

3

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» -
научно-практический рецензируемый журнал.

Основан в 2013 году.
Выходит 4 раза в год.

Пятилетний импакт-фактор РИНЦ
без самоцитирования - 0,32
(http://elibrary.ru/title_profile.asp?id=53273)

Подписной индекс: 70988.

ISSN 2312-7821



Редакция журнала не несет ответственности
за содержание рекламных материалов.

Точка зрения авторов может не совпадать с
мнением редакции журнала.

К публикации принимаются только статьи,
подготовленные в соответствии с правилами
для авторов.

Авторские экземпляры не предусмотрены.

С текстом журнала и с правилами для авторов
можно ознакомиться на сайте журнала:
<http://journals.regmed.ru>

С подробным изложением пунктов «Единых
требований к рукописям, представляемым в
биомедицинские журналы», разработанным
Международным комитетом редакторов
медицинских журналов, в частности этических
вопросов, можно ознакомиться на сайте
www.ICMJE.org



ISSN 2312-7821

БЕЗОПАСНОСТЬ И РИСК ФАРМАКОТЕРАПИИ

№3 2016

Июль – сентябрь

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

Учредитель

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

Издатель

Издательский дом «Фолиум»

Главный редактор

Лепяхин В. К.

Заместитель**главного редактора**

Романов Б. К.

Научный редактор

Аляутдин Р. Н.

Ответственный секретарь

Дармостукова М. А.

Редакционная коллегия

Букатина Т. М.

Вельц Н. Ю.

Затолочина К. Э.

Казаков А. С.

Максимов М. Л.

Меркулов В. А.

Пастернак Е. Ю.

Снегирева И. И.

Редакционный совет

Астахова А. В. (Россия)

Исмаил Н. М. (Малайзия)

Каспаров С. (Великобритания)

Муравьев Ю. В. (Россия)

Немировский А. (США)

Олефир Ю. В. (Россия)

Стен Олссон (Швеция)

Айвор Ральф Эдвардс (Швеция)

Сеткина С. Б. (Республика Беларусь)

Спасов А. А. (Россия)

СОДЕРЖАНИЕ

К читателям 4

Обзоры и оригинальные статьи

Рекомендации по планированию и проведению аудита
системы фармаконадзора

*С. В. Глаголев, Ю. В. Олефир, Б. К. Романов,
Р. Н. Аляутдин 5*

Рекомендации по подготовке документа, содержащего
результаты мониторинга безопасности лекарственного
препарата для медицинского применения

*Ю. В. Олефир, Б. К. Романов, Р. Н. Аляутдин,
С. В. Глаголев 14*

Физостигмин как антиноцицептивное средство:
возможный путь повышения безопасности
анестезиологического пособия

А. Немировский 22

Лекарственная гематотоксичность

*С. С. Постников, М. Н. Костылева, А. Н. Грацианская,
А. Е. Ермилин 28*

Практические рекомендации
по поиску информации о безопасности лекарственных
средств

*Е. Ю. Пастернак, Т. М. Букатина, Р. Н. Аляутдин,
Б. К. Романов 36*

Информация о решениях зарубежных регуляторных органов

*Т. М. Букатина, Е. Ю. Пастернак, Б. К. Романов,
Р. Н. Аляутдин, В. К. Лепяхин, А. С. Казаков,
К. Э. Затолочина, И. И. Снегирева, М. А. Дармостукова,
Е. Ю. Колесникова, Е. О. Журавлева, Вельц Н. Ю.,
Г. В. Кутехова 40*

Разное

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

К сведению авторов 46

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

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

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

E-mail: Romanov@expmed.ru

Дизайн, верстка: Издательский дом «Фолиум»

Подписано в печать 10.09.2016

Тираж 200 экз.



ISSN 2312-7821

SAFETY AND RISK OF PHARMACOTHERAPY

Research and practice journal

No. **3** 2016

July – September

Founder

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

Publisher

Folium Publishing Company

Editor-in-Chief

Lepakhin V. K.

Deputy Editor-in-Chief

Romanov B. K.

Scientific Editor

Alyautdin R. N.

Executive secretary

Darmostukova M. A.

Editorial Board

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

Editorial Council

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

CONTENTS

Editorial 4

Reviews and Original Articles

Guidelines for the planning and implementation
of pharmacovigilance systems audit
*S. V. Glagolev, Yu. V. Olefir, B. K. Romanov,
R. N. Alyautdin* 5

Guidelines for the preparation of a document
containing the drug safety monitoring results
*Yu. V. Olefir, B. K. Romanov, R. N. Alyautdin,
S. V. Glagolev* 14

Physostigmine as an antinociceptive agent:
a possible way to improve the safety of anesthesia
A. Nemirovskyi 22

Drug induced haematotoxicity
*S. S. Postnikov, M. N. Kostilyova, A. N. Gratsianskaya,
A. E. Ermilin* 28

Practical recommendations for screening of information
on the drug safety
*E. Yu. Pasternak, T. M. Bukatina, R. N. Alyautdin,
B. K. Romanov* 36

Information on the decisions of foreign regulatory
authorities
*T. M. Bukatina, E. Yu. Pasternak, B. K. Romanov,
R. N. Alyautdin, V. K. Lepakhin, A. S. Kazakov,
K. E. Zatolochina, I. I. Snegireva, M. A. Darmostukova,
E. Yu. Kolesnikova, E. O. Zhuravleva, N. Yu. Velts,
G. V. Kutekhova* 40

Other

Form of report on adverse drug reaction. 44

Information for authors. 46

Mass media registration certificate:

PI No. FS77-54707 dated 17 July 2013

Address: 127051, Moscow, Petrovsky boulevard 8-2

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

E-mail: Romanov@expmed.ru

Design, layout: Folium Publishing Company

Passed for printing 10.09.2016

Circulation of 200 copies

ОБОЗНАЧЕНИЯ И СОКРАЩЕНИЯ

АИС	— Автоматизированная информационная система
АСФ	— Аудит системы фармаконадзора
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
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
ПОБ	— периодический обновляемый отчет о безопасности
ПУР	— план управления рисками
РФ	— Российская Федерация
РОБ	— отчет о безопасности разрабатываемого лекарственного средства
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 (Отчёт 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)
PASS	— Post-authorisation safety study (Пострегистрационное исследование безопасности)
PSMF	— Pharmacovigilance system master file (Мастер-файл системы фармаконадзора)
PSUR	— Periodic Safety Update Reports (Периодический обновляемый отчет по безопасности)
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!

