

ISSN 2312-7821

1
2016

БЕЗОПАСНОСТЬ И РИСК ФАРМАКОТЕРАПИИ

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





БЕЗОПАСНОСТЬ И РИСК ФАРМАКОТЕРАПИИ

№1 2016

Январь – март

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

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

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР

Левахин В. К. – д-р мед. наук, проф.,
член-корр. РАН

РЕДАКЦИЯ

Сотрудники редакции:

Заместитель главного редактора

Романов Б. К. — д-р мед. наук

Научный редактор

Аляутдин Р. Н. — д-р мед. наук, проф.

Редакционный совет:

Астахова А. В. (Россия) —
канд. мед. наук, проф.

Исмаил Н. М. (Малайзия) —
д-р мед. наук, проф.

Каспаров С. (Великобритания) —
д-р мед. наук, проф.

Меркулов В. А. (Россия) —
д-р мед. наук, проф.

Муравьев Ю. В. (Россия) —
д-р мед. наук, проф.

Немировский А. (США) —
д-р мед. наук

Олефир Ю. В. (Россия) —
д-р мед. наук

Стен Олссон (Швеция) —
д-р фарм. наук.

Айвор Ральф Эдвардс (Швеция) —
д-р мед. наук, эксперт ВОЗ

Сеткина С. Б. (Республика Беларусь) —
канд. фарм. наук

Спасов А. А. (Россия) —
д-р мед. наук, проф., акад. РАН

СОДЕРЖАНИЕ

К читателям 4

Обзоры и оригинальные статьи

Пересмотр ограничительных перечней лекарственных средств
Б. К. Романов, Ю. В. Олефир, В. А. Меркулов, Ю. О. Пегова . . . 5

Совершенствование принципов управления
сигналами по безопасности лекарственных препаратов
для медицинского применения
Б. К. Романов, В. К. Левахин, Е. О. Журавлева,
А. В. Астахова, С. В. Глаголев, В. А. Поливанов 10

Система управления рисками — важная часть правил
надлежащей практики фармаконадзора (GVP)
А. С. Казаков, К. Э. Затолочина, Б. К. Романов,
Т. М. Букатина, Н. Ю. Вельц 21

Правила надлежащей лабораторной практики
Н. Ю. Вельц, Р. Н. Аляутдин, А. С. Казаков,
Т. М. Букатина, М. А. Дармостукова 28

Риск развития лекарственных взаимодействий
при применении молочного чертополоха (расторопши)
А. С. Казаков, К. Э. Затолочина, Е. Ю. Колесникова,
Е. О. Журавлева 33

Актуальная информация

Рекомендации зарубежных регуляторных органов
Т. М. Букатина, Е. Ю. Пастернак, Б. К. Романов,
Р. Н. Аляутдин, В. К. Левахин, А. С. Казаков,
К. Э. Затолочина, И. И. Снегирева, М. А. Дармостукова,
Е. Ю. Колесникова, Е. О. Журавлева, Т. Ю. Хотова,
Н. Ю. Вельц, Г. В. Кутехова 33

Разное

Владимир Константинович Левахин
(к 75-летию со дня рождения) 41

Извещение о побочном действии, нежелательной реакции
или отсутствии ожидаемого терапевтического эффекта
лекарственного средства 43

К сведению авторов 45

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

Адрес: 127051, г. Москва, Петровский бульвар, д. 8, стр. 2
Тел.: +7 (495) 214-62-34. Факс: +7(499) 190-49-53
E-mail: Romanov@expmed.ru

Дизайн, верстка: Издательский дом «Фолиум»
Подписано в печать 26.01.2016
Тираж 200 экз.



ISSN 2312-7821

SAFETY AND RISK OF PHARMACOTHERAPY

Research and practice journal

No. 1 2016

January – March

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

EDITOR IN CHIEF

Lepakhin V. K. — MD, PhS, DSc, prof.,
corresponding member of RAS

EDITORIAL

Editorial board:

Deputy Chief Editor

Romanov B. K. — MD, PhS, DSc

Scientific Editor

Alyautdin R. N. — MD, PhS, DSc, prof.

Editorial advisory board:

Astakhova A. V. (Russia) —
PhD, prof.

Nafeeza Mohd Ismail (Malaysia) —
MD, PhD, prof.

Kasparov Sergey (UK) —
MD, PhS, DSc, prof.

Merkulov V. A. (Russia) —
MD, PhS, DSc, prof.

Muravyov Y. V. (Russia) —
MD, PhS, DSc, prof.

Alexander Nemirovsky (USA) —
MD, PhD

Olefir J. V. (Russia) —
MD, PhS, DSc

Sten Olsson (Sweden) —
MSc Pharm, PhD.

Ivor Ralph Edwards (Sweden) —
MD, PhD, MB ChB, MRCS, LRCP, MRCP,
FRCP, FRACP

Setkina S. B. (Republic of Belarus) —
PhD

Spasov A. A. (Russia) —
MD, PhS, DSc, prof., academician of RAS

CONTENTS

Editorial 4

Reviews and original articles

The revision of the restrictive lists of medicinal products
B. K. Romanov, Yu. V. Olefir, V. A. Merkulov, Y. O. Pegova 5

Perfection of management principles by the safety signals
of medicinal products
*B. K. Romanov, V. K. Lepakhin, E. O. Zhuravleva,
A. V. Astakhova, S. V. Glagolev, V. A. Polivanov* 10

The risk management system as the important part
of good pharmacovigilance practices (GVP)
*A. S. Kazakov, K. E. Zatolochina, B. K. Romanov,
T. M. Bukatina, N. Yu. Velts* 21

The rules of good laboratory practice
*N. Yu. Velts, R. N. Alyautdin, A. S. Kazakov, T. M. Bukatina,
M. A. Darmostukova* 28

The risk of milk thistle (*silybum marianum*) drug interaction
*A. S. Kazakov, K. E. Zatolochina, E. Yu. Kolesnikova,
E. O. Zhuravleva* 33

Current information

Foreign regulatory recommendations
*T. M. Bukatina, E. Yu. Pasternak, B. K. Romanov,
R. N. Alyautdin, V. K. Lepakhin, A. S. Kazakov,
K. E. Zatolochina, I. I. Snegireva, M. A. Darmostukova,
E. Yu. Kolesnikova, E. O. Zhuravleva, T. Yu. Khotova,
N. Yu. Velts, G. V. Kutekhova* 33

Other

Vladimir Konstantinovich Lepakhin
(The 75th birthday) 41

Russian CIOMS-form 43

Information for authors. 45

Mass media registration certificate:

PI No. FS77-54707 dated 17 July 2013

Address: 127051, Moscow, Petrovsky boulevard 8-2

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

E-mail: Romanov@expmed.ru

Design, layout: Folium Publishing Company

Passed for printing 26.01.2016

Circulation of 200 copies

ОБОЗНАЧЕНИЯ И СОКРАЩЕНИЯ

ГРЛС	— Государственный реестр лекарственных средств
ЕАЭС	— Европейско-Азиатский экономический союз
ЛП	— лекарственный препарат
ЛС	— лекарственное средство
МДОРЛС	— Международная дата одобрения разрабатываемого лекарственного препарата
МДР	— Международная дата регистрации
МЗ	— Министерство здравоохранения
МЗ СР	— Министерство здравоохранения и социального развития
МНН	— международное непатентованное наименование
МФСФ	— мастер-файл системы фармаконадзора
ННР	— непредвиденная нежелательная реакция
НПФ	— надлежащая практика фармаконадзора
НР	— нежелательная реакция
НЦЭСМП	— Научный центр экспертизы средств медицинского применения
НЯ	— нежелательное явление
ОПР	— отношение польза / риск
ПВО	— поствакцинальное осложнение
ПОБ	— периодический обновляемый отчет
ПОБЛС	— периодический отчет о безопасности лекарственного средства
РФ	— Российская Федерация
СД ПСС	— степень достоверности причинно-следственной связи
СНР	— серьезная нежелательная реакция
СНЯ	— серьезное нежелательное явление
ФГБУ	— Федеральное государственное бюджетное учреждение
ФЗ	— Федеральный закон
ЦМЭБРИЛС	— Центр мониторинга эффективности, безопасности и рационального использования лекарственных средств
ЦЭБЛС	— Центр экспертизы безопасности лекарственных средств
АЕ	— Adverse Event (нежелательное явление)
ADR	— Adverse Drug Reaction (нежелательная лекарственная реакция)
ASR	— Annual Safety Report (Ежегодный отчет о безопасности)
CCDS	— Company Core Data Sheet (Перечень основных данных по лекарственному препарату держателя регистрационного удостоверения)
CCSI	— Company core safety information (Основная информация по безопасности держателя регистрационного удостоверения)
CIOMS	— Council for International Organizations of Medical Sciences (Совет международных организаций по медицинским наукам)
CTD	— Common Technical Document (Общий технический документ)
DSUR	— Development Safety Update Report (Отчет по безопасности разрабатываемого лекарственного препарата)
EMA	— The European Medicines Agency (Европейское агентство по лекарственным средствам)
FDA	— Food and Drug Administration (Управление контроля качества пищевых продуктов и лекарственных препаратов США)
GVP	— Good Pharmacovigilance Practice (Правила качественной практики фармаконадзора)
IBD	— International birth date (Международная дата регистрации)
ICH	— The International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use (Международная конференция по гармонизации технических требований к регистрации лекарственных препаратов для медицинского применения)
ICSR	— Individual case safety report (Индивидуальное сообщение о нежелательной реакции)
MedDRa	— Medical Dictionary for regulatory activities (словарь медицинских терминов)
OTC	— Over the counter (Препараты, отпускаемые без рецепта)
PASS	— Post-authorisation safety study (Пострегистрационное исследование безопасности)
PSMF	— Pharmacovigilance system master file (Мастер-файл системы фармаконадзора)
PSUR	— Periodic Safety Update Reports (Периодический отчет по безопасности лекарственного средства)
SAE	— Serious Adverse Event (серьезное нежелательное явление)
SAR	— Suspect Adverse Reaction (подозреваемая серьезная реакция)
SARR	— Suspect Adverse Reaction Report (Отчет о подозреваемой серьезной реакции, оформленный в соответствии с CIOMS-формой – Council for International Organizations of Medical Sciences — ассоциированный партнер UNESCO)
SUSAR	— Suspected Unexpected Serious Adverse Reaction (непредвиденная подозреваемая серьезная нежелательная реакция)

Уважаемые читатели!

1 января 2016 года вступило в силу Соглашение о единых принципах и правилах обращения лекарственных средств в рамках Евразийского экономического союза (ЕАЭС) — Республика Армения, Республика Беларусь, Республика Казахстан, Кыргызская Республика и Российская Федерация.

В соответствии с этим соглашением и решением Высшего Евразийского экономического совета № 108 от 23 декабря 2014 года о реализации этого соглашения — до 31 декабря 2025 года все лекарственные средства, зарегистрированные в государствах-членах ЕАЭС, должны быть приведены в соответствие с едиными союзными требованиями и правилами.

Распоряжением Евразийской экономической комиссии (ЕАЭК) № 185 от 29.12.2015 были приняты Правила надлежащей практики фармаконадзора для ЕАЭС. Эти правила вступили в силу в январе 2016 года. Исключения в виде отсрочек сделаны для трех разделов Правил GVP ЕАЭС: 01.06.2016 вступят в силу два пункта — пункт 7.2.1 (Обязанности государств-членов) и пункт 7.4 (Сотрудничество с ВОЗ), а 01.01.2017 вступит в силу пункт 4 Правил GVP ЕАЭС (Инспектирование системы фармаконадзора).

В Российской Федерации процесс гармонизации требований к лекарственным средствам в рамках ЕАЭС осуществлялся параллельно с исполнением поручения Правительства от 17 мая 2012 года № ДМ-П12-2803 о мерах по реализации Указа Президента Российской Федерации «О совершенствовании государственной политики в сфере здравоохранения» от 7 мая 2012 года.

В рамках исполнения этого поручения Минздравом России был подготовлен Приказ

№ 66 «Об утверждении Стратегии лекарственного обеспечения населения Российской Федерации на период до 2025 года и плана ее реализации».

Цель Стратегии «2025» — повысить доступность качественных, эффективных и безопасных лекарственных препаратов для удовлетворения потребностей населения и системы здравоохранения на основе формирования рациональной и сбалансированной с имеющимися ресурсами системы лекарственного обеспечения населения Российской Федерации.

Для достижения этой цели необходимо решить пять задач, три из которых напрямую связаны с вопросами безопасности и риска фармакотерапии:

Задача 1. Обеспечение рационального использования лекарственных препаратов для медицинского применения;

Задача 3. Обеспечение безопасности, эффективности и качества лекарственных препаратов для медицинского применения;

Задача 5. Повышение квалификации медицинских и фармацевтических работников.

Целью редакционной политики журнала «Безопасность и риск фармакотерапии» является публикация материалов, отражающих различные стороны выполнения указанных выше задач.

В этом номере журнала мы познакомим вас с новыми правилами подготовки ограничительных перечней лекарственных средств, с рекомендациями по алгоритму выявления, усиления, подтверждения либо неподтверждения сигналов о безопасности лекарственных средств и с рекомендациями по подходам к разработке новой единой базы данных по фармаконадзору для государств-членов ЕАЭС.

*Заместитель главного редактора,
заместитель генерального директора по науке
ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России,
доктор медицинских наук Романов Б. К.*

ПЕРЕСМОТР ОГРАНИЧИТЕЛЬНЫХ ПЕРЕЧНЕЙ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ

Б. К. Романов, Ю. В. Олефир, В. А. Меркулов, Ю. О. Пегова

Федеральное государственное бюджетное учреждение
«Научный центр экспертизы средств медицинского применения»
Министерства здравоохранения Российской Федерации, 127051, Москва, Россия

Статья поступила 11.01.2016. Принята к печати 18.01.2016.

Резюме: Представлена информация о новых правилах и итогах пересмотра четырех ограничительных перечней лекарственных средств. Перечни жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов, «льготный» перечень препаратов, назначаемых по решению врачебных комиссий, перечень дорогостоящих препаратов и перечень препаратов минимального аптечного ассортимента являются важными документами для фармацевтической отрасли и для общества в целом, поскольку цены на препараты, включенные в эти перечни, регулирует государство. Указаны проблемы подготовки ограничительных перечней. Даны рекомендации по дальнейшему совершенствованию системы подготовки ограничительных перечней лекарственных средств.

Ключевые слова: лекарственное средство, лекарственный препарат, основные лекарственные средства, ограничительный перечень.

Библиографическое описание: Романов БК, Олефир ЮВ, Меркулов ВА, Пегова ЮО. Пересмотр ограничительных перечней лекарственных средств. Безопасность и риск фармакотерапии 2016; (1): 5–9.

На основании поручения Правительства от 17.05.2012 № ДМ-П12-2803 о мерах по реализации Указа Президента Российской Федерации «О совершенствовании государственной политики в сфере здравоохранения» от 7 мая 2012 г., Минздравом России был подготовлен Приказ № 66 «Об утверждении Стратегии лекарственного обеспечения населения Российской Федерации на период до 2025 года и плана ее реализации».

Цель Стратегии — повысить доступность качественных, эффективных и безопасных лекарственных препаратов для удовлетворения потребностей населения и системы здравоохранения на основе формирования рациональной и сбалансированной с имеющимися ресурсами системы лекарственного обеспечения населения Российской Федерации.

Для достижения этой цели необходимо решить пять задач.

Одна из этих задач — совершенствование порядков формирования перечней лекарственных препаратов для медицинского применения, обеспечение которыми осуществляется в рамках программы государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи, а также в рамках оказания государственной социальной помощи в виде набора социальных услуг. Для отбора препаратов в перечни было предложено ори-

ентироваться не только на потребности здравоохранения и населения, но и на результаты государственной регуляции фармацевтической отрасли, поскольку индикатором реализации этой задачи являются проценты лекарственных препаратов отечественного производства в номенклатуре ограничительных перечней («точка отсчета» — ЛС в Перечне ЖНВЛП от 2011 г.), представленные в таблице 1.

Реализацию этой задачи было предложено осуществлять поэтапно.

На I этапе (в 2013–2015 гг.) были подготовлены новые нормативные правовые акты, в том числе были внесены изменения в три Федеральных закона — от 21 ноября 2011 г. № 323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации», от 12 апреля 2010 г. № 61-ФЗ «Об обращении лекарствен-

Таблица 1. Доля препаратов российского производства в перечне ЖНВЛП (2011 г.).

Год	Доля (%)
2012	63
2013	65
2014	72
2015	81
2016–2025	90

ных средств», и от 17 июля 1999 № 178-ФЗ «О государственной социальной помощи».

Внесенные изменения могут быть расценены как позитивные и прогрессивные, поскольку они стали законодательной платформой для реализации научно-обоснованного совершенствования порядка формирования перечней.

Параллельно с этим процессом были предприняты необходимые меры по регламентации практического применения новых подходов.

Для этого Минздравом России был подготовлен нормативный документ, утвержденный Постановлением Правительства № 871 от 28.08.2014, который регламентирует Правила формирования ограничительных перечней лекарственных препаратов и минимального аптечного ассортимента.

Правилами регламентируются состав комиссии, отвечающей за формирование данных перечней, порядок подачи обращений от заявителей, логистический маршрут обращений и их доработок, перечень уполномоченных организаций, временные интервалы и поэтапность заполнения приложений, приведенных в этих правилах, решение проблемы потенциальных конфликтов интересов, процедуры информирования о подготовленных проектах перечней и минимального аптечного ассортимента.

В состав комиссии по рассмотрению лекарственных средств, включаемых в перечни либо исключаемых из них, согласно новым Правилам должны входить представители двух профильных департаментов Минздрава (Департамент лекарственного обеспечения и регулирования обращения медицинских изделий и Департамент государственного регулирования обращения лекарственных средств), а также представители Минпромторга, Росздравнадзора, ФАС, Минфина, эксперты (клинические фармакологи и главные внештатные специалисты Минздрава России), а также представители Росминтруда, Роспотребнадзора, ФМБА, ФАНО.

Правила регламентируют компетенции различных участников процедуры рассмотрения заявок:

- Минздрав России принимает обращения заявителей, разъясняет порядок формирования перечней, утверждает положение о комиссии;
- Минпромторг контролирует вопросы, связанные с локализацией производства;

- Росздравнадзор контролирует вопросы, связанные с безопасностью лекарственных средств (фармаконадзор);

- ФАС контролирует вопросы, связанные с конкуренцией и доступностью лекарственных средств для населения;

- Минфин контролирует вопросы, связанные с финансированием лекарственного обеспечения системы здравоохранения.

