EV, Borisov MS. β-Lactam Antibiotics: Modern Position in Pulmonary Practice. *Practical Pulmonology*. 2018;(2):76–82 (In Russ.).
3. Tamma PD, Avdic E, Li DX, Dzintars K, Cosgrove SE. Association of adverse events with antibiotic use in hospitalized patients. *JAMA Intern Med*. 2017;177(9):1308–15. <https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2017.1938>
4. Tisdale JE, Miller DA. *Drug-induced diseases: prevention, detection, and management*. 3rd ed. Bethesda, Md.: American Society of Health-System Pharmacists; 2018.
5. Hermann M, Carstens N, Kvinge L, Fjell A, Wennersberg M, Folleso K, et al. Polypharmacy and potential drug-drug interactions in home-dwelling older people – a cross-sectional study. *J Multidiscip Healthc*. 2021;14:589–97. <https://doi.org/10.2147/JMDH.S297423>
6. Van Marum RJ. Underrepresentation of the elderly in clinical trials, time for action. *Br J Clin Pharmacol*. 2020;86(10):2014–6. <https://doi.org/10.1111/bcp.14539>
7. Cillóniz C, Dominedò C, Pericàs JM, Rodríguez-Hurtado D, Torres A. Community-acquired pneumonia in critically ill very old patients: a growing problem. *Eur Respir Rev*. 2020;29:190126. <https://doi.org/10.1183/16000617.0126-2019>
8. Sahuquillo-Arce JM, Menéndez R, Méndez R, Amara-Elori I, Zalacain R, Capelastegui A, et al. Age-related risk factors for bacterial aetiology in community-acquired pneumonia. *Respirology*. 2016;21(8):1472–9. <https://doi.org/10.1111/resp.12851>
9. Cilloniz C, Ceccato A, San Jose A, Torres A. Clinical management of community acquired pneumonia in the elderly patient. *Expert Rev Respir Med*. 2016;10(11):1211–20. <https://doi.org/10.1080/17476348.2016.1240037>
10. Von Baum H, Welte T, Marre R, Suttrop N, Ewig S, CAPNETZ study group. Community-acquired pneumonia through Enterobacteriaceae and *Pseudomonas aeruginosa*: diagnosis, incidence and predictors. *Eur Respir J*. 2010;35(3):598–605. <https://doi.org/10.1183/09031936.00091809>
11. Богданов АН, Волошин СВ. Анемии в пожилом и старческом возрасте. *Вестник гематологии*. 2021;(1):47–66. Bogdanov AN, Voloshin SV. Anemia in the elderly and senile age. *The Bulletin of Hematology* 2021;(1):47–66 (In Russ.).
12. Rolland AL, Garnier AS, Meunier K, Drablier G, Briet M. Drug-induced acute kidney injury: a study from the French medical administrative and the French national pharmacovigilance databases using capture-recapture method. *J Clin Med*. 2021;10(2):168. <https://doi.org/10.3390/jcm10020168>

13. Xu X, Nie S, Liu Z, Chen C, Xu G, Zha Y, et al. Epidemiology and clinical correlates of AKI in Chinese hospitalized adults. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2015;10(9):1510–8.
<https://doi.org/10.2215/CJN.02140215>
14. Wang Y, Cui Z, Fan M. Hospital-acquired and community-acquired acute renal failure in hospitalized Chinese: a ten-year review. *Ren Fail.* 2007;29(2):163–8.
<https://doi.org/10.1080/08860220601095918>

Вклад авторов. Все авторы подтверждают соответствие своего авторства критериям ICMJE. Наибольший вклад распределен следующим образом: *Г.И. Городецкая* – анализ материалов медицинских карт стационарного больного, написание и редактирование текста рукописи; *А.Б. Прокофьев* и *М.В. Журавлева* – идея исследования, анализ и интерпретация полученных данных, формулировка выводов, утверждение окончательного варианта рукописи для публикации; *С.Ю. Сереброва* – анализ и интерпретация полученных данных; *Е.Ю. Демченкова* – критический пересмотр содержания, редактирование текста рукописи; *О.А. Демидова*, *Т.В. Александрова* – сбор и систематизация данных литературы; *И.А. Мазеркина* – статистическая обработка результатов, работа с графическими материалами; *Е.А. Сокова* – анализ и интерпретация полученных данных; *О.В. Муслимова* – анализ материалов медицинских карт стационарного больного, статистическая обработка результатов.

Соответствие принципам этики. Исследование проводилось в соответствии с этическими принципами медицинских исследований с участием человека, изложенными в Хельсинкской декларации. Авторы заявляют, что одобрение комитетом по этике не требовалось, поскольку были проанализированы обезличенные данные медицинских карт (архивные материалы) и в исследовании непосредственно не участвовали люди.