В настоящее время система фармаконадзора в Российской Федерации в очередной раз вошла в период принципиальных изменений.

С 1 января 2016 г. в России вступили в силу новые регуляторные требования, согласно которым при регистрации новых лекарственных средств в составе регистрационного досье лекарственного средства должны быть представлены два новых документа: «план управления рисками» (для биологических лекарственных средств), и «документ о системе фармаконадзора держателя или владельца регистрационного удостоверения лекарственного препарата».

Указанные требования фактически означают смену парадигмы деятельности фармаконадзора в нашей стране — переход от дей-

ствий «пост-фактум» к профилактическому планированию и управлению потенциальными рисками, связанными с безопасностью лекарственных препаратов. Указанные изменения являются отражением эволюции регуляторных процессов, характерных для современной фармацевтической отрасли и уже воплощенных в странах с развитыми системами фармаконадзора.

Информация о том, как российским заявителям и держателям регистрационных удостоверений лекарственных препаратов правильно подготовить новые документы о системе фармаконадзора и об управлении рисками представлена на страницах нашего журнала, а также на семинарах, проводимых в ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России.

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

РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ПЛАНИРОВАНИЮ И ПРОВЕДЕНИЮ АУДИТА СИСТЕМЫ ФАРМАКОНАДЗОРА

С. В. Глаголев¹, Ю. В. Олефир², Б. К. Романов², Р. Н. Аляутдин²

¹ Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения, Москва, Россия

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

Статья поступила 18.04.2016. Принята к печати 30.06.2016

Резюме: Представлены общие рекомендации по планированию и проведению аудитов системы фармаконадзора держателей регистрационных удостоверений лекарственных препаратов для медицинского применения. Дан обзор общих требований к проведению аудитов и к аудиторской отчетности. Показана роль мастер-файла системы фармаконадзора в планировании аудитов и инспекций. Даны практические рекомендации для уполномоченных по фармаконадзору в компаниях-держателях регистрационных удостоверений по планированию аудитов системы фармаконадзора и отчетности по ним на стратегическом, тактическом и оперативном уровнях.

Ключевые слова: аудит; безопасность; лекарственное средство; лекарственный препарат; фармаконадзор.

Библиографическое описание: Глаголев СВ, Олефир ЮВ, Романов БК, Аляутдин РН. Рекомендации по планированию и проведению аудита системы фармаконадзора. Безопасность и риск фармакотерапии 2016; 3: 5–13.

В соответствии с проектами нормативных правовых актов Евразийского экономического союза (ЕАЭС) и национальных актов ряда государств-членов ЕАЭС держатели регистрационных удостоверений лекарственных препаратов для медицинского применения (ЛП для МП) обязаны обеспечить возможность аудита своей системы фармаконадзора.

Аудит системы фармаконадзора (АСФ) — это систематическая, упорядоченная и независимая проверка работы системы с целью получения объективной и документированной информации, характеризующей ее качество [1].

Как правило, АСФ является частью аудита системы качества, поэтому перед проведением АСФ должны быть заранее определены индикаторы, по которым выполняется оценка эффективности функционирования системы фармаконадзора.

Аудит системы качества, основанный на оценке риска, должен выполняться регулярно через определенные интервалы времени (обычно они проводятся ежегодно) с целью подтверждения соответствия установленным требованиям к качеству и определения эффективности.

По мнению авторов, регулярные АСФ особенно важны в случаях делегирования держателем регистрационного удостоверения функций по фармаконадзору другим организациям. В таких случаях АСФ позволяет контролировать выполнение ими контрактных договоренностей.

Выполнение АСФ рационально доверять специалистам, компетентным как в области фармаконадзора, так и в области системы менеджмента качества, и не вовлеченным в выполнение функций и процедур, подлежащих аудиту.

По результатам каждого АСФ должен составляться отчет, подлежащий оценке лицами, ответственными за организацию аудита (уполномоченным по фармаконадзору). В случае необходимости по результатам аудита должны приниматься корректирующие и предупредительные меры.

АСФ планируются уполномоченным по фармаконадзору держателя регистрационных удостоверений. В его полномочия должна входить возможность инициировать аудит в случае необходимости, и получать информацию от руководящего персонала о результатах постоянных обзоров системы качества и предпринятых мерах, данные о соответ-

вии требованиям. Уполномоченный по фармаконадзору получает копию плана корректирующих и предупредительных мероприятий после каждого аудита, чтобы убедиться в принятии соответствующих мероприятий.

Требования к проведению АСФ подробно представлены в проекте Правил надлежащей практики фармаконадзора [1].

1. МАСТЕР-ФАЙЛ СИСТЕМЫ ФАРМАКОНАДЗОРА

В России (на момент подготовки данной статьи) регуляторное требование о предоставлении в регистрационном досье на лекарственное средство «документа о системе фармаконадзора держателя или владельца регистрационного удостоверения лекарственного препарата» не содержало конкретных требований к структуре и содержанию этого документа [2].

ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России предполагает, что после утверждения нормативной документации ЕАЭС таким документом будет являться мастер-файл системы фармаконадзора, содержащий подробное описание системы фармаконадзора, применяемой держателем регистрационного удостоверения. До утверждения соответствующей нормативной документации ЕАЭС в качестве данного документа заявителем может быть представлен как мастер-файл системы фармаконадзора (на русском языке), так и Детальное описание системы фармаконадзора, структура которого регламентирована Руководством по организации системы мониторинга безопасности лекарственных средств (Фармаконадзора) в компаниях производителях лекарственных средств или держателях регистрационных удостоверений, утвержденном руководителем Росздравнадзора 05.10.2009 г.

С целью надлежащего планирования и проведения АСФ держателям регистрационных удостоверений в самое ближайшее время (до 2017 г.) рекомендуется организовать подготовку и составить (в случае его отсутствия) мастер-файл системы фармаконадзора (МФСФ), в котором должна быть описана система фармаконадзора организации. В этом документе должно быть отражено описание системы соглашений по аудиторским услугам, а также (при наличии) описание системы соглашений об аутсорсинговой деятель-

ности (в том числе о делегировании полномочий в части фармаконадзора и подготовки мастер-файла, включая подписанные копии всех соглашений). Мастер-файл должен содержать корректирующие и (или) предупредительные мероприятия по результатам проведения аудитов и инспекций, и управление отклонениями от процессов, указанных в системе управления качеством системы фармаконадзора.