Письмом № 25-1/10/2-1298 от 28.02.2014 проект этого Постановления был направлен Минздравом России в подведомственное экспертное учреждение — ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России для подготовки рекомендаций.

ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России рекомендовало учесть, что при применении предлагаемых способов количественной оценки эффективности и безопасности могут возникать сложности в отношении препаратов, имеющих несколько показаний и противопоказаний к применению, а использование локальных данных мониторинга безопасности в ряде случаев может сопровождаться риском получения парадоксальных результатов, согласно которым самыми безопасными почти всегда могут быть признаны воспроизведенные препараты.

Также указывалось на потенциальные сложности, которые могли возникать при подготовке заявителями досье для включения препаратов в перечни.

В связи с этим ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России дало рекомендации по доработке проекта постановления для того, чтобы рекомендуемые в нем методы анализа воспроизводились применительно к более широкому перечню зарегистрированных препаратов.

Первый опыт практической реализации Правил формирования перечней подтвердил заключения специалистов ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России, а также выявил не критические расхождения между оценками препаратов, сделанными заявителями, экспертными организациями, главными специалистами Минздрава России и итоговыми результатами работы комиссии Минздрава России.

Основные проблемы, связанные с различиями в интерпретации положений Правил со стороны заявителей и регуляторов, а также вопросы унификации подходов к их решению были представлены 14 мая 2015 г. на Всероссийском совещании «Актуальные вопросы клинической фармакологии и лекарственно-

го обеспечения» представителями экспертных организаций, привлеченных Минздравом России в ноябре 2014 г. к оценке досье лекарственных средств.

Типичной проблемой для заявителей стали вопросы полноты и достоверности включенной ими информации в ключевые разделы подготовленных ими досье на представляемые лекарственные средства, особенно — грамотная подготовка фармакоэкономической части досье в части анализа затрат по сравнению с лекарственным средством, уже включенным в перечень (для рекомендации по включению в перечень требуется не менее четырех баллов итоговой оценки).

Основной проблемой для экспертов, проводящих анализ досье, стала практическая интерпретация правил оценки досье и обоснование экспертного заключения.

Типичной проблемой для главных внештатных специалистов Минздрава России стала подготовка ключевой аргументации в представлении досье на заседании комиссии (по полноте и расставлению акцентов, в том числе на вопросы изменения расходов бюджета) и своевременное (до окончания заседания комиссии) представление несогласия с экспертным заключением.

Согласно новым Правилам, процесс формирования перечней лекарственных средств занимает 82 дня, и включает в себя следующие этапы: подача заявки на включение или исключение (до 31 марта включительно, подача доработанных материалов — до 1 июня), рассмотрение досье в Секретариате комиссии (первичное — 15 дней, доработанных материалов — 7 дней), документальная научная экспертиза (клиническая и клинико-экономическая) в экспертной организации (30 дней), рассмотрение досье главными внештатными специалистами Минздрава России (7 дней), планирование и проведение заседания комиссии (15 дней), публикация проектов перечней в сети Интернет и внесение проектов перечней в Правительство России (15 дней).

Заседания комиссии по формированию перечней доступны в режиме видеотрансляций на сайте Минздрава России.

Приложения к новым правилам формирования перечней содержат в своем составе следующие семь разделов:

- предложение о включении лекарственного препарата в перечни лекарственных препаратов;

- предложение об исключении лекарственного препарата из перечней лекарственных препаратов;

- заключение по результатам проведения документальной экспертизы предложения о включении (исключении) лекарственного препарата в перечни лекарственных препаратов/минимальный ассортимент;

- интегральные шкалы оценки уровней доказательности и убедительности эффективности и безопасности ЛП;

- заключение по результатам проведения научной экспертизы предложения о включении (исключении) лекарственного препарата в перечни лекарственных препаратов;

- предложение о включении лекарственного препарата в минимальный ассортимент лекарственных препаратов, необходимых для оказания медицинской помощи;

- предложение об исключении лекарственного препарата из минимального ассортимента лекарственных препаратов, необходимых для оказания медицинской помощи.

Процедура оценки лекарственных средств завершилась подготовкой распоряжения Правительства № 2782-р от 30.12.2014, в котором были утверждены четыре ограничительных перечня: ЖНВЛП на 2015 г. (действует с 01.03.2015 взамен перечня от 07.12.2011); «льготный» перечень препаратов, назначаемых по решению врачебных комиссий; перечень дорогостоящих препаратов («7 нозологий»); перечень минимального аптечного ассортимента.

Из этих перечней базовым является перечень ЖНВЛП, так как все остальные перечни должны включать в себя только те лекарственные средства, которые включены в него.

С учетом всех зарегистрированных в России препаратов от различных производителей и в различных дозировках и лекарственных формах перечень ЖНВЛП на 2015 г. включал в себя 22836 лекарственных препаратов с зарегистрированными ценами, что на 6133 препаратов больше, чем было в предыдущем перечне ЖНВЛП.

Перечень 2015 г. не содержал не зарегистрированных в Российской Федерации лекарственных средств и препаратов, имеющих критические проблемы с эффективностью и безопасностью.

По сравнению с предыдущим перечнем ЖНВЛП (2012 г.), содержащим 560 лекарственных средств, в новый перечень ЖНВЛП (2015 г.) вошло 608 лекарственных средств

без учета их лекарственных форм, их дозировок и держателей их регистрационных удостоверений.

В перечень ЖНВЛП в 2015 г. было добавлено 50 новых лекарственных средств и исключено два лекарственных средства (лево-норгестрел и уголь активированный).

Были добавлены следующие лекарственные средства: агалсидаза альфа и бета, агомелатин, атозибан, баклофен, бозентан, велаглуцераза альфа, гадобутрол, ганиреликс, идурсульфаз, инсулин деглюдек, парикальцетол, солифенацин, фактор свертывания крови VIII + фактор Виллебранда, несколько средств из группы моноклональных антител, новые противовирусные средства и др.

Больше всего было добавлено в перечень ЖНВЛП лекарственных средств из группы иммунодепрессантов (7 позиций), препаратов действующих на желудочно-кишечный тракт и обмен веществ (6 позиций), и гемостатиков (4 позиции).

Номенклатура лекарственных средств, включенных в российский перечень ЖНВЛП, примерно соответствует номенклатуре лекарственных средств, включенных в примерный перечень основных лекарственных средств ВОЗ (400 позиций в 2015 г., предыдущий перечень ВОЗ в 2013 г. включал в себя 364 позиции).

В других странах ограничительные перечни в 2015 г. в среднем включали в себя 784 позиции — от минимального количества в Азербайджане (146 позиций), до максимального количества в Испании — более 20 тысяч позиций, финансируемых за счет государственного бюджета.

Существенные изменения претерпел подготовленный по новым правилам в 2015 г. «льготный» перечень препаратов, назначаемых по решению врачебных комиссий. В 2011 г. он включал в себя 365 позиций, а в 2015 г. 319 позиций. Из него было исключено 131 лекарственное средство, а добавлено 85 лекарственных средств.

Перечень дорогостоящих препаратов («7 нозологий») в 2015 г. увеличился с 18 позиций (в 2008 г.) до 22 позиций в 2015 г.

Этот перечень пополнили леналидомид, фактор свертывания крови VIII + фактор Виллебранда, велаглуцераза альфа, мороктоког альфа, антиингибиторный коагулянтный комплекс. Интерфероны бета в новом перечне «7 нозологий» были объединены в одну позицию.

Новый перечень ЖНВЛП был использован в 2015 г. при подготовке Минздравом России новых клинических рекомендаций и разработанных на их основе новых стандартов оказания медицинской помощи, проверка которых в части информации о лекарственных средствах проводится в ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России.

Распоряжением Правительства России от 26.12.2015 № 2724-р (<http://government.ru/docs/21361>) были утверждены новые перечни ЖНВЛП (вступающие в силу с 01.03.2016), в которые были дополнительно включены 43 лекарственных препарата (отобранные среди 160 «кандидатов на включение»), в том числе 6 препаратов российского производства, исключен один препарат российского производства, при этом количество МНН было увеличено до 646 наименований.

В «льготный» перечень препаратов на 2016 г., назначаемых по решению врачебных комиссий (для обеспечения отдельных категорий граждан), было включено дополнительно 15 лекарственных препаратов, в том числе 6 препаратов российского производства, при этом количество МНН было увеличено с 320 до 335 наименований.

В перечень дорогостоящих препаратов («7 нозологий») на 2016 г. был включен дополнительно 1 лекарственный препарат (не российского производства), при этом количество МНН увеличено с 23 до 24 наименований.

В перечень минимального аптечного ассортимента на 2016 год было включено дополнительно 2 лекарственных препарата (оба — российского производства), при этом количество МНН увеличено с 68 до 70 наименований.

Таким образом, несмотря на сложности, сопровождавшие подготовку новых перечней, можно отметить, что работа над ними в 2014–2015 гг. стала необходимым важным шагом по совершенствованию системы отбора лекарств в ограничительные списки, а проблемы для экспертов и для отрасли смогли найти приемлемые решения, в разработке и реализации которых хочется особенно отметить заслуги как отдельных клинических фармакологов (В. И. Петрова, М. Ю. Фролова, Д. А. Сычева, А. С. Колбина и др.), так и ведущих российских специалистов по фармакоэкономике (Р. И. Ягудину, А. Ю. Куликова и др.).

При дальнейшем совершенствовании процедуры формирования ограничительных перечней необходимо учесть опыт, накоп-

ленный отечественными специалистами, а также опыт работы Комитета экспертов ВОЗ по отбору и использованию основных лекарственных средств, который в соответствии с утвержденными процедурами проводит

оценку и сравнительный анализ научных данных по эффективности и безопасности, а также по соотношению эффективности и стоимости лечения (экономической эффективности) лекарственными средствами.

ОБ АВТОРАХ:

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

Романов Борис Константинович. Заместитель генерального директора по науке ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России, д-р мед. наук

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

Меркулов Вадим Анатольевич. Заместитель генерального директора по экспертизе лекарственных средств, д-р мед. наук, проф.

Пегова Юлия Олеговна. Пресс-секретарь

АДРЕС ДЛЯ ПЕРЕПИСКИ:

Романов Борис Константинович,
Romanov@expmed.ru

THE REVISION OF THE RESTRICTIVE LISTS OF MEDICINAL PRODUCTS

B. K. Romanov, Yu. V. Olefir, V. A. Merkulov, Y. O. Pegova

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

Abstract: Information about the new rules and the outcome of the revision of the four restrictive lists of medicaments are submitted. Lists of vital and essential medicines, “preferential” list of drugs prescribed by a decision of medical commissions, the list of expensive drugs and the list of drugs constituting minimum pharmaceutical assortment are important documents for the pharmaceutical industry and for society as a whole, since the prices of drugs included in these lists are regulated by government. The problems of restrictive lists preparation are indicated. The recommendations for further improvement of the system of preparation of restrictive lists of medicaments are given.

Key words: medicinal products, drugs, essential medicinal products, restrictive list.

For citation: Romanov BK, Olefir YuV, Merkulov VA, Pegova YO. The revision of the restrictive lists of medicinal products. *Safety and Risk of Pharmacotherapy* 2016; (1): 5–9.

AUTHORS:

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

Romanov BK. Deputy Director General of Scientific Center of Expert Evaluation of Medical Application Products. MD, DSc (Med)

Olefir YuV. General Director. MD, DSc

Merkulov VA. Deputy General Director for expertise of medicinal products. MD, DSc, professor

Pegova YO. Press Secretary

СОВЕРШЕНСТВОВАНИЕ ПРИНЦИПОВ УПРАВЛЕНИЯ СИГНАЛАМИ ПО БЕЗОПАСНОСТИ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ ДЛЯ МЕДИЦИНСКОГО ПРИМЕНЕНИЯ

Б. К. Романов¹, В. К. Лепяхин¹, Е. О. Журавлева¹, А. В. Астахова²,
С. В. Глаголев³, В. А. Поливанов⁴

¹ Федеральное государственное бюджетное учреждение
«Научный центр экспертизы средств медицинского применения»
Министерства здравоохранения Российской Федерации, 127051, Москва, Россия

² Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования
«Российский университет дружбы народов», 117198, Москва, Россия

³ Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения, 109074, Москва, Россия

⁴ Центр по мониторингу эффективного, безопасного и рационального использования лекарственных средств
Росздравнадзора, 109074, Москва, Россия

Статья поступила 11.01.2016. Принята к печати 18.01.2016.

Резюме: Представлена системная оценка принципов управления сигналами по безопасности лекарственных препаратов для медицинского применения. Рассмотрены источники получения сигналов, подходы к обнаружению сигналов, процессы обработки и выявления, валидации, анализа и приоритизации, оценки сигналов. Дан обзор индивидуальных отчетов о безопасности. Показан статистический анализ в больших базах данных и процессы регулирования. Даны практические рекомендации по выявлению сигналов в национальных и международных базах данных.

Ключевые слова: управление, сигнал, безопасность, лекарственное средство, лекарственный препарат, фармаконадзор.

Библиографическое описание: Романов БК, Лепяхин ВК, Журавлева ЕО, Астахова АВ, Глаголев СВ, Поливанов ВА. Совершенствование принципов управления сигналами по безопасности лекарственных препаратов для медицинского применения. Безопасность и риск фармакотерапии. 2016; (1): 10–20.

Термин «сигнал» является одним из ключевых понятий современной системы фармаконадзора [1, 2].

Сигнал — это информация, поступающая от одного или нескольких источников, которая предполагает наличие новой потенциальной причинно-следственной связи (или нового аспекта известной взаимосвязи) между воздействием лекарственного препарата (ЛП) и нежелательным явлением (НЯ) или совокупностью взаимосвязанных НЯ, оцениваемая как достаточная для дальнейших действий по верификации сигнала. Как правило, для генерирования сигнала требуется более одного единичного сообщения в зависимости от серьезности НЯ и качества информации [3–5].

В том случае, если в процессе выполнения валидации сигнала и оценке подтверждающих данных установлено, что имеющаяся документация достаточна для предположения о наличии новой потенциальной причинно-

следственной связи или нового аспекта известной взаимосвязи между приемом подозреваемого ЛП и развитием неблагоприятного последствия либо для предположения о важной отсутствующей информации, тогда полученная информация является достаточным основанием для выработки научно обоснованного административного решения, например — внесения изменений в нормативную документацию, приостановления либо прекращения обращения ЛП для медицинского применения (МП) [3, 4].

Объектом настоящего исследования является методология фармаконадзора в части управления сигналами по безопасности ЛП.

Цель исследования — совершенствование принципов управления сигналами по безопасности лекарственных препаратов для медицинского применения (ЛП для МП).

В процессе работы проводили теоретические исследования менеджмента сигналов и разрабатывали возможные способы повыше-

ния его эффективности, используя практический опыт отечественных и международных систем мониторинга лекарственной безопасности.

В качестве обязательной части системы сигнального менеджмента использовали Правила надлежащей практики фармаконадзора (GVP) для государств-членов Евразийского экономического союза (в редакции от 06.11.2014 г.), дополнив некоторые из их 17 принципов рекомендациями по повышению эффективности их практического применения.

Далее представлены (**полужирным шрифтом**) обязательные элементы менеджмента сигналов по безопасности («сигнальный менеджмент»), дополненные (*курсивом по тексту*) рекомендациями по повышению эффективности их практического применения.

1. Источники получения сигналов включают все данные, получаемые при применении ЛП, включая доклинические, клинические данные, данные методов фармаконадзора и системы контроля качества. Данные могут включать сведения, получаемые системой спонтанного репортирования, системами активного мониторинга, в результате проведения неинтервенционных исследований, клинических исследований и из других источников информации.

Сигналы из спонтанных сообщений можно обнаружить в индивидуальных сообщениях о нежелательных реакциях (НР), включенных в базы данных о НР, статьях из научной литературы, периодических отчетах по безопасности или другой информации, представленной держателями регистрационных удостоверений в рамках нормативно-правовых процедур (например, изменения и дополнения, продление, обязательства по пострегистрационным исследованиям) или постоянно выполняемого мониторинга соотношения польза-риск ЛП.

Сигналы могут быть выявлены при проведении различных видов исследований, включая доклинические, интервенционные и неинтервенционные исследования, систематические обзоры, мета-анализы.

Различные виды активного мониторинга могут помогать в выявлении сигналов, а также стимулировать процесс репортирования специалистами определенных типов НР.

Другие источники информации включают интернет, цифровые средства (такие как общедоступные веб-сайты, социальные сети, блоги) или другие системы, через которые пациенты и потребители могут сообщить о случаях развития НР на ЛП для МП [3, 4].

Для повышения эффективности сигнального менеджмента авторы рекомендуют:

1. Создать единую базу данных о НР, по отчетам о безопасности для разрабатываемых и зарегистрированных ЛП, и по административным решениям в их отношении на основе Государственного реестра ЛС, привязывая записи к разрешениям на проведение клинических исследований и к номерам регистрационных удостоверений соответственно.

2. Включить в состав единой базы данных о НР классификатор MedDRA, переведенный на русский язык.

3. Включить в состав единой базы данных о НР интерфейс для поиска информации по безопасности ЛП для ветеринарного применения (в Российской Федерации — базы Россельхознадзора «Гален» и «Ирена»), а также информации (по возможности) по безопасности ЛП для специального применения (в спорте, в космической и профессиональной медицине, в силовых структурах, и т.п.), а также ранее полученную информацию из баз данных по безопасности ЛС (в Российской Федерации — базы АИС-Фармаконадзор, МКИЛС, СНЯ-КИ БЛС и ГРЛС).

4. Формат записей о НР на ЛС должен обеспечивать автоматическую передачу данных (кроме персональных) в международную базу данных *VigiBase*.

2. Обнаружение сигналов. Необходимо придерживаться структурированной и признанной методологии, которая может варьироваться в зависимости от вида ЛП, по которому выполняется процедура.

С целью оценки доказательной основы, подтверждающей поступивший сигнал, необходимо применять структурированную и признанную методологию, которая должна принимать во внимание клиническую значимость, степень достоверности взаимосвязи, согласованность данных, взаимосвязь степени воздействия и реакции, причинно-следственную связь, биологическую правдоподобность, экспериментальные результаты, возможные сходные по характеру явления данные. При приоритизации сигналов учи-

тывают различные факторы: новизну выявленной взаимосвязи или ЛП, факторы, имеющие отношение к значимости взаимосвязи, серьезности соответствующей реакции и факторы, имеющие отношение к документированию сообщения [3, 4].