Благодарности. Работа выполнена в рамках государственного задания ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России № 056-00052-23-00 на проведение прикладных научных исследований (номер государственного учета НИР 121022000154-2).

Конфликт интересов. А.Б. Прокофьев и М.В. Журавлева являются членами редколлегии журнала «Безопасность и риск фармакотерапии». Остальные авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Authors' contributions. All the authors confirm that they meet the ICMJE criteria for authorship. The most significant contributions were as follows. *Galina I. Gorodetskaya* analysed the inpatient medical records, drafted and edited the manuscript. *Alexey B. Prokofiev* and *Marina V. Zhuravleva* elaborated the study idea, analysed and interpreted the study data, formulated the conclusions, and approved the final version of the manuscript for publication. *Svetlana Yu. Serebrova* analysed and interpreted the study data. *Elena Yu. Demchenkova* critically reviewed the content and edited the manuscript. *Olga A. Demidova* and *Tatiana V. Alexandrova* collected and systemised literature data. *Irina A. Mazerkina* conducted statistical analysis of the results and worked with the illustrative material. *Elena A. Sokova* analysed and interpreted the study data; *Olga V. Muslimova* analysed the inpatient medical records and conducted statistical analysis of the results.

Ethics approval. The study was conducted in full compliance with the ethical principles for medical research involving human subjects described in the Declaration of Helsinki. According to the authors, the analysis was based on previously published anonymised data (archived medical records), and the study did not involve direct participation of human subjects. Hence, this study is exempt from ethics approval.

Acknowledgements. The study reported in this publication was carried out as part of publicly funded research project No. 056-00052-23-00 and was supported by the Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products (R&D public accounting No. 121022000154-2).

Conflict of interest. Alexey B. Prokofiev and Marina V. Zhuravleva are members of the Editorial Board of *Safety and Risk of Pharmacotherapy*. The other authors declare no conflict of interest requiring disclosure in this article.

ОБ АВТОРАХ / AUTHORS

Городецкая Галина Ивановна.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7322-3323>
gorodetskaya@expmed.ru

Прокофьев Алексей Борисович, д-р мед. наук,
профессор.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7024-5546>
prokofiev@expmed.ru

Сереброва Светлана Юрьевна, д-р мед. наук,
профессор.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7163-7119>
serebrova@expmed.ru

Демченкова Елена Юрьевна, канд. фарм. наук.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1972-4386>
demchenkova@expmed.ru

Журавлева Марина Владимировна, д-р мед. наук,
профессор.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9198-8661>
zhuravleva@expmed.ru

Демидова Ольга Александровна, канд. фарм. наук.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0123-3044>
demidova@expmed.ru

Александрова Татьяна Владимировна, канд. мед. наук.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3855-5899>
aleksandrova@expmed.ru

Мазеркина Ирина Анатольевна, канд. мед. наук.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3733-6822>
mazerkina@expmed.ru

Сокова Елена Андреевна, канд. мед. наук, доцент.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6389-2099>
sokova@expmed.ru

Муслимова Ольга Валерьевна, канд. мед. наук.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1009-9609>
muslimova@expmed.ru

Статья поступила 28.07.2022

После доработки 24.01.2023

Принята к печати 10.03.2023

Galina I. Gorodetskaya.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7322-3323>
gorodetskaya@expmed.ru

Alexey B. Prokofiev, Dr. Sci. (Med.),
Professor.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7024-5546>
prokofiev@expmed.ru

Svetlana Yu. Serebrova, Dr. Sci. (Med.),
Professor.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7163-7119>
serebrova@expmed.ru

Elena Yu. Demchenkova, Cand. Sci. (Pharm.).

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1972-4386>
demchenkova@expmed.ru

Marina V. Zhuravleva, Dr. Sci. (Med.),
Professor.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9198-8661>
zhuravleva@expmed.ru

Olga A. Demidova, Cand. Sci. (Pharm.).

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0123-3044>
demidova@expmed.ru

Tatiana V. Alexandrova, Cand. Sci. (Med.).

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3855-5899>
aleksandrova@expmed.ru

Irina A. Mazerkina, Cand. Sci. (Med.).

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3733-6822>
mazerkina@expmed.ru

Elena A. Sokova, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6389-2099>
sokova@expmed.ru

Olga V. Muslimova, Cand. Sci. (Med.).

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1009-9609>
muslimova@expmed.ru

Received 28 July 2022

Revised 24 January 2023

Accepted 10 March 2023



БЕЗОПАСНОСТЬ И РИСК ФАРМАКОТЕРАПИИ

ISSN 2312-7821



9 772312 782004