Рекомендации по подготовке МФСФ можно получить на семинарах, регулярно проводимых ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России (на которых слушатели получают теоретические и практические навыки подготовки МФСФ), и в предыдущем номере журнала «Безопасность и риск фармакотерапии» (№ 2 за 2016 г.).

В приложение МФСФ необходимо включить описание метода планирования аудитов системы фармаконадзора и механизмов репортирования, а также список запланированных (а в будущем, при отсутствии — и завершенных) аудитов системы фармаконадзора. Этот список должен содержать даты, область проведения и состояние завершения аудитов провайдером услуг, специфические виды деятельности по фармаконадзору или места выполнения функций по фармаконадзору, а также операционные области взаимодействия, имеющие отношение к выполнению обязательств.

МФСФ должен содержать комментарии по аудитам, в ходе которых были получены значимые результаты. Это означает, что в перечне проведенных аудитов должны быть указаны результаты, которые были оценены как существенные или критические, а также краткое описание плана корректирующих или предупредительных действий с конечными сроками исполнения. Необходимо включить ссылку на полный отчет о проведенном аудите, а также на имеющиеся документы с планом корректирующих и предупредительных мер.

Комментарии удаляются только после того, как будут продемонстрированы результаты осуществления корректирующих действий и/или представлено подтверждение (в том числе независимой стороны) значительного улучшения системы.

МФСФ должен содержать также описание процессов регистрации, обработки и устранения выявленных в системе управления качеством отклонений.

Приложения к МФСФ должны включать (при наличии) список всех завершенных за 10-летний период аудитов и список запланированных аудитов.

МФСФ должен содержать описание системы фармаконадзора в текущий момент времени, но оценка функционирования и направленности системы фармаконадзора на предшествующих этапах может потребовать дополнительного ознакомления с этой системой.

Аудиторские факты состоят из записей, документальных подтверждений или иной информации, которая имеет отношение к критериям аудита и поддается проверке.

Применительно к системе фармаконадзора критерии аудита должны отражать требования, предъявляемые к системе фармаконадзора, в том числе к системе качества выполняемых процедур по фармаконадзору, которые определяются требованиями законодательства государств-членов и Правил надлежащей практики фармаконадзора [1].

Помимо МФСФ аудиту (и инспектированию) подлежат любые документы, включая отчеты по безопасности (ПОБ и РОБ), план управления рисками (ПУР), и включенные в ПУР системы управления риском.

Рекомендации по подготовке ПУР, ПОБ и РОБ можно получить на семинарах, регулярно проводимых ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России (на которых слушатели получают теоретические и практические навыки подготовки этих документов), и в публикациях в журнале «Безопасность и риск фармакотерапии».

2. АУДИТ СИСТЕМЫ ФАРМАКОНАДЗОРА, ОСНОВАННЫЙ НА ОЦЕНКЕ РИСКА

Оценка рисков осуществляется различными методами определения области риска.

Под риском понимается вероятность наступления события, которое может оказать влияние на достижение поставленных целей, с учетом серьезности его последствий и/или вероятности не обнаружения другими методами.

Основанный на оценке риска подход к аудитам ориентирован на области самого высокого риска для системы фармаконадзора организации, в том числе для системы качества. Первостепенное значение имеет риск причинения вреда здоровью населения. Риск оценивается на следующих этапах:

- планирование аудита на стратегическом уровне, результатом которого является стратегия аудита (долгосрочный подход), которая должна утверждаться высшим руководством;

- планирование аудита на тактическом уровне, результатом которого является программа аудита, установление целей аудита, а также области распространения аудита;

- планирование аудита на оперативном уровне, результатом которого является план аудита для отдельных аудиторских задач, определение приоритетов задач аудита на основании оценки рисков, использование методов выборочного исследования и тестирования, отчетность по результатам аудитов в соответствии с относительным уровнем риска, а также рекомендации по аудиту.

Оценка риска должна документально подтверждаться для стратегического, тактического и оперативного планирования аудиторской деятельности системы фармаконадзора в организации [1].

2.1. Планирование аудита на стратегическом уровне

Стратегия аудита представляет собой определение на высшем уровне планирования аудиторских мероприятий, проведение которых запланировано на срок более 1 года (как правило, на срок 2–5 лет). Эта стратегия включает в себя перечень аудиторских проверок, выполнение которых может быть достаточным. Целью ее использования является определение области, намеченной для проведения аудита, темы аудита, а также методов и допущений (включая, например, оценку риска), на которых основана программа аудита.

Стратегия аудита должна охватывать организацию управления процессом, управление рисками и средства внутреннего контроля всех составляющих системы фармаконадзора, включая следующие:

- а) все процессы и задачи системы фармаконадзора;

б) система качества деятельности в системе фармаконадзора;

в) взаимодействие и связующие звенья с другими подразделениями (при необходимости);

г) мероприятия по фармаконадзору, проводимые подчиненными организациями или делегированные другой организации (например, региональным центрам, представляющим информацию, филиалам держателя регистрационного удостоверения, таким третьим лицам, как подрядные организации и другие держатели регистрационных удостоверений).

Факторы риска, которые следует учитывать при оценке риска:

а) изменения в законодательстве государств-членов по фармаконадзору или настоящих Правилах;

б) крупная реорганизация или другие преобразования системы фармаконадзора, слияния, приобретения;

в) изменение ключевых управленческих функций;

г) нехватка надлежащим образом подготовленных и опытных сотрудников фармаконадзора (например, ввиду значительной текучести персонала, недостатков в процессах обучения, увеличения объемов работ);

д) существенные изменения в системе фармаконадзора с момента предыдущего аудита (например, введение новой базы данных по деятельности фармаконадзора или значительное обновление существующей базы данных, изменения процессов и видов деятельности с учетом новых требований законодательства государств-членов);

е) первый лекарственный препарат на рынке (для держателей регистрационных удостоверений);

ж) лекарственный препарат на рынке с введенными мерами минимизации рисков или другими условиями обращения, связанными с профилем безопасности лекарственных препаратов (например, назначение дополнительного мониторинга);

з) степень критичности процесса, в частности:

– для уполномоченных органов государств-членов — насколько критична область или процесс по отношению к надлежащему функционированию системы фармаконадзора

государств-членов и общей цели системы здравоохранения;

– для держателей регистрационных удостоверений — насколько критична область или процесс по отношению к надлежащему функционированию системы фармаконадзора. При принятии решения о проведении аудита какого-либо филиала или третьего лица держатель регистрационного удостоверения должен учитывать характер и критичность мероприятий по фармаконадзору;

и) результаты предыдущих аудитов (проводились ли когда-либо аудиты этой области или процесса, результаты предыдущего аудита);

к) выявленные процедурные недостатки (несоответствия), касающиеся конкретных областей деятельности или процессов;

л) другие организационные изменения, которые могут негативно отразиться на области деятельности или процессе (например, если происходит изменение такой вспомогательной функции, как информационно-технологическая поддержка) [1].