Авторы считают, что при создании алгоритма обнаружения сигнала в базах данных минимально достаточным условием является следующая методология. В базе данных спонтанных сообщений о случаях НР при применении ЛП либо в базах данных с информацией по безопасности клинических исследований необходимо наличие следующих информационных полей:

1. *Отметка о непредвиденности НР.* Рекомендуется избегать прямого обозначения «является ли данная НР непредвиденной?» и т.п., поскольку это может приводить к ошибочному указанию заявителем НР, уже описанных в инструкции по медицинскому применению или в документации клинического исследования, либо к тому, что данное поле не заполняется вовсе. Рекомендуется использование следующих формулировок обозначения этого поля в базе данных: «Имеется ли описание данной НР в инструкции по медицинскому применению или в документации клинического исследования ЛП?» и т.п.

2. *Отметка о степени достоверности причинно-следственной связи (СД П-СС) между применением ЛП для МП и НР (СД П-СС «ЛП-НР»).* Для оценки СД П-СС рекомендуется использование способов, описанных в Руководстве по экспертизе лекарственных средств (для случаев монотерапии, при одновременном применении нескольких ЛП, при проведении клинических исследований, при вакцинации) и метод Наранжо (во всех остальных случаях) [6].

Алгоритм обнаружения сигнала заключается в автоматическом выделении сообщений, имеющих одновременно отметку о непредвиденности НР и отметку о высокой СД П-СС «ЛП-НР» («связано», «вероятно связано», «возможно связано» для клинических исследований, или «поствакцинальное осложнение» для случаев вакцинации, либо «определенная», «вероятная», «возможная» для остальных случаев).

3. Процесс обработки сигналов включает все стадии от выявления сигнала до выработки рекомендаций. Правила выполне-

ния обработки сигналов имеют отношение ко всем заинтересованным сторонам, участвующим в контроле безопасности зарегистрированных ЛП. Процесс обработки сигналов включает следующие стадии: выявление, валидацию, анализ и приоритизацию, оценку сигнала, рекомендации по действиям, обмен информацией.

Несмотря на то, что эти стадии, как правило, придерживаются логической последовательности, широкий ряд доступных источников информации, используемых для обнаружения сигналов, может потребовать гибкости в обработке сигналов, например:

а) когда обнаружение сигналов в основном базируется на обзоре индивидуальных сообщений о НР, процедура может включать верификацию и предварительную приоритизацию обнаруженного сигнала;

б) если сигнал выявлен по объединенным результатам исследования, как правило, невозможно оценить каждое индивидуальное сообщение, и в результате валидации может потребоваться сбор дополнительных данных;

в) рекомендации по действиям (с последующим принятием решения согласно действующему законодательству) и обмен информацией являются компонентами, которые необходимо учитывать на каждой стадии процесса [3, 4].

Авторы считают, что процесс обработки сигналов должен осуществляться всеми заинтересованными сторонами (разработчиком, держателем регистрационного удостоверения, регуляторами), участвующими в контроле безопасности и авторизованными в базе данных по НР. Например, УМС (Уппсала, Швеция) сотрудничает по вопросам обнаружения и обработки сигналов с фармацевтическими компаниями (Bayer-Schering Pharma и др.), международными проектами (PROTECT, OMOP и др.), учебными, научными и лечебными учреждениями (университеты Лондона, Стокгольма, Утрехта и др.).

4. Выявление сигнала. Ко всем методам выявления сигнала применяются следующие требования:

а) используемый метод должен соответствовать объему данных; например, использование сложных статистических методов может не подходить для небольшого объема данных;

б) необходимо учитывать данные из всех соответствующих источников;

в) в наличии должны быть системы, гарантирующие качество выполняемой деятельности по обнаружению данных;

г) результаты обзора кумулятивных данных должны своевременно и надлежащим образом оцениваться квалифицированным лицом;

д) при обнаружении угрозы общественному здоровью должны предприниматься незамедлительные и эффективные действия;

е) процесс выявления сигналов должен быть надлежащим образом документирован, включая обоснование метода и периодичности выполнения действий по обнаружению сигналов.

Обнаружение сигналов по безопасности можно осуществлять на основании обзора баз данных индивидуальных сообщений о НР, статистического анализа больших баз данных или на основании комбинированного подхода, основанного на сочетании этих двух методов [3, 4].

Авторы считают, что процесс выявления сигналов должен осуществляться всеми заинтересованными сторонами (разработчиком, держателем регистрационного удостоверения, регуляторами), участвующими в контроле безопасности и авторизованными в базе данных по НР.

5. Обзор индивидуальных отчетов о безопасности — индивидуальные сообщения о НР могут быть получены из системы спонтанных сообщений, активных форм мониторинга, клинических исследований или из медицинской литературы. Даже одного сообщения о серьезной или тяжелой НР (например, одно сообщение об анафилактическом шоке) может быть достаточно для того, чтобы обратить на это сообщение внимание и предпринять дальнейшие действия. Информация, подлежащая оценке, должна включать количество сообщений (после исключения повторяющихся сообщений и сообщений, оформленных ненадлежащим образом), демографические данные пациента (например, возраст и пол), подозреваемый ЛП (например, введенная доза) и НР (например, признаки и симптомы), временную взаимосвязь, клинический исход в связи с продолжением или прекращением приема лекарственного препарата, наличие потенциальных альтернативных причин развития НЯ, оценку от-

правителем сообщения ПСС и достоверность биологической и фармакологической связи [3, 4].

Авторы считают, что к обзору каждого сообщения необходимо привлекать как минимум двух специалистов.

6. Статистические анализы в больших базах данных — существуют различные статистические методы автоматического выявления сигналов исходя из непропорциональности количества отчетов, т.е. более высокий уровень репортирования о предполагаемой подозреваемой НР на соответствующее ЛС по сравнению с другими ЛС в базе данных. Использование статистических методов подходит не для всех ситуаций. При использовании статистических методов и выборе критериев идентификации сигналов следует учитывать объем данных, полноту доступной информации и серьезность НР.

Периодичность выполнения статистического анализа базы данных и генерирования статистического отчета зависит от характеристики ЛС, показаний к применению и потенциальных или идентифицированных рисков [3, 4].

Авторы считают, что используемые статистические методы должны основываться и реализовываться на открытых решениях с прозрачным алгоритмом. Примером такого подхода является реализация выделения (цветом и возможностью фильтрации) сообщений, являющихся описанием серьезных НР, НР с летальным исходом, НР на ЛС одной серии, первичные сообщения, сообщения о случаях непредвиденных НР.

7. Комбинация статистических методов и обзора индивидуальных отчетов о безопасности — статистические отчеты могут быть предназначены для выявления подозреваемых НР, соответствующих предварительно определенным критериям частоты, степени тяжести, клинической значимости, новизны или статистической взаимосвязи. Такие фильтрующие методы могут упростить отбор наиболее важных индивидуальных сообщений о НР, рассматриваемых на первой стадии процедуры. Предельное значение показателя, используемое в этом фильтрующем процессе (например, не менее трех сообщений), может варьироваться в зависимости от клинической значимости подозреваемой НР и сигнала, влияния на общест-

венное здоровье и степени распространенности использования ЛП.

При использовании автоматического скрининга в процессе обнаружения сигналов соответствующие индивидуальные сообщения о НР следует в дальнейшем изучать по отдельности. Независимо от используемого статистического метода, процедура обнаружения сигналов всегда должна включать клиническую оценку. Статистический метод является дополнительным методом процесса выявления и валидации сигнала [3, 4].

Авторы считают, что минимально достаточным уровнем наполнения статистического отчета является ранжирование по количеству сообщений на одно ЛС.

8. Валидация сигнала — при выявлении сигнала далее выполняется оценка данных с целью верификации и подтверждения того факта, что доступная информация содержит достаточные доказательства выявления новой потенциальной причинно-следственной связи или новом аспекте ранее установленной взаимосвязи. Результаты валидации определяют необходимость дальнейшей оценки сигнала.

При выполнении процедуры валидации сигнала, независимо от источника его получения, необходимо учитывать следующее:

а) Клиническая значимость, например:

- уровень доказательности в отношении причины явления (количество сообщений с учетом воздействия, временной взаимосвязи, правдоподобности/вероятности механизма развития НР, результатов отмены и повторного назначения ЛП, альтернативного объяснения;

- серьезность НР и ее исход;

- новизна реакции (новые и серьезные НР);

- клинический контекст (подозрение на клинический синдром, включая другие реакции);

- возможные лекарственные взаимодействия и реакции у особых групп пациентов.

б) Предшествующая информация:

- информация уже включена в краткую характеристику ЛП или листок-вкладыш;

- сигнал уже оценен регуляторным органом в Периодическом отчете по безопасности ЛП (ПОБ) или плане управления рисками (ПУР), либо обсужден на уровне научного экспертного комитета, либо являлся основанием для регуляторной процедуры.

Как правило, валидации подлежат сигналы, не относящиеся к вышеуказанным. Одна-

ко по уже известным сигналам может потребоваться проведение валидации в случае подозреваемого выявления отличий по частоте развития, длительности персистирования, степени тяжести или исхода (например, выявленный во взаимосвязи летальный исход) по сравнению с данными, включенными в инструкцию по медицинскому применению или ранее рассматриваемыми регуляторным органом.

в) наличие других соответствующих источников информации с большим объемом данных по определенной НР:

- литературные данные о подобных сообщениях;

- экспериментальные результаты или биологические механизмы;

- обзор более крупных баз данных (объединенные базы данных регуляторных органов).

Сигнал приобретает статус валидированного, если процесс верификации всей имеющей отношение документации свидетельствует о предположительно новой ПСС или новом аспекте известной взаимосвязи, и, следовательно, является обоснованием дальнейшей оценки.

Сигнал, для которого в процессе валидации не была подтверждена предположительно новая причинно-следственной связь или новый аспект известной взаимосвязи, может потребовать выполнения дальнейшего анализа, например, в случаях недостаточности количества документации по соответствующему случаю НР.

В подобных случаях новые сообщения о НР или результаты последующего наблюдения по ранее полученным случаям из периода пострегистрационного наблюдения должны пересматриваться через соответствующие периоды времени с целью обеспечения учета и рассмотрения всех соответствующих сообщений.

Держатели регистрационных удостоверений и регуляторные органы должны иметь системы отслеживания с целью учета результатов валидации сигналов, включая изучение и отслеживание причин, по которым сигналы не были приняты как свидетельствующие о предположительно новой причинно-следственной связи или новом аспекте известной взаимосвязи, а также информации, которая помогла бы в поиске подобных случаев и оценке сигналов [3, 4].

Авторы считают, что обязательным условием валидации сигнала является наличие минимального уровня компетенций у специалиста — высшее медицинское образование (для ОТС-препаратов и оценки доклинических исследований допустимо фармацевтическое, ветеринарное либо биологическое образование).

9. Анализ и приоритизация сигналов — ключевым элементом процесса управления сигналами является незамедлительное определение их влияния на общественное здоровье или соотношение польза-риск ЛП у пациентов, подвергающихся воздействию. Процесс приоритизации должен включать в себя:

а) доказательность и согласованность информации, например, биологическая достоверность, большое количество достоверных случаев, сообщенных в течение непродолжительного периода времени, высокие значения показателя о диспропорциональности, быстрое увеличение этого показателя с течением времени, идентификация сигнала в разных условиях применения (например, в амбулаторной и клинической практике), источники или страны, из которых получены данные;

б) влияние на пациентов, в зависимости от степени тяжести, обратимости, потенциала предотвращения и клинического исхода НР, результаты прекращения лечения применительно к течению заболевания и другие терапевтические показатели;

в) влияние на общественное здоровье, в зависимости от степени использования ЛП в общей группе пациентов и в популяционных группах риска (например, ЛП, используемые беременными женщинами, детьми или пожилыми людьми) и способа использования ЛП (например, неправильное использование или использование не по заявленным показаниям). Влияние на общественное здоровье может включать оценку количества пациентов, у которых может развиваться серьезная НР. Это количество должно быть изучено по отношению к общей выборке пациентов в общей группе, группе пациентов с целевым заболеванием и группе пациентов, подвергшихся воздействию;

г) повышенная частота или степень тяжесть известного нежелательного действия;

д) новизна подозреваемой НР, например, когда неизвестная подозреваемая НР разви-

вается вскоре после поступления нового ЛП в медицинскую практику;

е) сигналу также должно быть уделено внимание, если заявление на получение регистрационного удостоверения нового ЛС все еще находится на рассмотрении национальным регуляторным органом и сигнал о безопасности получен из третьей страны, в которой этот ЛП уже зарегистрирован, или в иной базе данных по НР обнаружена тяжелая НР из третьей страны.

В некоторых случаях приоритетное значение оценки может быть отдано сигналам, полученным в отношении ЛП или явлений с потенциальным высоким вниманием со стороны СМИ и заинтересованных сторон фармнадзора, с целью незамедлительного донесения до общественности и медицинских работников результатов такой оценки.

Результат процедуры приоритизации сигнала должен включать рекомендацию по временным рамкам оценки сигнала. Результат процедуры приоритизации сигнала должен быть занесен в систему отслеживания с обоснованием присвоенного уровня приоритизации сигнала [3, 4].

Авторы считают, что рекомендуемым условием приоритизации сигнала является участие в этом процессе специалиста с опытом работы в фармацевтической компании.

10. Оценка сигналов. Целью оценки сигналов является изучение доказательств причинно-следственной связи НР и подозреваемого ЛС с целью количественной оценки взаимосвязи (предпочтительно в абсолютных величинах) и определения необходимости сбора дополнительных данных или принятия регуляторных мер.

Оценка состоит из тщательного фармакологического, медицинского и эпидемиологического изучения всей имеющейся информации по соответствующему сигналу.

Обзор должен включать доступные фармакологические, доклинические и клинические данные и должен быть максимально полным применительно к источникам получения информации, включая данные досье ЛП при подаче заявления на регистрацию и последующие изменения, литературные статьи, спонтанные сообщения и неопубликованную информацию от держателей регистрационных удостоверений и национальных регуляторных органов.

Также необходимо учитывать рекомендации внешних экспертов. Если информация получена из нескольких источников, необходимо учитывать уровень их доказательности и ограничения с целью оценки их вклада в оценку вопроса по безопасности.

Совокупная информация из разных источников также требует выбора международной признанной терминологии медицинских явлений. В случае отсутствия такого терминологического определения, необходимо операционное определение.

В некоторых случаях сигналы необходимо оценивать согласно терапевтическому уровню или классу системы органов, или на уровне стандартизированного запроса в словаре медицинской терминологии MedDRA. Поиск информации может потребовать включения других лекарственных препаратов одного класса и других НР, например, относительно других терминов, имеющих отношение к сложному заболеванию (например, неврит зрительного нерва как возможный первый признак множественного склероза), ранней стадии реакции (например, удлинение интервала QT) или клиническим осложнениям соответствующей нежелательной реакции (например, обезвоживание или острая почечная недостаточность).

Сбор информации из разных источников может занять время. В целях оптимизации процесса может быть использован, например, пошаговый метод оценки сигнала. Что касается нового сигнала о тяжелой неблагоприятной реакции, можно принять временные меры, если в результате первой стадии оценки на основании доступной информации сделан вывод о потенциальном риске, который необходимо предотвратить [3, 4].

Авторы считают, что процесс оценки сигналов должен осуществляться всеми заинтересованными сторонами (разработчиком, держателем регистрационного удостоверения, регуляторами), участвующими в контроле безопасности и авторизованными в базе данных по НР.

11. Рекомендации по действиям регуляторных органов — рекомендации по результатам оценки могут варьироваться согласно применимому законодательству и выводу по результатам оценки сигнала.

Несмотря на то, что, как правило, рекомендации делаются после оценки сигнала, на основании совокупной информации, необхо-

димость действий оценивают в ходе всего процесса управления сигналом, определяя обоснованность и целесообразность более ранних действий по минимизации риска.

Действия по результатам оценки сигнала могут включать дополнительное изучение или меры минимизации рисков, если механизмы развития подозреваемой неблагоприятной реакции указывают на возможность предупреждения или снижение степени тяжести НР. Если вывод основан на ограниченной информации, может потребоваться проведение пострегистрационного исследования безопасности с целью изучения потенциальной проблемы по безопасности.

Если регуляторный орган запрашивает у держателя регистрационного удостоверения проведение дополнительных действий, в таком запросе необходимо указать срок, к которому данные действия должны быть выполнены, включая отчеты о достигнутых целях и промежуточных результатах, пропорционально степени тяжести и влиянию проблемы по безопасности на общественное здоровье.

Держатель регистрационного удостоверения и регуляторные органы должны учитывать возможность проведения исследования в установленные временные сроки, с учетом параметров исследуемого вопроса безопасности, например, частоты развития и потребности в проспективном дизайне исследования.

Следует учитывать временные меры по обеспечению безопасного и эффективного применения лекарственного препарата или устранению риска, включая возможность временного приостановления действия регистрационного удостоверения ЛП.

В случае отсутствия риска для пациентов регуляторный орган может принять решение об отсутствии необходимости дальнейшей оценки или дальнейших действий [3, 4].

Авторы считают необходимой ступенчатую систему оценки и принятия административных решений.

12. Обмен информацией. Следует обеспечить возможность выполнения обмена информацией между регуляторными органами, держателями регистрационного удостоверения и другими сторонами с целью распространения информации о сигналах, сбора дополнительных данных, дальнейшей оценки вопроса безопасности и принятия решения о защите здоровья пациентов. Временные тре-

бования по обмену информацией могут варьироваться в зависимости от проблемы по безопасности, но информация о сигналах должна быть распространена сразу же после выполнения процедуры их валидации и признания сигнал валидированным.

Держатели регистрационных удостоверений передают всю информацию о сигналах в регуляторные органы (как часть обязательств по фармаконадзору и мониторингу соотношения польза-риск ЛП). Валидированные сигналы, которые могут оказывать влияние на общественное здоровье и соотношение польза-риск ЛП, должны быть незамедлительно переданы в регуляторные органы, а также в соответствующих случаях представлены предложения по возможным действиям.

Регуляторные органы передают результаты оценки сигналов держателям регистрационного удостоверения [3, 4].

Авторы считают, что вся информация по безопасности ЛП (за исключением персональных данных) должна быть в открытом доступе.

13. Требования к качеству.

1. Прослеживаемость. Валидация, приоритизация, оценка, временные сроки, решения, действия, планы, репортирование, а также прочие ключевые процедуры должны надлежащим образом документироваться и периодически контролироваться. Системы отслеживания также должны быть документированы и включать сигналы, в результате проверки которых был сделан вывод об отсутствии новой потенциальной причинно-следственной связи или нового аспекта известной взаимосвязи, так как они могут привлечь особое внимание в случае последующего анализа. Все записи должны подлежать архивированию и хранению в соответствии с действующими процедурами.

2. Системы качества и документация. Важной особенностью системы обработки сигналов является четкое документирование с целью обеспечения надлежащего и эффективного функционирования системы, стандартизации обязанностей и требуемых действий, выполнения этих действий лицами с соответствующей квалификацией и их понимания всеми вовлеченными сторонами, осуществления надлежащего контроля и, при необходимости, усовершенствования системы. Исходя из данных требований, должна быть разработана система обеспечения и кон-

троля качества согласно стандартам системы качества, которая должна применяться ко всем процессам управления сигналами. Должны быть разработаны, документально оформлены и внедрены подробные процедуры системы качества. Необходимо распределить роли и обязанности внутри компании относительно действий и ведения документации, контроля и изучения вопросов качества, а также принятия корректирующих и предупредительных мер. Сюда также должны относиться обязанности по аудиту обеспечения качества в системе управления сигналами, включая аудит субподрядчиков контрактных сторон, выполняющих какие-либо работы по данному направлению. Должна быть гарантирована конфиденциальность данных и документации, безопасность и достоверность данных (включая целостность при передаче). Система контроля должна обеспечивать получение всеми вовлеченными сторонами данных по результатам аудитов с указанием действий по обработке сигналов, соответствующих запросов и их результатов. Полученная информация, поиск, результаты поиска, оценки и решения (положительные и отрицательные) по потенциальным сигналам, а также результаты проверки сигнала, подлежат архивированию. Данные должны включать результаты валидации сигнала. Может потребоваться изучение документации держателя регистрационного удостоверения о соблюдении данных положений до и после процедуры регистрации в целях выполнения оценки соответствующей деятельности или инспектирования.

3. Обучение. Персонал должен быть специально обучен выполнению действий по обработке сигналов согласно распределенным функциям и обязанностям. Процесс может включать не только персонал отдела по фармаконадзору, но также персонал, которому может быть известно о потенциальных сигналах или который участвует в процессе обработки сигналов, например, персоналу нормативно-правового отдела, доклинических, медицинских, фармакоэпидемиологических и маркетинговых исследований. Обучение должно включать терминологию и доступные базы данных с источниками сигналов. Процедуры системы обучения и размещение данных по обучению должны быть надлежащим образом документированы, резюме специали-

стов и описание выполняемых функций подлежат архивированию [3, 4].

14. Роли и обязанности национальных регуляторных органов. Национальный регуляторный орган:

а) контролирует данные на своей территории, включая данные, полученные из источников, указанных в подразделе «Источники получения сигналов»;

б) выполняет валидацию и иные этапы процедуры обработки сигналов, полученных из доступных источников;

в) передает сигналы, прошедшие через процедуры валидации и оценки, в соответствующие экспертные национальные комитеты с целью определения целесообразности последующих действий по дальнейшему изучению или минимизации риска;

г) выполняет информирование других регуляторных органов государств-членов ЕАЭС о выявленных сигналах, прошедших валидацию, и разработанных мерах.

15. Роли и обязанности держателя регистрационного удостоверения. Держатель регистрационного удостоверения:

а) контролирует все имеющиеся данные и информацию по сигналам;

б) контролирует все появляющиеся данные в базах данных и выполняет международное обнаружение сигналов; обнаружение сигналов должно включать их валидацию с учетом компонентов представляемой информации, изложенной в разделе «Валидация сигнала»;

в) выполняет валидацию всех обнаруженных сигналов и сообщает о них в соответствующие регуляторные органы;

г) уведомляет регуляторные органы в случае выявления экстренной проблемы по безопасности в результате осуществления деятельности по обнаружению сигналов;

д) сотрудничает с регуляторным органом в выполнении процедур оценки сигналов путем представления по запросу дополнительной информации;

е) обеспечивает наличие аудиторского следа по всем процедурам выявления сигнала [3, 4].

16. Процессы последующего регулирования. В случае принятия регуляторным органом решения о необходимости дополнительных действий, сигнал оценивают и осуществляют последующие действия в отношении регистрационного удостоверения в

пределах временных сроков, соразмерных степени и серьезности проблемы по безопасности. По результатам процедур могут быть приняты следующие решения:

а) дополнительная оценка или действия не требуются;

б) держатель регистрационного удостоверения должен провести дополнительную оценку данных и представить результаты такой оценки согласно установленным временным срокам;

в) держатель регистрационного удостоверения должен предоставить ПОБ с учетом выявленного нового аспекта профиля безопасности;

г) держатель регистрационного удостоверения должен профинансировать пострегистрационное исследование в соответствии с согласованным протоколом и предоставить заключительные результаты такого исследования;

д) держатель регистрационного удостоверения должен представить план управления рисками или его обновленный вариант;

е) держатель регистрационного удостоверения должен принять меры, требуемые для обеспечения безопасного и эффективного применения лекарственного препарата;

ж) регистрационный статус подлежит изменению, действие регистрационного удостоверения должно быть приостановлено, отозвано или не продлено;

з) должны быть введены срочные ограничения по безопасности;

и) необходимо выполнение внепланового инспектирования системы фармаконадзора с целью подтверждения того, что держатель регистрационного удостоверения соблюдает законодательные требования к системе фармаконадзора;

к) необходимо включение подозреваемого лекарственного препарата в перечень продукции, которая подлежит дополнительному мониторингу [3, 4].

17. Открытость — необходимо осуществлять контроль своевременности доведения до общественности важной информации о проблемах по безопасности, выявленных системой фармаконадзора, путем публикации на веб-портале и при помощи других доступных средств доведения информации [3, 4].

Авторы считают, что вся информация по безопасности ЛП (за исключением персо-

нальных данных) должна быть в открытом доступе.

Таким образом, проведенный анализ системы менеджмента сигналов позволил дополнить его практическими авторскими рекомендациями по совершенствованию ее функционирования.

Внедрение представленных рекомендаций позволит оптимизировать управление сигналами по безопасности ЛП на разных уровнях системы фармаконадзора, а также позволит обеспечить минимизацию ошибок и потенциальных рисков для здоровья населения, обусловленных субъективными факторами, приводящими к неправильной оценке сигналов.

Результаты исследования могут быть реализованы в корпоративных и регуляторных системах фармаконадзора и при разработке компьютерной программы с базой данных по безопасности ЛП в Российской Федерации и в государствах-членах Евразийского экономического союза.

ОБ АВТОРАХ

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

Романов Борис Константинович. Заместитель генерального директора по науке ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России, д-р мед. наук

Лепяхин Владимир Константинович. Главный научный сотрудник Центра экспертизы безопасности лекарственных средств, д-р мед. наук, проф., член-корр. РАН

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

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

Астахова Алла Васильевна. Профессор кафедры общей и клинической фармакологии, канд. мед. наук, проф.

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения, Российская Федерация, 109074, Москва, Славянская площадь, д. 4, стр. 1

Глаголев Сергей Владимирович. Начальник отдела мониторинга эффективности и безопасности медицинской продукции, канд. мед. наук

Центр по мониторингу эффективного, безопасного и рационального использования лекарственных средств Росздравнадзора. Российская Федерация, 109074, Москва, Славянская площадь, д. 4, стр. 1

Поливанов Виталий Анатольевич. Директор Центра

АДРЕС ДЛЯ ПЕРЕПИСКИ

Романов Борис Константинович,
Romanov@expmed.ru

ЛИТЕРАТУРА

1. Лепяхин ВК, Романов БК, Торопова ИА. Анализ сообщений о нежелательных реакциях на лекарственные средства. Ведомости Научного центра экспертизы средств медицинского применения. 2012. № 1. С. 22–25.
2. Меркулов ВА, Бунятян НД, Сакаева ИВ, Лепяхин ВК, Романов БК, Ефремова ТА. Новые законодательные инициативы по повышению безопасности лекарственных средств в европейском союзе. Ведомости Научного центра экспертизы средств медицинского применения. 2013. № 3. С. 45–48.
3. Guideline on Good pharmacovigilance practices [Электронный ресурс]: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/document_listing/document_listing_000345.jsp&mid=WC0b01ac058058f32c#section1 (дата обращения: 25.12.2015).
4. Правила надлежащей практики фармаконадзора [Электронный ресурс]: <http://www.eurasiancommission.org/ru/act/txnreg/deptexreg/konsultComitet/Documents82.pdf> (дата обращения: 25.12.2015).
5. Информационный справочник понятий (терминов) [Электронный ресурс]: <http://www.eurasiancommission.org/ru/act/txnreg/deptexreg/konsultComitet/Pages.b2.aspx> (дата обращения: 25.12.2015).
6. Руководство по экспертизе лекарственных средств. Т. III. — М.: ПОЛИГРАФ-ПЛЮС, 2014 — 344 с.

PERFECTION OF MANAGEMENT PRINCIPLES BY THE SAFETY SIGNALS OF MEDICINAL PRODUCTS

**B. K. Romanov¹, V. K. Lepakhin¹, E. O. Zhuravleva¹, A. V. Astakhova²,
S. V. Glagolev³, V. A. Polivanov⁴**

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

² Peoples' Friendship University of Russia, 117198, Russia, Moscow

³ Roszdravnadzor of the Russian Federation, 109074, Russia, Moscow

⁴ Center for Monitoring of Effective, Safety and Rational Use of Medicinal Products,
Roszdravnadzor of the Russian Federation, 109074, Russia, Moscow

Abstract: Systematic evaluation of management principles by signals on medicinal drugs safety is submitted. The sources of signals, the approaches to the detection signal processing and detection, validation, analysis and prioritization, signal assessment are considered. A review of the individual security reports is demonstrated. A statistical analysis of large databases and processes of their regulation was shown. Practical recommendations for the identification of signals in national and international databases are given.

Key words: signal management, management, signal, safety, drug, medicinal products

For citation: Romanov BK, Lepakhin VK, Zhuravleva EO, Astakhova AV, Glagolev SV, Polivanov VA. Improvement management principles from the safe of medicinal products for medical use. *Safety and Risk of Pharmacotherapy* 2016;(1): 10–20.

REFERENCES

1. Lepakhin VK, Romanov BK, Toropova IA. Analysis of reports of adverse reactions to drugs. Scientific centre of expert evaluation of medicinal product bulletin. 2012; (1): 22–25 (in Russian).
2. Merkulov VA, Bunyatyan ND, Sakaeva IV, Lepakhin VK, Romanov BK, Efremova TA. New legislation initiatives to improve drug safety in European Union. Scientific centre of expert evaluation of medicinal product bulletin. 2013; (3): 45–48 (in Russian).
3. Guideline on Good pharmacovigilance practices [Electronic resource]. — Available from: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/document_listing/document_listing_000345.jsp&mid=WC0b01ac058058f32c#section1 (cited 2015 Dec 25).
4. Good Pharmacovigilance practice (GVP) [Electronic resource]. — Available from: <http://www.eurasian-commission.org/ru/act/txnreg/deptexreg/konsult-Comitet/Documents82.pdf> (cited 2015 Dec 25) (in Russian).
5. Good Pharmacovigilance practice (GVP) [Electronic resource]: — Available from: <http://www.eurasian-commission.org/ru/act/txnreg/deptexreg/konsult-Comitet/Pages.b2.aspx> (cited 2015 Dec 25) (in Russian).
6. The guidelines for the examination of medicinal products. V. III. — M.: POLYGRAPH-PLUS, 2014. 344 p. (in Russian).

AUTHORS

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

Romanov BK. Deputy Director General of Scientific Center of Expert Evaluation of Medical Application Products. MD, DSc (Med)

Lepakhin VK. Chief Researcher of Center of Expertise of Drug Safety. MD, PhS, DSc, prof., corresponding member of RAS

Zhuravleva EO. Researcher of Center of Expertise of Drug Safety Peoples' Friendship University of Russia, 6 Miklukho-Maklaya st., Moscow, 117198, Russian Federation

Astakhova AV. Prof. of Department of General and clinical pharmacology. PhD

Roszdravnadzor of the Russian Federation, Slavjanskaja sq. 4/1, Moscow, 109074, Russian Federation

Glagolev SV. Director of Center for Monitoring of Effective and Safety of Medicinal Products. PhD

Center for Monitoring of Effective, Safety and Rational Use of Medicinal Products, Roszdravnadzor of the Russian Federation, Slavjanskaja sq. 4/1, Moscow, 109074, Russian Federation

Polivanov VA. Director of Center

СИСТЕМА УПРАВЛЕНИЯ РИСКАМИ — ВАЖНАЯ ЧАСТЬ ПРАВИЛ НАДЛЕЖАЩЕЙ ПРАКТИКИ ФАРМАКОНАДЗОРА (GVP)

А. С. Казаков, К. Э. Затолочина, Б. К. Романов, Т. М. Букатина, Н. Ю. Вельц

Федеральное государственное бюджетное учреждение
«Научный центр экспертизы средств медицинского применения»
Министерства здравоохранения Российской Федерации, 127051, Москва, Россия

Статья поступила 10.12.2015. Принята к печати 17.12.2015.

Резюме: Система управления рисками включает в себя процесс определения вероятности наступления нежелательного эффекта фармакотерапии, выявление степени и величины риска, анализ и выбор стратегии управления риском, выбор необходимых для данной стратегии приемов управления риском и способов его снижения. Таким образом, система управления рисками является одним из современных и эффективных инструментов фармаконадзора, направленных на повышение эффективности и безопасности фармакотерапии.

Ключевые слова: Система управления риском, нежелательная реакция, план управления рисками, фармаконадзор.

Библиографическое описание: Казаков АС, Затолочина КЭ, Романов БК, Букатина ТМ, Вельц НЮ. Система управления рисками — важная часть Правил надлежащей практики фармаконадзора (GVP). Безопасность и риск фармакотерапии 2016; (1): 21–27.

С 1 января 2016 года вступает в силу Соглашение о единых принципах и правилах обращения ЛС в рамках ЕАЭС. В рамках этого соглашения важное значение приобретает соответствие деятельности производителя требованиям надлежащей практики фармаконадзора.

Данные правила надлежащей практики фармаконадзора базируются на серии международных стандартов, описывающих требования к системе менеджмента качества организаций и предприятий. Это подразумевает стандартизацию всех ключевых моментов работы, одним из которых является система управления рисками.

Риск — это сочетание вероятности и последствий наступления предполагаемых неблагоприятных событий, способных принести кому-либо ущерб.

В случае лекарственных средств понятие «риск» отождествляется с понятием «нежелательная реакция».

Управление рисками (risk management) — процесс принятия и выполнения управленческих решений, направленных на снижение вероятности возникновения неблагоприятного результата и минимизацию возможного ущерба [1].

Управлять необходимо так называемыми важными рисками, то есть теми, которые ока-

зывают значимое влияние на соотношение польза/риск, увеличивая долю риска в этом соотношении.

Понятие важного риска зависит от нескольких факторов, которые включают в себя воздействие на отдельного пациента, серьезность риска и влияние на здоровье населения в целом.

Информация о таких рисках должна быть включена в соответствующие разделы «Противопоказания», «Побочное действие» и др. в инструкции по медицинскому применению.

Риски, которые обычно не настолько серьезны, чтобы в отношении их требовались конкретные предупреждения или меры предосторожности, но которые возникают в отношении значительной части исследуемой группы населения, влияют на качество жизни пациента, и это может привести к серьезным последствиям при отсутствии надлежащего лечения (например, сильная тошнота и рвота, связанная с химиотерапией или иной лекарственной терапией), также могут быть отнесены к важным рискам [1, 2].

Для некоторых лекарственных препаратов должны быть рассмотрены риски, связанные с утилизацией использованного лекарственного препарата (например, для трансдермальных пластырей).

Также могут быть случаи возникновения экологической опасности при утилизации лекарственного препарата из-за известного пагубного воздействия на окружающую среду, например, вещества, которые являются особенно опасными для водной флоры и фауны и которые не должны быть утилизированы на свалках [2].

Важные риски могут быть идентифицированными (для них существуют подтвержденные доказательства связи НР с применением определенного ЛС) и потенциальными, при которых связь НР с определенным ЛС не была неопровержимо доказана.

К важным рискам также относится и важная отсутствующая информация — значимые пробелы в имеющихся знаниях по определенным аспектам безопасности ЛС или групп пациентов, которым назначается ЛС [1].

Деятельностью по минимизации рисков является комплекс мероприятий, направленных на предотвращение или уменьшение вероятности возникновения НР, связанной с воздействием ЛС, либо на уменьшение степени тяжести НР в случае ее развития [2].

Новый подход к управлению рисками представлен в разделе GVP «Система управления рисками» (Risk management system), согласно которому основная цель управления рисками — это обеспечение применения лекарственного препарата при максимально возможном превышении пользы определенного лекарственного препарата (или совокупности лекарственных препаратов) над рисками для каждого пациента и для целевых популяций. Это может быть достигнуто либо путем увеличения пользы или путем снижения рисков.

Процесс управления рисками носит циклический характер и состоит из повторяющихся этапов по определению и анализу рисков и пользы, оценке соотношения польза-риск с определением возможности оптимизации, выбору и планированию методов минимизации рисков, внедрению мероприятий по минимизации рисков, сбору данных с мониторингом эффективности принятых мер [1].

Процесс управления рисками включает в себя следующие стадии [2]:

- описание профиля безопасности лекарственного препарата, включая известные и неизвестные аспекты;
- планирование деятельности по фармаконадзору по характеристике рисков и выяв-

лению новых рисков, а также повышения общего уровня знаний о профиле безопасности лекарственного препарата;

- планирование и осуществление деятельности по минимизации последствий рисков, а также оценки эффективности данной деятельности.

Одним из важных элементов системы управления рисками является план управления рисками.

План управления рисками (ПУР) — это подробное описание мероприятий по фармаконадзору, направленных на выявление, оценку и предотвращение или минимизацию рисков, связанных с лекарственными препаратами, включая оценку эффективности данных мероприятий [3, 4].