2.2. Планирование аудита на тактическом уровне

Программа аудита должна содержать перечень аудитов, запланированных на конкретный срок, обычно на 1 год. Подготовка программы аудитов должна осуществляться в соответствии с долгосрочной стратегией аудита и быть одобрена высшим руководством с общей ответственностью за оперативную и управленческую структуру.

Программа аудита основывается на надлежащей оценке рисков и должна быть ориентирована на оценку следующих аспектов:

а) качество системы фармаконадзора;

б) критические процессы в системе фармаконадзора;

в) ключевые составляющие контроля, опирающиеся на мероприятия фармаконадзора;

г) области высокого риска после внедрения процедур контроля и мер минимизации риска.

Программа аудита, основанная на оценке рисков, должна также учитывать результаты предыдущих аудитов, касающихся, прежде всего полноты охвата областей деятельности, направлений высокого риска, а также выполнения указаний руководства и (или) лиц, ко-

торые несут ответственность за систему фармаконадзора.

Документация программы аудита должна включать в себя краткое описание плана каждого аудита, который будет проведен, в том числе объем аудита и цели. Обоснование сроков, периодичности и объема отдельных аудитов, которые являются частью программы аудитов, должны основываться на документально оформленной оценке рисков. Основанные на оценке риска аудиты системы фармаконадзора должны выполняться регулярно в соответствии с требованиями законодательства государств-членов и международных договоров и актов, составляющих право Союза. Внесение обоснованных изменений в программу аудита должно быть надлежащим образом документировано [1].

2.3. Планирование и отчетность по аудиту на оперативном уровне

2.3.1. Планирование и сбор данных на местах

Организация должна внедрить процедуры, принятые в виде документов в письменной форме, с учетом планирования и проведения отдельных аудитов. Сроки реализации всех мер, необходимых для выполнения отдельного аудита, должны быть установлены в соответствующих процедурах, связанных с проведением аудита.

Организация должна обеспечить проведение аудитов в соответствии с этими процедурами согласно настоящему разделу.

Отдельные аудиты системы фармаконадзора должны проводиться в соответствии с утвержденной программой аудита, основанной на оценке рисков в соответствии с пунктом 5.1.2.2 настоящих Правил. При планировании отдельных аудитов аудитор определяет и оценивает риски, сопряженные с рассматриваемой областью, применяя самые подходящие методы выборочных исследований и тестирования. Метод выполнения аудита надлежащим образом документируется в плане проведения аудита.

2.3.2. Отчетность

Выводы аудиторов документально отражаются в аудиторском заключении и своевременно докладываются руководству. Процесс аудита должен включать в себя механизмы передачи выводов аудита объекту аудита, по-

лучения обратной связи и представления аудиторской отчетности руководству и заинтересованным сторонам, в том числе лицам, ответственным за систему фармаконадзора, в соответствии с требованиями законодательства государств-членов и международных договоров и актов, составляющих право Союза, и рекомендациями по аудиту системы фармаконадзора.

Результаты аудита должны представляться в соответствии с относительным уровнем риска и классифицироваться с целью указания их критичности по отношению к рискам, влияющим на систему фармаконадзора, процессы и компоненты процессов. Система классификации должна быть определена в описании системы качества фармаконадзора и должна учитывать следующие пороговые значения, которые следует использовать в дальнейшей отчетности:

- критическим является принципиальный недостаток (несоответствие) одного или нескольких процессов или выполняемых процедур системы фармаконадзора, который негативно влияет на всю систему фармаконадзора и/или права, безопасность и благополучие пациентов, и/или представляет собой потенциальную угрозу здоровью населения и/или серьезное нарушение требований законодательства;

- существенным является значительный недостаток (несоответствие) одного или нескольких процедур системы фармаконадзора, или принципиальный недостаток какой-либо части одного или нескольких процессов или выполняемых процедур фармаконадзора. Существенные недостатки могут отрицательно сказываться на всем процессе и/или системе фармаконадзора, а также на правах, безопасности и благополучии пациентов, и/или может представлять потенциальную опасность для здоровья населения и/или представлять собой нарушение требований законодательства государств-членов и международных договоров и актов, составляющих право Союза, которое, однако, не считается серьезным;

- несущественным является недостаток (несоответствие) какого-либо компонента одного или нескольких процессов или выполняемых процедур системы фармаконадзора, которые, как ожидается, не могут отрицательно сказаться на всей системе фармако-

надзора или процессе, и/или правах, безопасности и благополучии пациентов.

По вопросам, которые необходимо решать в срочном порядке, необходимо незамедлительно информировать руководство объекта аудита и высшее руководство.

2.4. Действия, основанные на результатах аудита

По завершению аудита должны быть приняты действия, соответствующие результатам аудита, которые могут включать: незамедлительные действия, оперативные действия, требующие принятия срочных решений и информирования соответствующих инстанций. Они должны приниматься в сроки, которые являются надлежащими, уместными и соответствующими относительному риску для системы фармаконадзора. Необходимо установить приоритеты корректирующих и предупредительных действий для устранения выявленных критических и существенных недостатков (несоответствий). Точные сроки действий, связанных с выявленным критическим недостатком (несоответствием), могут варьироваться в зависимости от характера выводов и запланированного действия.

Руководство организации обеспечивает наличие в организации механизма, позволяющего надлежащим образом решать вопросы, связанные с результатами аудита системы фармаконадзора.