ПУР является динамично изменяющимся, самостоятельным документом, который должен обновляться на протяжении всего жизненного цикла препарата, и содержит информацию, которая должна удовлетворять следующим требованиям [2]:

- а) определять и характеризовать профиль безопасности ЛС;
- б) указывать, каким образом можно способствовать дальнейшей характеристике профиля безопасности ЛС;
- в) подтверждать документально меры по предотвращению или минимизации рисков, связанных с применением ЛС, включая оценку эффективности данных мероприятий;
- г) подтверждать документально выполнение пострегистрационных обязательств по обеспечению безопасности применения, введенных при регистрации ЛС.

Для выполнения указанных требований ПУР также должен [2]:

- а) включать в себя известную и неизвестную информацию о профиле безопасности ЛС;
- б) указать степень уверенности в том, что эффективность ЛС, продемонстрированная у целевых популяций при проведении клинических исследований, будет достигаться в повседневной медицинской практике и документально подтвердить возможную необходимость исследований эффективности в пострегистрационном периоде;
- в) планировать способ оценки эффективности мер по минимизации рисков.

Структура ПУР включает в себя семь информационных частей [1]:

- Часть I «Обзорная информация по лекарственному препарату»;

- Часть II «Спецификация по безопасности»;
- Часть III «План по фармаконадзору»;
- Часть IV «План пострегистрационных исследований эффективности»;
- Часть V «Меры минимизации рисков (включая оценку эффективности мер минимизации рисков)»;
- Часть VI «Резюме плана управления рисками»;
- Часть VII «Приложения».

Если ПУР составляется на несколько лекарственных препаратов, для каждого из лекарственных препаратов должна быть предусмотрена отдельная часть.

Первая часть ПУР «Обзорная информация по лекарственному препарату» должна представлять собой административную информацию о ПУР, а также обзорную информацию по лекарственному препарату, на которое составляется ПУР. В этот раздел включается информация [2]:

- об активном веществе (активное вещество, код АТХ, название держателя регистрационного удостоверения, дата и страна первой регистрации в мире, количество лекарственных препаратов, которые включены в ПУР);

- административная информация о ПУР (дата окончания сбора данных в рамках текущего ПУР; дата представления и номер версии; перечень всех частей и модулей ПУР с представлением информации о дате и версии ПУР, в рамках которого в последний раз обновлялась информация);

- информация для каждого лекарственного препарата, включенного в ПУР (торговое наименование в государствах-членах ЕАЭС; краткое описание лекарственного препарата, показания, режим дозирования, лекарственные формы и дозировка, общемировой регуляторный статус с разбивкой по странам (дата регистрации/отказа, дата размещения на рынке, текущий статус регистрации, пояснительные комментарии).

Целью второй части ПУР «Спецификация по безопасности» является представление краткого обзора профиля безопасности ЛС с указанием известной информации по безопасности, а также определения разделов профиля, по которым безопасность не является достаточно изученной.

Спецификация по безопасности должна представлять собой резюме важных иденти-

фицированных рисков лекарственного препарата, важных потенциальных рисков и важной отсутствующей информации.

Спецификация по безопасности в ПУР формирует основу плана фармаконадзора и плана минимизации рисков [2].

Спецификация безопасности в ПУР включает восемь разделов (модулей):

- Модуль I «Эпидемиология показаний по целевым популяциям»;
- Модуль II «Доклиническая часть»;
- Модуль III «Воздействие лекарственного препарата в ходе клинических исследований»;
- Модуль IV «Популяции, не изученные в ходе клинических исследований»;
- Модуль V «Пострегистрационный опыт применения»;
- Модуль VI «Дополнительные требования к спецификации по безопасности»;
- Модуль VII «Идентифицированные и потенциальные риски»;
- Модуль VIII «Обобщенная информация по проблемам по безопасности».

Спецификация по безопасности может включать дополнительные элементы в зависимости от свойств ЛС, программы его разработки и изучения, включая аспекты качества и их влияние на профиль безопасности и эффективности лекарственного препарата, риска связанного с формой выпуска и иных аспектов, влияющих на профиль безопасности.

Целью третьей части ПУР «План по фармаконадзору» является определение того, каким образом держатель регистрационного удостоверения планирует далее выявлять риски, указанные в требованиях безопасности [2].

Деятельность по фармаконадзору подразделяется на рутинные и дополнительные мероприятия по фармаконадзору.

Рутинные мероприятия по фармаконадзору представляют собой комплекс мероприятий, регулярно проводимых держателем регистрационного удостоверения с целью обеспечения выполнения требований законодательства по фармаконадзору государств-членов ЕАЭС.

Регуляторным органом государства-члена ЕАЭС может быть сделана рекомендация держателю регистрационного удостоверения в отношении изменения действующих процедур сбора, верификации, оценки и представления информации о нежелательных реакциях, полученных в рамках спонтанных сообще-

ний. В этом случае держатель регистрационного удостоверения приводит пояснение по изменениям в рутинной деятельности по фармаконадзору, внесенных согласно рекомендациям регуляторного органа [2].

Если от держателя регистрационного удостоверения требуется составить или же он планирует использовать специальные опросники для получения структурированной информации о выявленных НР, представляющих особый интерес, в приложении ПУР должны быть представлены копии данных опросников.

Использование специальных опросников в качестве последующего наблюдения за репортируемыми подозреваемыми НР причисляется к мерам рутинного фармаконадзора [2].

Дополнительные мероприятия по фармаконадзору, как правило, различаются в зависимости от проблем по безопасности, на которые они направлены.

Исследования в рамках плана фармаконадзора должны быть связаны с проблемами по безопасности, обозначенными в спецификации по безопасности, вне зависимости от того, нацелены ли исследования на выявление и характеристику рисков или на оценку эффективности мероприятий по минимизации рисков.

Дополнительные мероприятия включают в себя пострегистрационные исследования безопасности, исследования в области фармакоэпидемиологии, фармакокинетические исследования, клинические исследования или дополнительные доклинические исследования.

Протоколы исследований и резюме отчетов по результатам исследований, выполненных в рамках дополнительных мероприятий по фармаконадзору, должны быть включены в приложение к ПУР [2].

Четвертая часть ПУР «Планирование пострегистрационных исследований эффективности» относится исключительно к одобренным показаниям, но не к исследованиям, занимающимся изучением дополнительных показаний [1, 2].

В качестве объяснения для предложенных исследований эффективности и для обеспечения наличия обосновывающих данных по включению в ПУР в разделе представляется обобщающая информация по доказанной эффективности лекарственного препарата, а также указание на каких клинических иссле-

дованиях и конечных точках основана данная оценка.

В пятой части ПУР «Меры по минимизации рисков» в соответствии со спецификацией безопасности держатель регистрационного удостоверения должен оценить какие мероприятия по минимизации рисков необходимы в отношении каждой проблемы по безопасности.

План минимизации рисков должен включать подробную информацию о мероприятиях по минимизации рисков, которые будут предприняты с целью уменьшения рисков, связанных с каждой из установленных проблем по безопасности. Мероприятия по минимизации рисков могут состоять из рутинных мероприятий по минимизации рисков (инструкция по медицинскому применению; маркировка; листок-вкладыш для пациента; размеры упаковки; регуляторный статус ЛС) и дополнительных мероприятий по минимизации рисков (обучающие материалы) [1, 2].

Шестая часть ПУР «Резюме плана управления рисками» должна включать ключевые элементы ПУР с особым выделением мероприятий по минимизации рисков. Что касается спецификации по безопасности рассматриваемого ЛС, то она должна содержать важную информацию об идентифицированных и потенциальных рисках, а также об отсутствующей информации [2].

Данный раздел ПУР должен содержать следующую обобщенную информацию [1, 2]:

- а) обзор эпидемиологии заболеваний;
- б) обобщенные данные по оценке эффективности;
- в) обобщенная информация по проблемам по безопасности;
- г) обобщенная информация по мероприятиям по минимизации рисков в отношении каждой из проблем по безопасности;
- д) план пострегистрационного развития (в отношении безопасности и эффективности), включающий детальное описание и объяснение по всем мероприятиям, являющимся условиями получения регистрационного удостоверения.

В седьмой части ПУР должны содержаться приложения к плану управления рисками [1, 2].

Как правило, необходимо представлять все части ПУР. Тем не менее, в некоторых случаях, в соответствии с концепцией пропорциональности, некоторые части или модули могут отсутствовать, если только регуля-

Таблица 1. Требования к представлению информации по разделам ПУР при подаче заявления на получение удостоверения о государственной регистрации ЕС [1]

Тип подачи	Часть II													
	Часть I	Модуль I	Модуль II	Модуль III	Модуль IV	Модуль V	Модуль VI	Модуль VII	Модуль VIII	Часть III	Часть IV	Часть V	Часть VI	Часть VII
Новое активное вещество	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Биоаналог	+	—	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Воспроизведенное ЛС	+	—	—	—	—	—	—	—	+	*	*	+	*	+
Фиксированные комбинации	+	+	±	±	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Аналогичное активное вещество	+	+	*	*	*	+	+	+	+	+	+	+	+	+

± — Может отсутствовать в определенных случаях; * — модифицированные требования.

Таблица 2. Требования к представлению информации по разделам ПУР при подаче заявления на получение удостоверения о государственной регистрации ЕАЭК [2]

Тип подачи	Часть II													
	Часть I	Модуль I	Модуль II	Модуль III	Модуль IV	Модуль V	Модуль VI	Модуль VII	Модуль VIII	Часть III	Часть IV	Часть V	Часть VI	Часть VII
Новое активное вещество	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Биоаналог	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Воспроизведенное ЛС	+	—	—	—	—	—	+	+	+	*	*	+	*	+
Фиксированные комбинации	+	+	±	±	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Аналогичное активное вещество	+	+	*	*	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+

± — Может отсутствовать в определенных случаях; * — модифицированные требования.

торный орган не представляет иных требований [1].

При подаче заявлений на государственную регистрацию требования по представлению данных по разделам ПУР приведены в таблице 1 (требования ЕМА) и в таблице 2 (в соответствии с проектом Правил надлежащей практики фармаконадзора ЕАЭК).

Несмотря на то, что в процесс написания ПУР могут быть вовлечено множество экспертов, окончательную ответственность за его качество, точность и научную целостность несут уполномоченные лица по фармаконадзору в государствах-членах ЕАЭС.

Держатель регистрационного удостоверения несет ответственность за обновление ПУР, когда становится доступной новая информация.

Держатель регистрационных удостоверений также должен обеспечить контроль и документирование процедуры представления

ПУР в регуляторные органы ЕАЭС с указанием дат представления и всех значительных изменений, внесенных в каждую версию ПУР.

Данные записи, ПУР и любые документы, имеющие отношение к информации в рамках ПУР, могут подвергнуться проверке квалифицированными инспекторами по фармаконадзору [2].

Таким образом, система управления рисками является одним из современных и эффективных инструментов фармаконадзора, направленных на повышение эффективности и безопасности фармакотерапии.

ЛИТЕРАТУРА

- Guideline on good pharmacovigilance practices (GVP) — Module V (Rev 1) EMA/838713/2014[сайт]. URL: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2012/06/WC500129134.pdf.

2. Правила надлежащей практики фармаконадзора (Good Pharmacovigilance Practice — GVP) редакция от 06.11.2014[сайт]. URL: <http://www.eurasiancommission.org/ru/act/txnnreg/deptexreg/oo/Pages/farmakanadzor.aspx>.
3. О внесении изменений в Федеральный закон «Об обращении лекарственных средств» [Электронный ресурс]: Федер. Закон № 429-ФЗ от 22.12.2014 «О внесении изменений в федеральный закон «Об обращении лекарственных средств» Доступ из справ.-правовой системы «КонсультантПлюс» (дата обращения 17.12.2015).
4. Об обращении лекарственных средств [Электронный ресурс]: Федер. закон от 12.04.2010 № 61-ФЗ (ред. от 22.10.2014) «Об обращении лекарственных средств» // Рос. газ. № 78. 2010. 14 апр. Доступ из справ.-правовой системы «КонсультантПлюс» (дата обращения 17.12.2015)

ОБ АВТОРАХ

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

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

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

Романов Борис Константинович. Заместитель генерального директора по науке ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России, д-р мед. наук

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

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

АДРЕС ДЛЯ ПЕРЕПИСКИ

Казаков Александр Сергеевич,
KazakovAS@expmed.ru

THE RISK MANAGEMENT SYSTEM AS THE IMPORTANT PART OF GOOD PHARMACOVIGILANCE PRACTICES (GVP)

A. S. Kazakov, K. E. Zatolochina, B. K. Romanov, T. M. Bukatina, N. Yu. Velts

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

Abstract: The risk management system includes the process of determining the probability of occurrence of undesirable effects of pharmacotherapy, identifying the extent and magnitude of the risk analysis and the choice of risk management strategy, the selection of necessary for this risk management techniques and strategies of ways to reduce it. Thus, the risk management system is a modern and efficient pharmacovigilance tools aimed to improve the effectiveness and safety of pharmacotherapy.

Key words: risk management, adverse reaction, risk management plan, pharmacovigilance.

For citation: Kazakov AS, Zatolochina KE, Romanov BK, Bukatina TM, Velts NY. The risk management system is the important part of good pharmacovigilance practices (GVP). *Safety and Risk of Pharmacotherapy* 2016; (1): 21–27.

REFERENCES

1. Guideline on good pharmacovigilance practices (GVP) — Module V (Rev 1) EMA/838713/2014 [Electronic resource]. URL: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2012/06/WC500129134.pdf.
2. Guideline on good pharmacovigilance practices (Good Pharmacovigilance Practice — GVP) Cited 06.11.2014 [Electronic resource]. URL: <http://www.eurasiancommission.org/ru/act/txnnreg/deptexreg/oo/Pages/farmakanadzor.aspx> (in Russian).

3. On the changes of the Federal law «On the drug circulation» № 429-FZ at 22.12.2014. Available at juristic database «Consultant Plus» (cited 17.12.2015).
4. Federal law «On the drug circulation» № 61-FZ at 12.04.2010. Available at juristic database «Consultant Plus» (cited 17.12.2015).

AUTHORS

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

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

Zatolochina KE. Head of the Department of Science and Analysis of the Centre of expertise of drug safety. PhD.

Romanov BK. Deputy Director General of Scientific Center of Expert Evaluation of Medical Application Products. MD, DSc (Med)

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

Velts NYu. Research scientist of the Department of Science and Methodology of the Centre of expertise of drug safety. PhD.

ПРАВИЛА НАДЛЕЖАЩЕЙ ЛАБОРАТОРНОЙ ПРАКТИКИ

Н. Ю. Вельц, Р. Н. Аляутдин, А. С. Казаков, Т. М. Букатина, М. А. Дармостукова

Федеральное государственное бюджетное учреждение
«Научный центр экспертизы средств медицинского применения»
Министерства здравоохранения Российской Федерации, 127051, Москва, Россия

Статья поступила 27.11.2015. Принята к печати 04.12.2015.

Резюме: С целью гармонизации законодательства стран Евразийского экономического союза в сфере обращения лекарственных средств и законодательства Европейского Союза в этой области и с учетом требований Европейского Союза и Организации экономического сотрудничества и развития (ОЭСР) в 2015 году были разработаны Правила надлежащей лабораторной практики ЕАЭС и Российской Федерации. В статье представлены результаты сравнительного анализа Правил надлежащей лабораторной практики. Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации о Правилах надлежащей лабораторной практики позволит проводить максимально объективное изучение безопасности новых лекарственных средств, выявлять на доклиническом этапе и не допускать к обращению небезопасные лекарственные препараты. В конечном итоге, это позволит защитить интересы пациентов, а также системы здравоохранения в целом.

Ключевые слова: Правила надлежащей лабораторной практики, Евразийский экономический союз, Российская Федерация, Европейский Союз, Организация экономического сотрудничества и развития.

Библиографическое описание: Вельц НЮ, Аляутдин РН, Казаков АС, Букатина ТМ, Дармостукова МА. Правила надлежащей лабораторной практики. Безопасность и риск фармакотерапии 2016; (1): 28–32.

1 января 2016 г. вступили в силу положения Соглашения о единых принципах и правилах обращения лекарственных средств в рамках Евразийского экономического союза (ЕАЭС) — Республика Армения, Республика Беларусь, Республика Казахстан, Кыргызская Республика и Российская Федерация [1].

Основными принципами функционирования рынка лекарственных средств ЕАЭС, обозначенными в соглашении, являются его соответствие современным стандартам надлежащих фармацевтических практик, гармонизация и унификация требований законодательства государств-членов в сфере обращения лекарственных средств, обеспечение единства обязательных требований к качеству, эффективности и безопасности лекарственных средств, находящихся в обращении на территории Союза [1].

В соответствии с этим соглашением и решением Высшего Евразийского экономического совета № 108 от 23 декабря 2014 года о реализации этого соглашения — до 31 декабря 2025 года все лекарственные средства, зарегистрированные в государствах-членах ЕАЭС, должны быть приведены в соответствие с едиными союзными требованиями и правилами.

С целью гармонизации законодательства ЕАЭС в сфере обращения лекарственных средств с законодательством Европейского Союза в этой области и с учетом требований Европейского Союза и Организации экономического сотрудничества и развития (ОЭСР) странами-участницами были разработаны Правила надлежащей лабораторной практики ЕАЭС [2, 3].

Одновременно с Правилами надлежащей лабораторной практики ЕАЭС был подготовлен проект нового Приказа Министерства здравоохранения Российской Федерации об утверждении Правил надлежащей лабораторной практики. Эти Правила устанавливают систему требований, направленных на обеспечение качества доклинических (неклинических) лабораторных исследований на территории Российской Федерации [4–7].

Правила разработаны с учетом национальной специфики и в то же время являются гармонизированными относительно Правил надлежащей лабораторной практики ВОЗ, ОЭСР и ЕАЭС, имеющих наднациональное регулирование [1–3].

Эти документы не создают никаких противоречий и одинаково трактуют одни и те же понятия [1–3].

Тем не менее, между этими документами имеются некоторые отличия. Сокращен объем терминов и определений (на 22 понятия), в тексте также отсутствуют Приложения.

На наш взгляд, подобные изменения целесообразны. Так, представленные в Правилах ЕАЭС Приложения 1–5 и 9 являются почти полностью идентичными действующим Межгосударственным стандартам.

Новые правила надлежащей лабораторной практики, подготовленные в России в 2015 г., имеют ряд отличий от предыдущего Приказа Минздравсоцразвития России от 23.08.2010 № 708н «Об утверждении Правил лабораторной практики» (Зарегистрировано в Минюсте РФ 13.10.2010 № 18713).

Введение единых терминов и определений, несомненно, упрощает использование основных понятий. Приведенные в приказе определения не являются аутентичным переводом документа Организации экономического сотрудничества и развития (ОЭСР) «Принципы надлежащей лабораторной практики (GLP)».

Новая терминология была согласована с экспертным сообществом и учитывает сложившуюся лабораторную практику в России. Использование их позволяет избежать несоответствий, которые встречались в предыдущих версиях законодательных документов. Так, в Приказе Минздравсоцразвития России от 23.08.2010 № 708н говорится о доклинических исследованиях, в ГОСТ Р 53434–2009 — о неклинических испытаниях. В новых Правилах используется термин «доклиническое (неклиническое) исследование».

Обеспечение качества (ОК) является важным этапом доклинических исследований.

В новых Правилах надлежащей лабораторной практики, утвержденных новым приказом Министерства здравоохранения Российской Федерации, более подробно и четко прописаны требования к системе обеспечения качества (СОК) в испытательной лаборатории.

Так, руководитель обязан произвести набор соответствующего квалифицированного персонала, необходимого для выполнения независимой функции обеспечения качества (в Приказе Минздравсоцразвития России от 23.08.2010 № 708н предусмотрено формирование временной группы контроля качества из специалистов организации). В небольших испытательных лабораториях возможно

назначение не менее одного сотрудника, постоянного или с частичной занятостью, отвечающего за координацию ОК.

Также предусмотрена возможность выполнения функции обеспечения качества персоналом, не являющимся штатным сотрудником испытательной лаборатории. Уточнена форма работы сотрудников отдела ОК — инспектирование и аудит, определены основные виды инспекций. Согласно Приказу № 708н, группа контроля качества осуществляла мониторинг текущего доклинического исследования.

Проведение инспекций на соответствие принципам GLP — очень важный элемент построения национальной программы оценки доклинических/неклинических исследований. В новых Правилах выделен раздел «Инспектирование. Процедуры контроля соблюдения правил надлежащей лабораторной практики», где проверка соблюдения правил организована путем регулярного инспектирования лабораторий и аудиторской проверки отдельных исследований Уполномоченным органом. В Приказе № 708н было указано, что контроль над проведением доклинических исследований осуществляет Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения и социального развития, но не перечислены ее функции и порядок контроля лаборатории. Отдельно представлены требования к квалификации и действиям инспекторов. Предусмотрены также и арбитражные процедуры.

Россия является активным участником внешнеэкономического рынка и поэтому заинтересована в признании своей деятельности в сфере международного сотрудничества.

Новые Правила, подготовленные Минздравом России являются документом, гармонизированным с Принципами надлежащей лабораторной практики (GLP) ОЭСР.

Стоит особо отметить связь новых Правил надлежащей лабораторной практики, подготовленных Министерства здравоохранения Российской Федерации в 2015 г., с документами ОЭСР.

Испытательная лаборатория, проводящая доклинические (неклинические) исследования, должна иметь документально оформленную систему обеспечения качества для гарантии того, что исследования проводятся согласно правилам надлежащей лабораторной практики. В новых Правилах приведен пол-

ный перечень операций, которые должны быть включены в утвержденные стандартные операционные процедуры.

Подробно представлен перечень обязанностей руководства лабораторий, руководителя исследования, ведущего исследователя, персонала исследования, персонала системы обеспечения качества. Уточнено, что каждому исследованию должен быть присвоен свой идентификационный номер.

Внешнее инспектирование на соответствие принципам GLP, лежащих в основе взаимного признания данных странами-участниками и странами, стремящимися стать членами организации, является важным требованием ОЭСР.

В новых Правилах процедуры контроля прописаны в соответствии с Руководством по проведению лабораторных инспекций и аудиту исследований. В тексте предусмотрена гармонизация требований, предъявляемых к компетентности инспекторов.

Апелляция в отношении результатов инспекции испытательной лаборатории или аудита исследований осуществляется в соответствии с национальным законодательством Российской Федерации.

Расширен список действий, обеспечивающих качество доклинических исследований. Конкретизируются требования к квалификации, обучению и функциям персонала СОК.

Новые Правила надлежащей лабораторной практики, подготовленные Министерством здравоохранения Российской Федерации, имеют ряд нововведений, отсутствовавших ранее в национальных Правилах GLP. Это касается, прежде всего, функций сотрудников системы обеспечения качества.

Так, в Принципах надлежащей лабораторной практики (GLP) ОЭСР план исследования должен быть утвержден датированной подписью руководителя исследования и верифицирован в соответствии с принципами надлежащей лабораторной практики персоналом по обеспечению качества. В новых российских Правилах — протокол, план, программа должны быть утверждены датированной подписью руководителя исследования.

Согласно Принципам GLP, в отчет о результатах исследования в обязательном порядке входит отчет инспекторов по обеспечению качества. В новых Правилах сотрудники СОК обязаны готовить заключение, прилагаемое к заключительному отчету, но в сам отчет не входящее.

Поведение доклинических токсикологических исследований фармакологических веществ в соответствии с правилами GLP гарантирует получение достоверных и воспроизводимых результатов. Большинство нежелательных проявлений побочного действия лекарственных средств можно предусмотреть и предупредить по результатам их доклинических исследований. Опыты на животных в значительной степени позволяют гарантировать безопасность клинических исследований и последующего медицинского применения новых лекарственных средств.

Новый Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации о Правилах надлежащей лабораторной практики позволит проводить максимально объективное изучение безопасности новых лекарственных средств, выявлять на доклиническом этапе и не допускать к обращению небезопасные лекарственные препараты. В конечном итоге, это позволит защитить интересы пациентов, а также системы здравоохранения в целом.

Новый Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации о Правилах надлежащей лабораторной практики позволит проводить максимально объективное изучение безопасности новых лекарственных средств, выявлять на доклиническом этапе и не допускать к обращению небезопасные лекарственные препараты. В конечном итоге, это позволит защитить интересы пациентов, а также системы здравоохранения в целом.

ЛИТЕРАТУРА

1. Правила надлежащей лабораторной практики Евразийского экономического союза (Good laboratory Practice — GLP) редакция от 20.03.2015 [сайт]. URL: <http://www.eurasiancommission.org/ru/act/text-nreg/deptexreg/konsultComitet/Documents/GLP%20%D0%B2%D0%B5%D1%80%D1%81%D0%B8%D1%8F%203.pdf> (дата обращения: 22.12.2015).
2. Handbook: good laboratory practice (GLP): quality practices for regulated non-clinical research and development — 2nd ed. World Health Organization [сайт]. URL: <http://www.who.int/tdr/publications/documents/glp-handbook.pdf> (дата обращения: 22.12.2015).
3. OECD Series on Principles of Good Laboratory Practice (GLP) and Compliance Monitoring [сайт]. URL: <http://www.oecd.org/chemicalsafety/testing/oecdseriesonprinciplesofgoodlaboratorypracticeglpandcompliance-monitoring.htm> (дата обращения: 22.12.2015).
4. Меркулов В. А., Бунятян Н. Д., Сакаева И. В., Лепахин В. К., Романов Б. К., Ефремова Т. А. Новые законодательные инициативы по повышению безопасности лекарственных средств в Европейском союзе. Ведомости Научного центра экспертизы средств медицинского применения. 2013. № 3. С. 45 – 48.
5. Меркулов В. А., Бунятян Н. Д., Лепахин В. К., Романов Б. К. Безопасность лекарственных средств. В сборнике: Основные аспекты развития мегаполисов и фармацевтических кластеров, подготовки и усовершенствования к заключительному отчету, но в сам отчет не входящее.

пешествования специалистов фармацевтического профиля Материалы конференции, в рамках XX Российского национального Конгресса «Человек и лекарство». М., 2013. С. 13–16.

6. Романов Б. К. Новости законодательства в сфере безопасности лекарственных средств в Российской

Федерации. Безопасность и риск фармакотерапии. 2015. № 2 (7). С. 4.

7. Правила надлежащей лабораторной практики. Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации, ред. от 22.12.2015 [сайт]. URL: <http://regulation.gov.ru/projects#npa=28088> (дата обращения: 22.12.2015).

ОБ АВТОРАХ

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

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

Аляутдин Ренад Николаевич. И. о. директора ЦЭБЛС, д-р мед. наук

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

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

Дармостукова Мария Андреевна. Старший научный сотрудник Отдела экспертизы безопасности МИБП Центра экспертизы безопасности лекарственных средств

АДРЕС ДЛЯ ПЕРЕПИСКИ

Вельц Наталья Юрьевна,
Velts@expmed.ru

THE RULES OF GOOD LABORATORY PRACTICE

N. Yu. Velts, R. N. Alyautdin, A. S. Kazakov, T. M. Bukatina, M. A. Darmostukova

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

Abstract: With the aim to harmonize the legislation between the Eurasian Economic Union countries and the European Union in the field of medicines circulation and taking into account the requirements of the European Union and the Organization for Economic Cooperation and Development (OECD) in 2015 were developed the Rules of Good Laboratory Practice EAEC. The article presents the results of a comparative analysis of good laboratory practice. Order of the Ministry of Health of the Russian Federation on the Rules of good laboratory practice will allow to provide the most objective study of the safety of new drugs at the preclinical stage and to identify and prevent using of unsafe drugs. Ultimately, it will protect the interests of patients and the healthcare system as a whole.

Key words: The rules of good laboratory practice, the Eurasian economic Union, the Russian Federation, the European Union, the Organization for economic cooperation and development.

For citation: Velts NYu, Alyautdin RN, Kazakov AS, Bukatina TM, Darmostukova MA. The rules of good laboratory practice. Safety and Risk of Pharmacotherapy 2016;(1): 28–32.

REFERENCES

1. Guideline on Good laboratory practices (GLP). Available at URL: <http://www.eurasiancommission.org/ru/act/textreg/deptexreg/konsultComitet/Documents/GLP%20%D0%B2%D0%B5%D1%80%D1%81%D0%B8%D1%8F%203.pdf> (Cited: 22.12.2015).
2. Handbook: good laboratory practice (GLP): quality practices for regulated non-clinical research and development — 2nd ed. World Health Organization [сайт]. URL: [http://www.who.int/tdr/publications/](http://www.who.int/tdr/publications/documents/glp-handbook.pdf)
3. OECD Series on Principles of Good Laboratory Practice (GLP) and Compliance Monitoring [сайт]. URL: <http://www.oecd.org/chemicalsafety/testing/oecdseriesonprinciplesofgoodlaboratorypracticeglpandcompliancecomonitoring.htm>. (дата обращения — 22.12.2015).
4. Merkulov VA, Bunyatjan ND, Sakaeva IV, Lepakhin VK, Romanov BK, Efremova TA. New legislation documents/glp-handbook.pdf. (дата обращения: 22.12.2015).

initiatives to improve drug safety in European Union. Scientific centre of expert evaluation of medicinal product bulletin. 2013; 3: 45–48.

5. Bezopasnost lekarstvennih sredstv. Merkulov VA, Bunjatjan ND, Lepakhin VK, Romanov BK. V sbornike: Osnovnie aspekty razvitiya megapolisov I farmakologicheskikh klasterov, podgotovki k usovershenstvovaniyu specialistov farmacevticheskogo profilja. Materialy Konferencii, v ramkah XX-go Ros-

sijskogo nacionalnogo Congressa «Chelovek I lekarstvo». Moskva, 2013. S. 13–16.

6. Romanov BK. New legislation in the area of drug safety in Russian Federation (Editorial). Safety and risk of pharmacotherapy. 2015; 2: 4.
7. Guideline on Good laboratory practices (GLP). URL: <http://regulation.gov.ru/projects#npa=28088> (Cited: 22.12.2015).

AUTHORS

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

Velts NYu. Research scientist of the Department of Science and Methodology of the Centre of expertise of drug safety. PhD.

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

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

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

Darmostukova MA. Senior research scientist of the Centre of expertise of drug safety.

РИСК РАЗВИТИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ВЗАИМОДЕЙСТВИЙ ПРИ ПРИМЕНЕНИИ МОЛОЧНОГО ЧЕРТОПОЛОХА (РАСТОРОПШИ)

А. С. Казаков, К. Э. Затолочина, Е. Ю. Колесникова, Е. О. Журавлева

Федеральное государственное бюджетное учреждение
«Научный центр экспертизы средств медицинского применения»
Министерства здравоохранения Российской Федерации, 127051, Москва, Россия

Статья поступила 18.11.2015 г. Принята к печати 25.11.2015 г.

Резюме: Молочный чертополох (Расторопша пятнистая) является широко используемым растительным препаратом, который обладает относительно низким риском развития лекарственных взаимодействий. Вместе с тем, в литературе имеются указания о возможном влиянии препаратов расторопши на активность микросомальных ферментов и р-гликопротеина. Противоречивость данных обусловлена различиями протоколов исследований. Наличие в базах данных описаний случаев лекарственного взаимодействия с участием расторопши предполагает возможное клинически значимое влияние на активность ферментов цитохрома P450.

Ключевые слова: силибинин, силимарин, взаимодействия, цитохром P450.

Библиографическое описание: Казаков АС, Затолочина КЭ, Колесникова ЕЮ, Журавлева ЕО. Риск развития лекарственных взаимодействий при применении молочного чертополоха (расторопши). Безопасность и риск фармакотерапии 2016; (2): 33–37.

Молочный чертополох (син.: *Milk thistle*, *Расторопша пятнистая*, *Silybum marianum*) является лекарственным травяным растением, которое широко распространено и используется в Западной и Центральной Европе, южных районах России и Украины, Западной Сибири, а также в Америке, Азии, Шотландии [1].

Экстракт расторопши пятнистой является одной из наиболее часто используемых фармацевтических субстанций в мире.

В США экстракты расторопши занимают шестое место в общем объеме продаж [2].

Лечебные свойства этого растения известны очень давно: древние римляне употребляли расторопшу для лечения заболеваний печени, в Европе ее экстракт использовали при гепатите и циррозе печени, а в Индии она применялась в гомеопатической и народной медицине.

Особую популярность и широкое применение чертополох молочный (расторопша пятнистая) получил в 1968 г., после исследования ее биохимического состава в Мюнхенском институте фармацевтики [1].

Было показано, что основными действующими веществами расторопши являются флавоноиды и флавонолигнаны (силибинин

А и В, силикристин, силидианин). Кроме того, в ней содержатся алкалоиды, сапонины, жирное масло (до 25%), белки, витамин К, смолы, тирамин, гистамин, а также макро- и микроэлементы (цинк, селен, медь), полиненасыщенные жирные кислоты — всего около 200 компонентов, из-за чего она входит в состав очень многих комплексных пищевых добавок.

Экстракт флавоноидов и флавонолигнатов расторопши в совокупности называются силимарин [3].

В медицине применяется масло расторопши, отжимаемое из семян, спиртовой и водный экстракты расторопши, фиточай на основе плодов расторопши, сироп расторопши [4].

Выпускаемые препараты, содержащие экстракт расторопши, продаются под торговыми наименованиями «Легалон», «Карсил», «Силибор», «Гепабене», «Гепасил», «Бонджигар», «Здравушка» и др.

Молочный чертополох оказывает гепатопротекторное, противоопухолевое и противовоспалительное действие.

Препараты расторопши пятнистой улучшают образование и выведение желчи, могут применяться при лечении болезней печени (гепатита, цирроза, токсических поражений),

селезенки, при желчных камнях, желтухе, хроническом кашле и других заболеваниях [1].

В Соединенных Штатах и Европе до 65% пациентов с заболеванием печени принимают различные растительные добавки, содержащие экстракты расторопши [4–5].

В 2013 г. в исследовании, проведенном на территории Франции, было доказано *in vitro*, что экстракт из расторопши, известный как силимарин, и его главный компонент силибинин способны ингибировать HCV-инфекции на ранних стадиях заражения [7].

Силибинин *in vitro* в концентрации 125 мкМ способен полностью блокировать слияние вируса гепатита С с гепатоцитами, что предотвращает размножение вируса.

Наряду с этим в этом исследовании было показано, что силибинин ингибирует инфицирование клеток другими вирусами, которые проникают в клетки путем клатрин-опосредованного эндоцитоза, в том числе реовируса, вируса везикулярного стоматита и гриппа.

Недавнее исследование в США показало, что расторопша может существенно увеличить системное воздействие ралоксифена, селективного модулятора эстрогеновых рецепторов, препарата, применяемого для лечения и профилактики рака молочной железы [8].

При «первом прохождении» через печень ралоксифен подвергается интенсивному конъюгированию с глюкуроновой кислотой (абсолютная биодоступность неизмененного препарата составляет только 2%).

Известно, что основные активные соединения экстракта расторопши — флавонолигнаны, являются мощными ингибиторами кишечных глюкуронозил-трансфераз.

В связи с этим применяемые на фоне химиотерапии препараты расторопши могут приводить к нежелательным взаимодействиям с ралоксифеном.

В данном исследовании было показано, что силибинин и силимарин увеличивают концентрацию ралоксифена в системном кровотоке в 4–5 раз, что приводит к высокому риску развития осложнений фармакотерапии [8].

Вместе с тем, в 2014 г. в США были проведены исследования по влиянию экстракта расторопши на систему изоферментов цитохрома P450. В проведенном фармакокинетическом исследовании здоровым добровольцам, получавшим препараты кофеина, толбу-

тамид, декстрометорфан и мидозалам, назначали экстракт расторопши 3 раза в день в течение 14 дней для определения риска лекарственных взаимодействий путем воздействия на CYP_{1A2}, CYP_{2C9}, CYP_{2D6} и CYP_{3A4}.

Было показано, что применение молочно-го чертополоха не привело к клиническим значимым изменениям эффектов исследованных препаратов [9].

Эти результаты согласуются с результатами других исследований, где проводилось изучение влияний расторопши на фармакокинетику нифедипина, иринотекана и индинавира [10].

Поскольку большинство препаратов, используемых в этих исследованиях, являются субстратами одного или нескольких основных изоферментов системы цитохрома P450, то риск развития фармакокинетических взаимодействий экстракта расторопши с данными препаратами является невысоким, так как большинство данных этих исследований свидетельствует о минимальном эффекте расторопши на изоферменты CYP450 [8].

Тем не менее, существуют исследования, результаты которых показывают, что применение силимарина способно привести к ингибированию CYP_{2D6}, CYP_{2E1}, CYP_{3A4}, CYP_{2C9} и CYP_{2C8} [11–13].

Так, в ходе одного из исследований, в ходе которого изучали взаимодействие метронидазола и силимарина, были получены данные об ингибировании CYP_{3A4} и р-гликопротеина [14].