Комплекс мероприятий должен включать в себя анализ изначальной причины выявленного недостатка, влияния выявленных результатов аудита, а также подготовку плана корректирующих и предупредительных мероприятий.

Высшее руководство и лица, наделенные руководящими полномочиями, должны позаботиться о том, чтобы предпринять все необходимые эффективные меры по устранению недостатков, выявленных в процессе аудита. Выполнение согласованных действий должно систематически контролироваться. Информация о ходе реализации корректировочных и предупредительных мероприятий должна периодически доводиться до сведения высшего руководства сообразно запланированным действиям. Подтверждение завершения комплекса корректировочных и предупредительных мероприятий должно надлежащим образом документироваться. Программа аудита должна предусматривать потенциальную возможность проведения контрольных аудитов, которые выполняются по мере необходимости, с целью подтверждения завершения выполнения согласованных действий [1].

предительных мероприятий должно надлежащим образом документироваться. Программа аудита должна предусматривать потенциальную возможность проведения контрольных аудитов, которые выполняются по мере необходимости, с целью подтверждения завершения выполнения согласованных действий [1].

3. СИСТЕМА КАЧЕСТВА И ДОКУМЕНТИРОВАНИЯ АСФ

3.1. Компетентность аудиторов и управления качеством аудиторской деятельности

Организация должна назначить конкретное лицо, которое будет отвечать за деятельность по аудиту в области фармаконадзора. Деятельность по выполнению аудитов системы фармаконадзора должна быть независимой. Руководство организации должно обеспечить и документировать независимость и объективность аудиторов.

Аудиторы должны быть свободны от вмешательства в определение объема аудита, проведение аудита системы фармаконадзора и информирование о результатах аудита. Основная отчетность должна направляться высшему руководству, которое несет полную ответственность за исполнительскую и управленческую структуру, что позволяет аудитору выполнять свои обязанности и представлять независимое и объективное аудиторское заключение. Аудиторы могут консультироваться с экспертами, персоналом, участвующим в процессах по фармаконадзору, а также с лицом, уполномоченным по фармаконадзору, при сохранении непредвзятого отношения и отсутствии влияния на объективность и качество выполняемых работ.

Аудиторы должны обладать требуемой квалификацией и поддерживать ее в части знаний, навыков и способностей, необходимых для эффективного проведения аудиторских мероприятий системы фармаконадзора, а также для участия в них. Аудиторы должны обладать навыками, умениями и знаниями в части:

- а) принципов, процедур и методов аудита;
- б) существующих нормативных правовых актов, руководств и других требований, относящихся к системе фармаконадзора;

- в) мероприятий, процессов и процедур фармаконадзора;
- г) систем управления;
- д) организационных систем.

Оценка качества аудиторской деятельности может осуществляться посредством текущей и периодической оценки всей аудиторской деятельности, отзывов объекта аудита и самооценки аудиторской деятельности (например, контроль качества аудиторской деятельности, соблюдение кодекса поведения, программ аудита и аудиторских процедур).

3.2. Аудиты, проведенные внешними поставщиками аудиторских услуг

Основная ответственность за функционирование и эффективность системы фармаконадзора лежит на организации. В случае если организация принимает решение прибегнуть к внешнему поставщику аудиторских услуг для выполнения требований по аудиту системы фармаконадзора на основе соответствующих требований, следует соблюсти следующие требования:

а) требования и подготовка оценки аудиторского риска, стратегии аудита, программы аудита и отдельных аудиторских заданий должны быть доведены организацией до сведения внешних поставщиков услуг в письменной форме;

б) объем работы, задачи и процедурные требования к проведению аудита должны быть доведены организацией до сведения внешних поставщиков услуг в письменной форме;

в) организация должна получить документальное подтверждение независимости и объективности внешних поставщиков аудиторских услуг;

г) внешний поставщик аудиторских услуг должен также соблюдать соответствующие требования, предусмотренные Правилами надлежащей практики фармаконадзора.

3.3. Хранение отчетов об аудитах

Отчеты об аудитах и сведения, подтверждающие завершение действий по результатам аудита, должны храниться в соответствии с требованиями, указанными в Правилах надлежащей практики фармаконадзора [1].

4. ТРЕБОВАНИЯ К ПРОВЕДЕНИЮ АУДИТА

4.1. Держатели регистрационных удостоверений

Держатели регистрационных удостоверений обязаны регулярно проводить аудиторские проверки своей системы фармаконадзора, основанные на оценке риска, включая аудит качества системы фармаконадзора, с целью обеспечения ее соответствия предъявляемым требованиям. Даты проведения аудитов и результаты проведенных аудитов, а также контрольных аудитов должны надлежащим образом документироваться.

4.2. Лицо, уполномоченное по фармаконадзору в государствах-членах

Лицо, уполномоченное по фармаконадзору в государствах-членах, должно получать отчеты о результатах аудита системы фармаконадзора, а также представлять информацию аудиторам, имеющим отношение к оценке рисков, включая сведения о состоянии выполнения корректирующих и предупредительных мероприятий. Лицо, уполномоченное по фармаконадзору в государствах-членах, должно получать информацию о результатах любого аудита, имеющего отношение к системе фармаконадзора в государствах-членах, вне зависимости от места его проведения.

4.3. Уполномоченные органы государств-членов

Уполномоченный орган государства-члена должен регулярно проводить независимые проверки задач системы фармаконадзора государств-членов, регулярный аудит своей системы фармаконадзора и основанные на рисках аудиты системы качества с целью обеспечения соответствия системы качества предъявляемым требованиям. Даты проведения и результаты проведенных аудитов, а также контрольных аудитов должны надлежащим образом документироваться [1].

5. ПРИНЯТАЯ МЕТОДОЛОГИЯ

В целях обеспечения согласованного и гармонизированного планирования и реализации аудитов и подготовки их отчетности аудиты, проводимые в уполномоченных органах государств-членов, должны основываться

на принятой терминологии и методологии [1, 2].