В другом исследовании также были получены данные об ингибировании CYP_{2C9}, что послужило причиной влияния силимарина на метаболизм лозартана [15].

Исследование, проведенное на здоровых добровольцах, применявших одновременно экстракт расторопши и талинолол (субстрат Р-гликопротеина) в течение 14 дней, показало, что расторопша является ингибитором Р-гликопротена [16].

Вместе с тем, другое исследование показало, что расторопша не имеет никакого влияния на фармакокинетику дигоксина, который также является субстратом Р-гликопротеина, что предполагает отсутствие влияния силимарина на Р-гликопротен [17].

Расторопша также не влияет на фармакокинетику розувастатина, что было показано в рандомизированном контролируемом исследовании на здоровых добровольцах, что соот-

ветственно предполагает отсутствие влияния силимарина на активность белка-переносчика ОАТР₁B₁ [18].

В отечественной базе данных зарегистрировано 13 случаев развития нежелательных реакций, вызванных применением экстракта расторопши, в том числе 5 случаев нежелательных реакций, развившихся при применении расторопши в комбинациях с другими лекарственными средствами [19].

В международной базе данных VigiBase зарегистрировано 504 сообщения о развитии нежелательных реакций, вызванных применением экстракта расторопши. Больше всего сообщений поступило из стран Азии (266) и Европы (200). Из них 28,5 % случаев содержало информацию о развитии нежелательных реакций при применении расторопши в комбинациях с другими лекарственными средствами.

Поскольку данные исследований противоречивы, то провести оценку степени достоверности причинно-следственной связи развития нежелательной реакции и использования комбинации препаратов с экстрактом расторопши не представляется возможным.

Таким образом, экстракт расторопши является широко используемым растительным препаратом, который, возможно, обладает относительно низким риском развития лекарственных взаимодействий.

Однако необходимо помнить, что данные различных исследований настолько противоречивы, что полностью исключать риск подобных взаимодействий недопустимо.

Учитывая, что большинство подобных исследований проводилось на весьма ограниченном числе испытуемых, то необходимо внимательно мониторировать состояние пациентов, принимающих растительные препараты, содержащие экстракт расторопши.

Ингибирование силимарином конъюгации лекарственных препаратов с глюкуроновой кислотой является наиболее вероятным механизмом клинически значимых лекарственных взаимодействий, но даже в данном случае необходимо значительно большее количество проведенных клинических исследований, прежде чем могут быть рекомендованы конкретные меры по снижению риска лекарственных взаимодействий и повышению безопасности и эффективности фармакотерапии.

ЛИТЕРАТУРА

1. Баева В. М. Лечение растениями: Основы фитотерапии (учеб. пособ. для студ. медиков и практикующих врачей). — М.: Астрель; АСТ, 2004. — 202 с.
2. Lindstrom A, Ooyen C, Lynch M, Blumenthal M. (2013) Herb supplement sales increase 5.5% in 2012: herbal supplement sales rise for 9th consecutive year; turmeric sales jump 40% in natural channel. *HerbalGram* 99: 60–65.
3. Kroll DJ, Shaw HS, Oberlies NH. Milk thistle nomenclature: why it matters in cancer research and pharmacokinetic studies. *Integr Cancer Ther.* 2007 Jun; 6(2): 110–9.
4. Аляутдин Р. Н., Романов Б. К., Гусейнов М. Д., Лопатин П. В., Зилфикаров И. Н. Экспериментальная скрининговая оценка стресспротективного действия фитопрепаратов. *Российский медицинский журнал.* 2008. № 3. С. 29 – 33.
5. Аляутдин Р. Н., Гусейнов М. Д., Зилфикаров И. Н., Романов Б. К. Стресс-протекторная фитотерапия. *Биомедицина.* 2011. Т. 1. № 3. С. 115–119.
6. Loguercio C, Festi D World J. Silybin and the liver: from basic research to clinical practice. *Gastroenterol.* 2011 May 14; 17(18): 2288–301.
7. Blaising J, Lévy PL, Gondeau C, Phelip C, Varbanov M, Teissier E, Ruggiero F, Polyak SJ, Oberlies NH, Ivanovic T, Boulant S, Pécheur EI. Silibinin inhibits hepatitis C virus entry into hepatocytes by hindering clathrin-dependent trafficking. *Cell Microbiol.* 2013 Nov;15(11):1866 – 82. doi: 10.1111/cmi.12155.
8. Gufford BT, Chen G, Vergara AG, Lazarus P, Oberlies NH, Paine MF. Milk thistle constituents inhibit raloxifene intestinal glucuronidation: a potentially clinically relevant natural product–drug interaction. *Drug Metab Dispos.* 2015; 43(9): 1353–1359. doi: 10.1124/dmd.115.065086.
9. Kawaguchi-Suzuki M, Frye RF, Zhu HJ, et al. The effects of milk thistle (*Silybum marianum*) on human cytochrome P450 activity. *Drug Metab Dispos.* 2014; 42(10): 1611–1616. doi: 10.1124/dmd.114.057232.
10. Wu J-W, Lin L-C, Tsai T-H. Drug–drug interactions of silymarin on the perspective of pharmacokinetics. *J Ethnopharmacol.* 2009; 121(2): 185–193. doi: 10.1016/j.jep. 2008.10.036.
11. Beckmann-Knopp S, Rietbrock S, Weyhenmeyer R, Böcker RH, Beckurts KT, Lang W, Hunz M, Fuhr U. Inhibitory effects of silibinin on cytochrome P-450 enzymes in human liver microsomes. *Pharmacol Toxicol.* 2000 Jun; 86(6): 250–6.
12. Venkataramanan R, Ramachandran V, Komoroski BJ, Zhang S, Schiff PL, Strom SC. Milk thistle, a herbal supplement, decreases the activity of CYP3A4 and uridine diphosphoglucuronosyl transferase in human hepatocyte cultures. *Drug Metab Dispos.* 2000 Nov; 28(11): 1270–3.
13. Sridar C, Goosen TC, Kent UM, Williams JA, Hollenberg PF. Silybin inactivates cytochromes P450 3A4 and 2C9 and inhibits major hepatic glucuronosyltransferases. Sridar C, Goosen TC, Kent UM,

- Williams JA, Hollenberg PF Drug Metab Dispos. 2004 Jun; 32(6) :587–94.
14. Rajnarayana K, Reddy MS, Vidyasagar J, Krishna DR. Study on the influence of silymarin pretreatment on metabolism and disposition of metronidazole. *Arzneimittelforschung*. 2004; 54(2): 109–13.
15. Han Y, Guo D, Chen Y, Chen Y, Tan ZR, Zhou HH. Effect of silymarin on the pharmacokinetics of losartan and its active metabolite E-3174 in healthy Chinese volunteers. *Eur J Clin Pharmacol*. 2009 Jun; 65(6): 585 – 91.
16. Han YU, Guo D, Chen Y, et al. Effect of continuous silymarin administration on oral talinolol pharmacokinetics in healthy volunteers. *Xenobiotica*. 2009; 39: 694 – 699.
17. Gurley BJ, Barone GW, Williams DK, Carrier J, Breen P, Yates CR, Song PF, Hubbard MA, Tong Y, Cheboyina S. Effect of milk thistle (*Silybum marianum*) and black cohosh (*Cimicifuga racemosa*) supplementation on digoxin pharmacokinetics in humans. *Drug Metab Dispos*. 2006 Jan; 34(1):69 – 74.
18. Deng JW, Shon JH, Shin HJ, et al. Effect of silymarin supplement on the pharmacokinetics of rosuvastatin. *Pharmaceutical Research*. 2008; 25: 1807–1814.
19. Романов Б. К., Глаголев С. В., Поливанов В. А., Леонова М. В. Мониторинг безопасности лекарственных средств. Безопасность и риск фармакотерапии. 2014. № 3 (4). С. 11–14.

ОБ АВТОРАХ

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

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

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

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

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

АДРЕС ДЛЯ ПЕРЕПИСКИ

Казаков Александр Сергеевич,
KazakovAS@expmed.ru

THE RISK OF MILK THISTLE (*SILYBUM MARIANUM*) DRUG INTERACTIONS

A. S. Kazakov, K. E. Zatolochina, E. Yu. Kolesnikova, O. E. Zhuravleva

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

Abstract: Milk Thistle (*Silybum marianum*) is a widely used herbal remedy, which has a relatively low risk of drug interactions. However, there is evidence in the literature about the possible impact of thistle drugs on activity of microsomal enzymes and p-glycoprotein. Contradictory data depends on differences in study protocols. The existence in the database case reports of drug interactions with milk thistle suggests a possible clinically significant effect on the activity of cytochrome P450 enzymes.

Key words: silybin, silymarin, interactions, cytochrome P450.

For citation: Kazakov AS, Zatolochina KE, Kolesnikova EJ, Zhuravleva OE. The risk of milk thistle (*silybum marianum*) drug interactions. *Safety and Risk of Pharmacotherapy* 2016; (2): 33–37.

REFERENCES

1. Baeva V. M. Treatment with herbal medicines: basis of fitotherapy. — M.: Astrel; AST, 2004.
2. Lindstrom A, Ooyen C, Lynch M, Blumenthal M. (2013) Herb supplement sales increase 5.5% in 2012: herbal supplement sales rise for 9th consecutive year; turmeric sales jump 40% in natural channel. *HerbalGram* 99:60–65
3. Kroll DJ, Shaw HS, Oberlies NH. Milk thistle nomenclature: why it matters in cancer research and pharmacokinetic studies. *Integr Cancer Ther*. 2007 Jun; 6(2):110–9.

4. Alyautdin RN, Romanov BK, Gusejnov MD, Lopatin PV, Zilfikarov IN. Experimental evaluation of stressprotective activity of remedies. Russian medical journal. 2008; 3: 29–33.
5. Alyautdin RN, Guseinov MD, Zifikarov IN, Romanov BK. Stressprotective phytotherapy. Biomedicina. 2011; 1(3): 115–119.
6. Loguercio C, Festi D. Silybin and the liver: from basic research to clinical practice. Loguercio C, Festi D World J Gastroenterol. 2011 May 14; 17(18):2288–301.
7. Blaising J, Lévy PL, Gondeau C, Phelip C, Varbanov M, Teissier E, Ruggiero F, Polyak SJ, Oberlies NH, Ivanovic T, Boulant S, Pécheur EI. Silibinin inhibits hepatitis C virus entry into hepatocytes by hindering clathrin-dependent trafficking. Cell Microbiol. 2013 Nov; 15(11): 1866–82. doi: 10.1111/cmi.12155.
8. Gufford BT, Chen G, Vergara AG, Lazarus P, Oberlies NH, Paine MF. Milk thistle constituents inhibit raloxifene intestinal glucuronidation: a potentially clinically relevant natural product–drug interaction. Drug Metab Dispos. 2015; 43(9): 1353–1359. doi: 10.1124/dmd.115.065086.
9. Kawaguchi-Suzuki M, Frye RF, Zhu HJ, et al. The effects of milk thistle (*Silybum marianum*) on human cytochrome P450 activity. Drug Metab Dispos. 2014; 42(10): 1611–1616. doi: 10.1124/dmd.114.057232.
10. Wu J-W, Lin L-C, Tsai T-H. Drug–drug interactions of silymarin on the perspective of pharmacokinetics. J Ethnopharmacol. 2009; 121(2): 185–193. doi: 10.1016/j.jep. 2008.10.036.
11. Beckmann-Knopp S, Rietbrock S, Weyhenmeyer R, Bückner RH, Beckurts KT, Lang W, Hunz M, Fuhr U. Inhibitory effects of silibinin on cytochrome P-450 enzymes in human liver microsomes. Pharmacol Toxicol. 2000 Jun; 86(6): 250–6.
12. Venkataramanan R, Ramachandran V, Komoroski BJ, Zhang S, Schiff PL, Strom SC. Milk thistle, a herbal supplement, decreases the activity of CYP3A4 and uridine diphosphoglucuronosyl transferase in human hepatocyte cultures. Drug Metab Dispos. 2000 Nov; 28(11): 1270–3.
13. Sridar C, Goosen TC, Kent UM, Williams JA, Hollenberg PF. Silybin inactivates cytochromes P450 3A4 and 2C9 and inhibits major hepatic glucuronosyltransferases. Drug Metab Dispos. 2004 Jun; 32(6): 587–94.
14. Rajnarayana K, Reddy MS, Vidyasagar J, Krishna DR. Study on the influence of silymarin pretreatment on metabolism and disposition of metronidazole. Arzneimittelforschung. 2004; 54(2): 109–13.
15. Han Y, Guo D, Chen Y, Chen Y, Tan ZR, Zhou HH. Effect of silymarin on the pharmacokinetics of losartan and its active metabolite E-3174 in healthy Chinese volunteers. Eur J Clin Pharmacol. 2009 Jun; 65(6): 585–91.
16. Han YU, Guo D, Chen Y, et al. Effect of continuous silymarin administration on oral talinolol pharmacokinetics in healthy volunteers. Xenobiotica. 2009; 39: 694–699.
17. Gurley BJ, Barone GW, Williams DK, Carrier J, Breten P, Yates CR, Song PF, Hubbard MA, Tong Y, Cheboyina. Effect of milk thistle (*Silybum marianum*) and black cohosh (*Cimicifuga racemosa*) supplementation on digoxin pharmacokinetics in humans. S Drug Metab Dispos. 2006 Jan; 34(1): 69–74.
18. Deng JW, Shon JH, Shin HJ, et al. Effect of silymarin supplement on the pharmacokinetics of rosuvastatin. Pharmaceutical Research. 2008; 25: 1807–1814.
19. Romanov BK, Glagolev SV, Polivanov VA, Leonova MV. Monitoring of drug safety. Safety and risk of pharmacotherapy. 2014; 3(4): 11–14.

AUTHORS

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

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

Zatolochina KE. Head of the Department of Science and Analysis of the Centre of expertise of drug safety. PhD.

Kolesnikova EYu. Senior research scientist Centre of expertise of drug safety.

Zhuravleva EO. Researcher of Center of Expertise of Drug Safety.

РЕКОМЕНДАЦИИ ЗАРУБЕЖНЫХ РЕГУЛЯТОРНЫХ ОРГАНОВ

При анализе рекомендаций российских и зарубежных регуляторных органов об ограничении обращения лекарственных средств или о необходимости внесения изменений в инструкции по их медицинскому применению в связи с изменением оценки профиля безопасности, сотрудниками ЦЭБЛС ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России было выявлено 24 административных решения зарубежных регуляторных органов, содержащих информацию о следующих ЛС, зарегистрированных в России.

Данная информация носит справочный характер.

1. В июле 2015 года регуляторный орган США Управление по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных средств (FDA) принял решение о дополнении раздела инструкций по медицинскому применению ЛС, содержащих йопамидол, йоверсол, йодиксанол информацией о риске развития гипотиреоза как осложнения фармакотерапии. *Источник: <http://www.fda.gov>.*

2. В июле 2015 года FDA было принято решение о дополнении раздела инструкций по медицинскому применению ЛС, содержащих амлодипин/валсартан рекомендацией не использовать данные ЛС в качестве стартовой терапии у пожилых и пациентов с нарушенной функцией печени. *Источник: <http://www.fda.gov>.*

3. В июле 2015 года регуляторный орган США (FDA) принял решение о дополнении раздела инструкций по медицинскому применению ЛС, содержащих линаглиптин информацией о риске образования язв ротовой полости как осложнения фармакотерапии. *Источник: <http://www.fda.gov>.*

4. В июле 2015 года FDA было принято решение о дополнении раздела инструкций по медицинскому применению ЛС, содержащих клопидогрел информацией о риске развития острого генерализованного экзантематозного пустулеза. *Источник: <http://www.fda.gov>.*

5. В августе 2015 года регуляторный орган США (FDA) принял решение о дополнении раздела инструкций по медицинскому применению ЛС, содержащих зипрасидон информацией о риске развития осложнений фармакотерапии, таких как тяжелые кожные реакции, в том числе синдром Стивенса–Джонсона, иногда со смертельным исходом. *Источник: <http://www.fda.gov>.*

6. В августе 2015 года FDA было принято решение о дополнении раздела инструкций по медицинскому применению ЛС, содержащих ситаглиптин, ситаглиптин+метформин, линаглиптин+метформин, алоглиптин, сак-

саглиптин+метформин и саксаглиптин информацией о риске развития осложнения фармакотерапии, такого как тяжелая артралгия, которая может возникнуть как в начале терапии, так и через несколько лет. *Источник: <http://www.fda.gov>.*

7. В августе 2015 года регуляторный орган США (FDA) принял решение о дополнении раздела инструкций по медицинскому применению ЛС, содержащих эпоэтин бета информацией о риске развития осложнений фармакотерапии, в форме серьезных аллергических реакций, в том числе синдрома Стивенса–Джонсона и токсического эпидермального некролиза (синдром Лайелла). *Источник: <http://www.fda.gov>.*

8. В августе 2015 года FDA было принято решение о дополнении раздела инструкций по медицинскому применению ЛС, содержащих мирабегрон информацией о риске развития осложнения фармакотерапии, такого как тяжелый отек гортани с или без респираторного синдрома. *Источник: <http://www.fda.gov>.*

9. В августе 2015 года регуляторный орган США (FDA) принял решение о дополнении инструкций по медицинскому применению ЛС, содержащих орлестат в капсулах информацией о риске развития лейкоцитокластического васкулита, клинически проявляющегося пальпируемой пурпурой, макулопапулезной сыпью. *Источник: <http://www.fda.gov>.*

10. В августе 2015 года на основании пострегистрационных исследований FDA было принято решение о дополнении инструкций по медицинскому применению ЛС, содержащих дорипенем информацией о возможном риске развития нарушений функций почек (декомпенсированная почечная недостаточность). *Источник: <http://www.fda.gov>.*

11. В августе 2015 года регуляторный орган США (FDA) принял решение о дополнении инструкций по медицинскому применению ЛС, содержащих цефтаролин фосамил

информацией о риске развития агранулоцитоза. *Источник:* <http://www.fda.gov>.

12. ЕМА (European Medicines Agency) по заявке AIFA (Italian medicines agency) начало перепроверку ЛС в форме аэрозолей, содержащих антибиотик фузафунгин, назначенных при инфекциях верхних дыхательных путей (синусит, тонзиллит), на соотношение терапевтического эффекта и риска развития побочных реакций (бронхоспазм и анафилактические реакции) вследствие увеличения частоты встречаемости данных НР среди взрослого и детского населения. *Источник:* http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?url=pages/news_and_events/news/2015/02/news_detail_002265.jsp&mid=WC0b01ac058004d5c1.