6. ТРЕБОВАНИЯ К АУДИТОРСКОЙ ОТЧЕТНОСТИ

6.1. Отчетность держателя регистрационного удостоверения

Держатель регистрационного удостоверения должен включить пояснительную запись по критическим и существенным результатам аудита системы фармаконадзора в мастер-файл системы фармаконадзора. Основываясь на результатах аудита, держатель регистрационного удостоверения должен обеспечить подготовку и реализацию соответствующего плана, в котором подробно указываются корректирующие и предупредительные мероприятия. После выполнения корректирующих и предупредительных мероприятий в полном объеме запись в МФСФ может быть удалена. Для удаления каких-либо сведений, касающихся аудита, из МФСФ требуются объективные подтверждающие данные. Держатель регистрационного удостоверения должен обеспечить включение списка всех запланированных и проведенных аудитов в приложение к МФСФ, а также выполнение всех запланированных аудитов с соблюдением обязательств по отчетности, предусмотренных законодательством и внутренними правилами

ми, применяемыми к отчетности. Даты и результаты проведенных аудитов, а также контрольных аудитов должны надлежащим образом документироваться.

6.2. Отчетность уполномоченных органов государств-членов

Уполномоченные органы государств-членов должны гарантировать соблюдение обязательств по представлению отчетности по выполненным аудитам в соответствии с законодательством, а также внутренними правилами, применяемыми к отчетности[1].

7. КОНФИДЕНЦИАЛЬНОСТЬ

С документами и информацией, собранной внутренним аудитором, следует обращаться с соблюдением требований законодательств государств-членов, в том числе в сфере защиты персональных данных и конфиденциальной информации[1].

ЛИТЕРАТУРА

1. Проект правил надлежащей практики фармаконадзора [Электронный ресурс]: http://www.eurasian-commission.org/ru/act/txnreg/deptexreg/konsultCommitet/Pages/drug_products.aspx (дата обращения: 17.03.2016).
2. Федеральный закон «Об обращении лекарственных средств» № 61-ФЗ от 22.12.2014г.

ОБ АВТОРАХ

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

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

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

Романов Борис Константинович. Заместитель генерального директора по научной работе, д-р мед. наук

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

АДРЕС ДЛЯ ПЕРЕПИСКИ

Романов Борис Константинович,
Romanov@expmed.ru

GUIDELINES FOR THE PLANNING AND IMPLEMENTATION OF PHARMACOVIGILANCE SYSTEMS AUDIT

S. V. Glagolev¹, Yu. V. Olefir², B. K. Romanov², R. N. Alyautdin²

¹ Federal Service for Surveillance in Healthcare of the Russian Federation, Moscow, Russia

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

Summary. General recommendations for planning and implementing of a risk-based approach to audits of pharmacovigilance systems of Marketing Authorisation Holders are presented. A review of the general requirements for audits and audit reporting is given. The role of the pharmacovigilance system master file in the planning of audits and inspections is discussed. The article contains practical recommendations for the Qualified Person Responsible for Pharmacovigilance in Marketing Authorisation Holders.

Key words: audit; safety; drug; pharmacovigilance

For citation: Glagolev SV, Olefir YuV, Romanov BK, Alyautdin RN. Guidelines for the planning and implementing of pharmacovigilance systems audit. *Safety and Risk of Pharmacotherapy* 2016; 3: 5–13.

REFERENCES

1. Good Pharmacovigilance practice (GVP) [Electronic resource]. — Available from: http://www.eurasiancommission.org/ru/act/texnreg/deptexreg/konsultComitet/Pages/drug_products.aspx (Cited — 17.03.2016).
2. Federal law «On circulation of medicines» № 61-FZ, 22.12.2014 (in Russian).

AUTHORS

Federal Service for Surveillance in Healthcare of the Russian Federation, 4, Bld. 1, Slavyanskaya sq., Moscow, 109074, Russian Federation

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

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

Olefir YuV. Director General. MD, DSc (Med)

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

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

РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ПОДГОТОВКЕ ДОКУМЕНТА, СОДЕРЖАЩЕГО РЕЗУЛЬТАТЫ МОНИТОРИНГА БЕЗОПАСНОСТИ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА ДЛЯ МЕДИЦИНСКОГО ПРИМЕНЕНИЯ

Ю. В. Олефир¹, Б. К. Романов¹, Р. Н. Аляутдин¹, С. В. Глаголев²

¹ Федеральное государственное бюджетное учреждение
«Научный центр экспертизы средств медицинского применения»
Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Россия
² Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения, Москва, Россия

Статья поступила 20.06.2016. Принята к печати 29.07.2016

Резюме: Представлены рекомендации для держателей регистрационных удостоверений лекарственных препаратов для медицинского применения по подготовке документа, содержащего результаты мониторинга безопасности лекарственного препарата для медицинского применения, который представляется в составе досье при подтверждении государственной регистрации, спустя 5 лет после первичной регистрации лекарственного препарата в России. Даны ссылки на нормативные правовые документы, даны конкретные примеры правильного оформления соответствующих разделов документа.

Ключевые слова: лекарственное средство; лекарственный препарат; фармаконадзор; подтверждение государственной регистрации.

Библиографическое описание: Олефир ЮВ, Романов БК, Аляутдин РН, Глаголев СВ. Рекомендации по подготовке документа, содержащего результаты мониторинга безопасности лекарственного препарата для медицинского применения. Безопасность и риск фармакотерапии 2016; 3: 14–21.

Согласно требованиям пункта 3 статьи 29 федерального закона № 61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств» [1], к заявлению о подтверждении государственной регистрации лекарственного препарата для медицинского применения должен прилагаться документ, содержащий результаты мониторинга безопасности лекарственного препарата для медицинского применения, проводимого заявителем, по форме, установленной соответствующим уполномоченным федеральным органом исполнительной власти.

Форма этого документа регламентирована Приказом Минздравсоцразвития Российской Федерации от 26.08.2010 № 749н «Об утверждении формы документа, содержащего результаты мониторинга безопасности лекарственного препарата для медицинского применения в целях подтверждения его государственной регистрации», и представлена в приложении к этому приказу.

Подготовка данного документа требует от его составителя предварительной работы со следующими источниками информации:

1. Отправка запроса в Росздравнадзор (примерно за 2 недели до начала подготовки документа), и получение ответной информации о случаях нежелательных реакций на препарат, внесенных в базу данных «АИС-Росздравнадзор-Фармаконадзор».

2. Информация по безопасности препарата, включенная держателем регистрационного удостоверения в последний периодический отчет по безопасности (ПОР, PSUR), и в последнюю версию плана управления рисками (ПУР).

3. Обновленные данные по безопасности, не вошедшие в последний ПОР, и в последнюю версию ПУР.

4. Информация из Государственного реестра лекарственных средств.