13. На основании поступивших сообщений из ЕС (European Commission) о развитии диабетического кетоацидоза при лечении ингибиторами натрий-глюкозного транспортера 2 типа (SGLT2 — канаглифлозин, дапаглифлозин и эмпаглифлозин) диабета 2 типа, ЕМА (European Medicines Agency) приступит к изучению всех случаев этой НР на ингибиторы SGLT2, оценке риска возникновения данного побочного эффекта и рассмотрению необходимости внесения каких-либо изменений в назначение этой группы ЛС. *Источник:* http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?url=pages/news_and_events/news/2015/02/news_detail_002265.jsp&mid=WC0b01ac058004d5c1.

14. В сентябре 2015 года регуляторный орган США (FDA) принял решение о дополнении инструкций по медицинскому применению ЛС, содержащих габапентин информацией о риске развития анафилаксии (затрудненное дыхание, отек губ, горла и языка, гипотония) как после приема первой дозы препарата, так и в любой момент на всем протяжении терапии. *Источник:* <http://www.fda.gov>.

15. В сентябре 2015 года FDA было принято решение о дополнении инструкций по медицинскому применению ЛС, содержащих гранисетрон о риске развития побочного эффекта со стороны сердечно-сосудистой системы — синдрома дисфункции (слабости) синусового узла. *Источник:* <http://www.fda.gov>.

16. В сентябре 2015 года регуляторный орган США (FDA) принял решение о дополнении инструкций по медицинскому применению ЛС, содержащих даптомицин информацией о риске возникновения зрительных нарушений. *Источник:* <http://www.fda.gov>.

17. В сентябре 2015 года регуляторный орган США (FDA) принял решение о дополнении инструкций по медицинскому применению ЛС, содержащих вальпроовую кислоту в капсулах и растворе для приема внутрь, информацией о риске НР — морфологические аномалии сперматозоидов, аспермия, азооспермия, олигоспермия. *Источник:* <http://www.fda.gov>.

18. В октябре 2015 г. регуляторный орган США (FDA) принял решение о дополнении инструкций по медицинскому применению ЛС, содержащих Дасабувир; Омбитасвир + Паритапревир + Ритонавир (набор таблеток), информацией о риске развития реакции гиперчувствительности — ангионевротического отека (отек Квинке). *Источник:* <http://www.fda.gov>.

19. В октябре 2015 г. регуляторный орган США (FDA) принял решение о дополнении инструкций по медицинскому применению ЛС, содержащих Оксалиплатин о риске развития НР (в некоторых случаях со смертельным исходом) — септического шока, рабдомиолиза, желудочковой аритмии и удлинения интервала QT. Кроме того, специалистам здравоохранения рекомендуется проводить мониторинг ЭКГ при назначении данных ЛС пациентам с застойной сердечной недостаточностью, брадиаритмией, нарушением электролитного баланса и пациентам, которые принимают препараты увеличивающие интервал QT, в том числе антиаритмические препараты Ia и III классов. *Источник:* <http://www.fda.gov>.

20. В октябре 2015 г. регуляторный орган США (FDA) принял решение о дополнении инструкций по медицинскому применению ЛС, содержащих левоноргестрел (внутриматочная терапевтическая система), информацией о риске развития тромбоза легочной артерии, тромбозов глубоких вен. *Источник:* <http://www.fda.gov>.

21. В октябре 2015 г. FDA было принято решение о дополнении раздела инструкций по медицинскому применению ЛС, содержащих микофеноловую кислоту информацией о риске возникновения врожденных аномалий наружного уха и нервной системы у плода в первом триместре беременности. *Источник:* <http://www.fda.gov>.

22. В ноябре 2015 года регуляторный орган США (FDA) принял решение о дополнении инструкций по медицинскому применению ЛС, содержащих цефепим, информаци-

ей о риске развития НР — афазии. *Источник: <http://www.fda.gov>.*

23. В ноябре 2015 года регуляторный орган США (FDA) принял решение о дополнении инструкций по медицинскому применению ЛС, содержащих телитромицин, о риске развития осложнений со стороны сердечно-сосудистой (ишемия сердца), дыхательной (одышка) и мочевыделительной (хроматурия) систем. *Источник: <http://www.fda.gov>.*

24. В ноябре 2015 года регуляторный орган Великобритании Управление по контролю средств медицинского применения (MHRA) на основании пострегистрационных исследований принял решение о дополнении инст-

рукций по медицинскому применению ЛС, содержащих кризотиниб о риске развития сердечной недостаточности. При этом MHRA сообщает, что сердечная недостаточность (в некоторых случаях со смертельным исходом) чаще всего проявлялась через один месяц с момента начала терапии кризотинибом. Также рекомендуется проводить мониторинг пациентов с целью выявления симптомов данной патологии, а при их возникновении принимать решение о целесообразности коррекции дозы, приостановки или прекращения назначения кризотиниба. *Источник: <https://www.gov.uk/drug-safety-update>.*

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

ВЛАДИМИР КОНСТАНТИНОВИЧ ЛЕПАХИН (к 75-летию со дня рождения)

11 февраля 2016 года исполнилось 75 лет со дня рождения Владимира Константиновича Лепахина.

Лепахин Владимир Константинович — доктор медицинских наук, профессор член-корреспондент РАН, академик Международной академии наук высшей школы, почетный член Королевского колледжа врачей (Лондон).

Закончил 1-й Московский медицинский институт им. И. М. Сеченова в 1964 году. Ассистент кафедры фармакологии 1-го ММИ с 1968 по 1972 годы.

С 1972 года начал работу в Фармакологическом комитете Минздрава СССР в качестве ученого секретаря, заместителя председателя, а с 1983 по 1995 год — председателя Комитета.

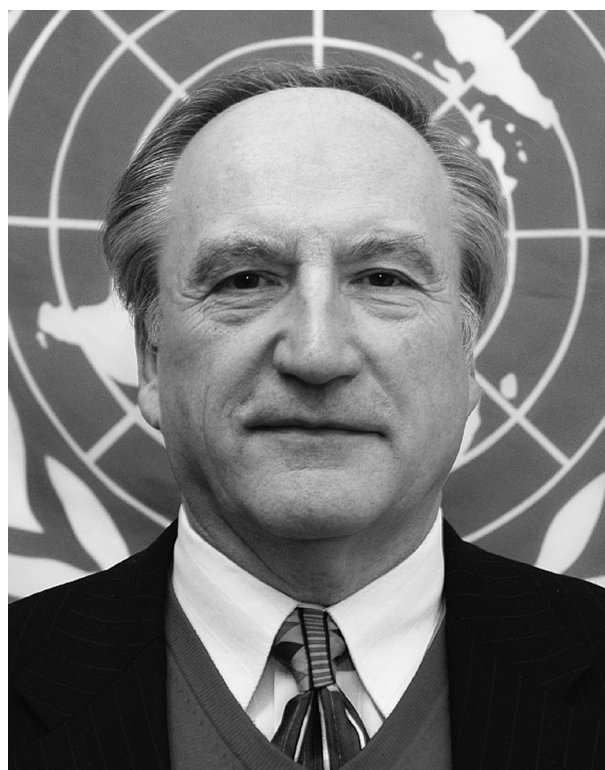
По его инициативе Приказом Минздрава СССР № 450 от 21.11.1990 был организован Всесоюзный государственный центр экспертизы лекарств (в 1992 году переименован в Российский государственный центр экспертизы лекарств Минздрава РФ), первым директором которого стал В. К. Лепахин.

С 1989 по 1992 годы работал в Минздраве СССР в должности заместителя министра — начальника Главного управления науки и медицинских технологий.

В 1997 году по его инициативе в России был организован Федеральный центр по контролю безопасности лекарств, и В. К. Лепахин был назначен его директором.

С 1998 по 2006 годы работал в штаб-квартире Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) в качестве заместителя и специального советника Генерального директора ВОЗ и руководил кластером «Лекарственные средства и медицинские технологии».

С 2006 по 2007 годы являлся специальным представителем Генерального директора ВОЗ в Российской Федерации.



С сентября 2007 по 2010 год являлся руководителем Федерального центра мониторинга безопасности лекарств.

С 1985 года по настоящее время руководит кафедрой общей и клинической фармакологии Российского университета дружбы народов.

В. К. Лепахин внес значительный вклад в отечественное и международное здравоохранение.

Труды В. К. Лепахина посвящены исследованиям новых отечественных и зарубежных фармакологических средств, а также разработке методов и принципов экспериментальных и клинических исследований. В качестве эксперта Всемирной организации здравоохранения принимал участие в разработке и явился одним из основоположников международных стандартов по оценке лекарственных средств (Good Laboratory Practice,

Good Clinical Practice). В. К. Лепяхин разработал и внедрил в практику работы Фармакологического комитета современную, отвечающую мировым стандартам систему испытаний новых лекарственных средств.

В 1998 году им была создана и внедрена в практику в России система фармаконадзора, состоящая из Федерального и 30 региональных центров по изучению неблагоприятных побочных реакций на лекарственные средства. Эта система получила высокую оценку ВОЗ, и Россия была официально принята в Программу ВОЗ по международному мониторингу лекарств.

Работая во Всемирной организации здравоохранения, В. К. Лепяхин внес большой вклад в развитие национальных и международных систем контроля качества и безопасности лекарственных средств во многих странах и регионах мира.

Научно-исследовательскую и организационную деятельность сочетал с активной общественной работой.

В. К. Лепяхин принимал активное участие в работе Президиума АМН СССР, Межведомственного совета по лекарственным средствам, экспертного совета ВАК, Ученых советов различных высших учебных заведений и научно-исследовательских институтов, Исполкома ВОЗ, Экспертного Совета ВОЗ по

оценке лекарственных средств, в настоящее время является членом редколлегий различных отечественных и зарубежных журналов, главным редактором журнала «Безопасность и риск фармакотерапии».

Наиболее значимые научные труды В. К. Лепяхина:

- Методические рекомендации по оценке лекарственных средств. Женева, Серия технических докладов ВОЗ, 1975.
- Национальная политика в области лекарственных средств. Копенгаген, 1979.
- Клиническая фармакология, Москва, 1988. Учебник для студентов медвузов.
- Клиническая фармакология и фармакотерапия. Руководство для врачей. Москва, 1997.
- Государственная фармакопея, 11-е издание, 1989.
- Неблагоприятные побочные реакции и контроль безопасности лекарств. Руководство по фармаконадзору. Москва, 2004.
- Лекарства. Неблагоприятные побочные реакции и контроль безопасности. Москва, 2008.
- Руководство по проведению доклинических исследований. Москва, 2013.
- Руководство по экспертизе лекарственных средств. Москва, 2014.

Уважаемый Владимир Константинович!
Редакция журнала «Безопасность и риск фармакотерапии»,
Ваши ученики, друзья и коллеги
от всей души поздравляют Вас с Юбилеем!
Желаем Вам здоровья, успехов в Ваших начинаниях,
удачи во всем!

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

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

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

Примечание:

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

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

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

К СВЕДЕНИЮ АВТОРОВ

ПРАВИЛА ОФОРМЛЕНИЯ СТАТЕЙ

Журнал «Безопасность и риск фармакотерапии» публикует статьи, посвященные современным проблемам безопасности лекарственных средств для медицинского применения.

Текст статьи должен быть представлен в редакцию в распечатанном виде с подписями авторов и на электронном носителе или по электронной почте, набранным в текстовом редакторе Word для Windows в формате *.doc или *.docx без архивации. Название файла — фамилия первого автора.

Все статьи, присланные по электронной почте, должны быть продублированы письмом. На первой странице указываются: название работы, фамилии и инициалы авторов, название учреждения (полностью) в котором выполнена работа, город. Далее размещается резюме статьи (не более 100 слов) и ключевые слова (не более 5 слов); на английском языке следует представить: название статьи, фамилии и инициалы авторов, название учреждения (полностью), в котором выполнена работа, город, резюме статьи, ключевые слова.

Описание результатов оригинальных исследований должно быть структурировано по разделам: цель и задачи исследования, материалы и методы, результаты и обсуждение, выводы. Все сокращения и аббревиатуры, использованные в тексте статьи, должны быть расшифрованы (либо при первом употреблении в тексте статьи в скобках, либо в конце статьи в списке сокращений). Расшифровка сокращений и аббревиатур должна быть представлена на языке оригинала и на русском языке. Следует избегать большого количества сокращений и аббревиатур. Все имена собственные в обязательном порядке проверяются автором в соответствии со справочными изданиями (атласы, биографические справочники, энциклопедии).

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

Редакция не несет ответственности за искаженное воспроизведение имен собственных по вине автора.

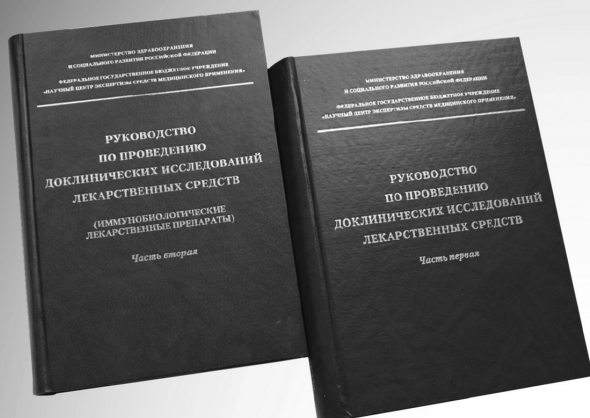
Правила набора. Интервал между словами должен быть строго один пробел, возможен перенос слов. Рекомендуемый объем статьи, включая таблицы, литературу и резюме — не более 18000 знаков (до 10 страниц текста формата А4 с полями по 2 см шрифтом Times New Roman 12 кеглем через один интервал, без отступа первой строки и без табуляции). Название статьи и инициалы авторов набираются прописными буквами полужирным шрифтом, фамилии авторов набираются строчными буквами полужирным шрифтом. При обозначении единиц измерения должна использоваться система единиц СИ. Названия лекарственных средств следует писать со строчной буквы на русском языке с обязательным указанием международного непатентованного наименования, а при его отсутствии — группировочного или химического названия. Торговые названия препаратов не указываются. Числовые данные писать цифрами. В десятичных дробях использовать запятые. Сокращать: год — г., годы — гг. Математические и химические формулы должны быть написаны четко, с указанием на полях букв алфавита (русский, латинский, греческий), а также прописных и строчных букв, показателей степени, индексов. К статье может быть приложено минимальное количество таблиц и рисунков для лучшего восприятия текста. Все таблицы и рисунки должны иметь номер и название, текст статьи должен содержать ссылку на них. Рисунки выполняются в графическом редакторе CorelDRAW для Windows в формате *.cdr (CMYK одноцвет C = 0, M = 0, Y = 0, Key = 100, один слой, разрешение 300 ppt, все шрифты и объекты в кривых, размер до 1 Мб) и представляются в формате *.jpg.

К статье необходимо приложить два списка всей цитируемой литературы — на русском языке, и на английском языке, оформленных в соответствии с действующим ГОСТ Р 7.0.5–2008, и требованиями к библиографии по Ванкуверскому стилю соответственно. В тексте статьи следует указывать номер ссылки в квадратных скобках цифрами в соответствии с пристатейным затекстовым списком литературы. Ссылки нумеруются в порядке цитирования.

Статьи с пометкой «для публикации в журнале «Безопасность и риск фармакотерапии» следует направлять по адресу: 127051, Москва, Петровский бульвар, д. 8, стр. 2. Федеральное государственное бюджетное учреждение «Научный центр экспертизы средств медицинского применения» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Тел. +7 495 214-62-34, E-mail: Romanov@expmed.ru.

Примечание: предоставление статьи для публикации подразумевает согласие автора(ов) с данными правилами и с условиями договора публичной оферты для журнала «Безопасность и риск фармакотерапии».

ПЕЧАТНЫЕ МАТЕРИАЛЫ РЕАЛИЗУЕМЫЕ ФГБУ «НЦЭСМП»



Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств. Часть первая/Под ред. А.Н. Миронова. — М.: Гриф и К, 2012. — 944 с.

Цена: 934,63 руб.

Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств (иммунобиологические лекарственные препараты)

Часть вторая/Под ред. А.Н. Миронова. — М.: Гриф и К, 2012. — 536 с.

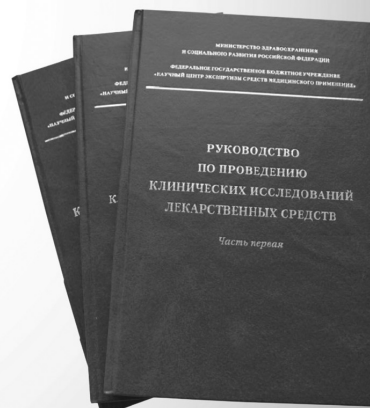
Цена: 1489,71 руб.

Руководство по проведению клинических исследований лекарственных средств. Часть первая / Под ред. А.Н. Миронова. — М.: Гриф и К, 2012. — 244 с.

Цена: 622,80 руб.

Руководство по проведению клинических исследований лекарственных средств (иммунобиологические лекарственные препараты). Часть вторая /Под ред. А.Н. Миронова. — М.: Гриф и К, 2012. — 212 с.

Цена: 622,80 руб.



(Цены указаны с учетом НДС)

Информацию о порядке приобретения можно получить по телефонам:

+7 (499) 241-90-73; +7 (964) 538-92-94; +7 (964) 538-92-95

или на официальном сайте ФГБУ «НЦЭСМП» www.regmed.ru

ПЕЧАТНЫЕ МАТЕРИАЛЫ РЕАЛИЗУЕМЫЕ ФГБУ «НЦЭСМП»



Руководство по экспертизе лекарственных средств

Том I. — М.: Гриф и К, 2013. — 328 с.

Цена: 606,28 руб.

Руководство по экспертизе лекарственных средств

Том II. — М.: Гриф и К, 2013. — 280 с.

Цена: 575,58 руб.

(Цены указаны с учетом НДС)



Информацию о порядке приобретения можно получить по телефонам:

+7 (499) 241-90-73; +7 (964) 538-92-94; +7 (964) 538-92-95

или на официальном сайте ФГБУ «НЦЭСМП» www.regmed.ru



БЕЗОПАСНОСТЬ И РИСК ФАРМАКОТЕРАПИИ

1

2016



Подписной индекс
ОАО Агентство «РОСПЕЧАТЬ»:
70988