Рекомендации по оценке указанной информации были даны авторами ранее [2–7].

Рекомендации по правильному оформлению этого документа представлены авторами ниже в виде типового шаблона, в котором курсивом выделены те элементы, которые требуют редактирования (заполнения, или изменения указанных примеров, или удаления).

Приложение
к приказу Министерства здравоохранения
и социального развития Российской Федерации
от 26 августа 2010 г. № 749н

**Результаты мониторинга безопасности лекарственного препарата
для медицинского применения в целях подтверждения
его государственной регистрации**

1. Общие положения

1.1. Наименование и адрес юридического лица: *Название компании, Страна, Почтовый адрес.*

1.2. Номер регистрационного удостоверения лекарственного препарата для медицинского применения: *ЛП-000000.*

1.3. Дата регистрации лекарственного препарата: *«01» января 2013 г.*

1.4. Наименование лекарственного препарата:

Международное непатентованное или химическое наименование: *Наименование.*

Торговое наименование: *Наименование®*

1.5. Лекарственная форма, дозировка, способы введения и применения, срок годности лекарственного препарата: *Взять из инструкции по мед.применению на веб-сайте ГРЛС: <http://grls.rosminzdrav.ru/grls.aspx>*

1.6. Состав лекарственного препарата (перечень действующих и вспомогательных веществ, с указанием количества каждого из них): *Взять из инструкции по мед.применению на веб-сайте ГРЛС: <http://grls.rosminzdrav.ru/grls.aspx>.*

1.7. Период мониторинга безопасности лекарственного препарата для медицинского применения с *«01» января 2013 г по «31» декабря 2016 г.*

1.8. Дата предоставления результатов мониторинга безопасности лекарственного препарата для медицинского применения: *«10» января 2017 г.*

1.9. Результаты мониторинга безопасности лекарственного препарата для медицинского применения представлены:

Уполномоченный по фармаконадзору
(должность)

Фамилия И. О.
(Ф. И. О.)

(подпись)

**2. Результаты мониторинга безопасности лекарственного препарата
для медицинского применения**

2.1. Информация о зарубежных странах, в которых разрешено медицинское применение лекарственного препарата

Страна	Торговое наименование лекарственного препарата для медицинского применения	Дата регистрации лекарственного препарата для медицинского применения	Дата продления регистрации лекарственного препарата для медицинского применения	Отличия, содержащиеся в инструкции по применению (показания, противопоказания, режим дозирования и др.)
Европейский Союз	Наименование®	Сентябрь 2010 года	Бессрочно	Отличий нет
Более 50 стран, включая США и Японию	Наименование®	2009 год (США)	Бессрочно	Отличий нет
Индия	Наименование®	2010 год	01.02.2015	Режим дозирования — суточная доза в 2 раза меньше

Примечание: в том случае, если препарат не зарегистрирован в зарубежных странах, то следует объединить все колонки, начиная со второй строки в одну строку и указать в ней «препарат не зарегистрирован в зарубежных странах».

2.2. Информация о случаях приостановления применения и (или) запрета применения лекарственного препарата в зарубежных странах, в которых зарегистрирован лекарственный препарат для медицинского применения

Страна	Торговое наименование лекарственного препарата для медицинского применения	Дата (период) приостановления применения лекарственного препарата для медицинского применения	Основания приостановления применения лекарственного препарата для медицинского применения	Дата (период) запрета применения лекарственного препарата для медицинского применения	Основания для запрета применения лекарственного препарата для медицинского применения
<i>нет</i>	<i>нет</i>	<i>нет</i>	<i>нет</i>	<i>нет</i>	<i>нет</i>

Примечание: здесь и далее — при наличии информации, она должна быть внесена в таблицу.

2.3. Информация об отказах в регистрации лекарственного препарата в зарубежных странах

Страна	Торговое наименование лекарственного препарата для медицинского применения	Дата отказа в регистрации лекарственного препарата для медицинского применения	Основания, послужившие отказом в регистрации лекарственного препарата для медицинского применения
<i>нет</i>	<i>нет</i>	<i>нет</i>	<i>нет</i>

2.4. Информация о проведенных и (или) проводимых в период предоставления результатов мониторинга безопасности лекарственного препарата для медицинского применения клинических исследований на территории Российской Федерации и на территории других стран

Страна	Торговое наименование лекарственного препарата для медицинского применения	Цель проведения клинического исследования лекарственного препарата для медицинского применения	Сведения об этапе клинического исследования лекарственного препарата для медицинского применения или его завершении	Количество пациентов, участвующих в проведении клинического исследования лекарственного препарата для медицинского применения	Оценка результатов клинического исследования лекарственного препарата для медицинского применения
<i>нет</i>	<i>нет</i>	<i>нет</i>	<i>нет</i>	<i>нет</i>	<i>нет</i>

2.5. Информация о количестве пациентов, получавших лекарственный препарат для медицинского применения на территории Российской Федерации и на территории других стран, в которых разрешено его применение

Страна	Количество пациентов, получавших лекарственный препарат для медицинского применения	Общее количество упаковок лекарственного препарата для медицинского применения, которые получили пациенты
<i>Российская Федерация</i>	<i>83688</i>	<i>83568</i>
<i>Германия</i>	<i>42786</i>	<i>42178</i>
<i>США</i>	<i>222956</i>	<i>224296</i>
<i>Япония</i>	<i>30406</i>	<i>38040</i>

2.6. Информация о количестве лекарственного препарата для медицинского применения, поступившего в обращение на территории Российской Федерации и на территории других стран, где разрешено его медицинское применение

Страна	Количество упаковок лекарственного препарата для медицинского применения, поступивших в обращение
<i>Российская Федерация</i>	<i>835688</i>
<i>Германия</i>	<i>421786</i>
<i>США</i>	<i>2242956</i>
<i>Япония</i>	<i>380406</i>

2.7. Информация о выявленных побочных действиях, не указанных в инструкции по применению лекарственного препарата, развившихся при применении лекарственного препарата для медицинского применения на территории Российской Федерации

Количество сообщений о выявленных побочных действиях	Описание побочного действия	Источник сообщения о выявленном побочном действии	Возраст, пол пациента	Исход побочного действия (без осложнений, с осложнениями, летальный исход, неизвестно)
<i>нет сообщений</i>	<i>нет</i>	<i>нет</i>	<i>нет</i>	<i>нет</i>

2.8. Информация о серьезных нежелательных реакциях, развившихся при применении лекарственного препарата для медицинского применения на территории Российской Федерации

Количество сообщений о серьезных нежелательных реакциях	Описание серьезной нежелательной реакции	Источник сообщения о серьезной нежелательной реакции	Возраст, пол пациента	Исход серьезной нежелательной реакции (летальный исход, врожденные аномалии, пороки развития, угроза жизни, госпитализация, нарушение (ухудшение) здоровья пациента со стойким расстройством функций организма, стойкая утрата трудоспособности, инвалидность)
<i>нет сообщений</i>	<i>нет</i>	<i>нет</i>	<i>нет</i>	<i>нет</i>

2.9. Количество серьезных нежелательных реакций, развившихся при применении лекарственного препарата для медицинского применения на территории Российской Федерации

Расстройства и нарушения систем и органов	Количество серьезных нежелательных реакций	Доля от общего количества серьезных нежелательных реакций, %
Расстройства сердечно-сосудистой деятельности	0	0
Врожденные, наследственные и генетические нарушения	0	0
Нарушения со стороны органов зрения	0	0
Нарушения со стороны опорно-двигательного аппарата и соединительной ткани	0	0
Новообразования (доброкачественные, злокачественные и неизвестного характера (включая кисты и полипы))	0	0
Нарушения со стороны репродуктивной системы и молочных желез	0	0
Нарушения со стороны кожи и подкожной клетчатки	0	0
Хирургические вмешательства и терапевтические процедуры	0	0
Всего	0	0

2.10. Информация о единичных сообщениях о серьезных нежелательных реакциях, развившихся при применении лекарственного препарата для медицинского применения на территории Российской Федерации.

Расстройства и нарушения систем и органов	Единичные сообщения о серьезных нежелательных реакциях
Расстройства сердечно-сосудистой деятельности	0
Врожденные, наследственные и генетические нарушения	0
Нарушения со стороны органов зрения	0
Нарушения со стороны опорно-двигательного аппарата и соединительной ткани	0
Новообразования (доброкачественные, злокачественные и неизвестного характера (включая кисты и полипы))	0
Нарушения со стороны репродуктивной системы и молочных желез	0
Нарушения со стороны кожи и подкожной клетчатки	0
Хирургические вмешательства и терапевтические процедуры	0
Всего	0

2.11. Информация о непредвиденных нежелательных реакциях, развившихся при применении лекарственного препарата для медицинского применения на территории Российской Федерации

Количество сообщений о непредвиденных нежелательных реакциях	Описание непредвиденной нежелательной реакции	Источник сообщения о непредвиденной нежелательной реакции	Возраст, пол пациента	Исход непредвиденной нежелательной реакции (летальный исход, врожденные аномалии, пороки развития, угроза жизни, госпитализация, нарушение (ухудшение) здоровья пациента со стойким расстройством функций организма, стойкая утрата трудоспособности, инвалидность)
<i>нет сообщений</i>	<i>нет</i>	<i>нет</i>	<i>нет</i>	<i>нет</i>

2.12. Количество непредвиденных нежелательных реакций, развившихся при применении лекарственного препарата для медицинского применения на территории Российской Федерации

Расстройства и нарушения систем и органов	Количество непредвиденных нежелательных реакций	Доля от общего количества непредвиденных нежелательных реакций, %
Расстройства сердечно-сосудистой деятельности	0	0
Врожденные, наследственные и генетические нарушения	0	0
Нарушения со стороны органов зрения	0	0
Нарушения со стороны опорно-двигательного аппарата и соединительной ткани	0	0
Новообразования (доброкачественные, злокачественные и неизвестного характера (включая кисты и полипы))	0	0
Нарушения со стороны репродуктивной системы и молочных желез	0	0
Нарушения со стороны кожи и подкожной клетчатки	0	0
Хирургические вмешательства и терапевтические процедуры	0	0
Всего	0	0

2.13. Информация о единичных сообщениях о непредвиденных нежелательных реакциях, развившихся при применении лекарственного препарата для медицинского применения на территории Российской Федерации.

Расстройства и нарушения систем и органов	Единичные сообщения о непредвиденных нежелательных реакциях
Расстройства сердечно-сосудистой деятельности	0
Врожденные, наследственные и генетические нарушения	0
Нарушения со стороны органов зрения	0
Нарушения со стороны опорно-двигательного аппарата и соединительной ткани	0
Новообразования (доброкачественные, злокачественные и неизвестного характера (включая кисты и полипы))	0
Нарушения со стороны репродуктивной системы и молочных желез	0
Нарушения со стороны кожи и подкожной клетчатки	0
Хирургические вмешательства и терапевтические процедуры	0
Всего	0

2.14. Информация о приостановлении применения на территории Российской Федерации лекарственного препарата для медицинского применения по причинам, связанным с безопасностью данного лекарственного препарата

Дата приостановления применения лекарственного препарата	Причина приостановления применения лекарственного препарата	Комментарии
<i>Применение не приостанавливалось</i>	<i>нет</i>	<i>нет</i>

2.15. Информация об изъятии из гражданского оборота лекарственного препарата для медицинского применения по причинам, связанным с безопасностью данного лекарственного препарата

Дата изъятия из гражданского оборота лекарственного препарата для медицинского применения	Причина изъятия из гражданского оборота лекарственного препарата для медицинского применения	Комментарии
<i>Препарат не изымался из оборота</i>	<i>нет</i>	<i>нет</i>

2.16. Информация о принятых решениях о внесении изменений в инструкцию по медицинскому применению лекарственного препарата для медицинского применения, включая изменения следующих сведений:

- а) лекарственная форма с указанием наименований и количественного содержания (активности) фармацевтических субстанций и вспомогательных веществ;
- б) показания для применения;
- в) противопоказания для применения;
- г) режим дозирования, способ введения, при необходимости время приема лекарственного препарата, продолжительность лечения (в том числе у детей до и после одного года);
- д) меры предосторожности при применении;
- е) симптомы передозировки, меры по оказанию помощи при передозировке;
- ж) указание, при необходимости, особенностей действия лекарственного препарата при первом приеме или при его отмене;
- з) описание, при необходимости, действий врача (фельдшера), пациента при пропуске приема одной или нескольких доз лекарственного препарата;
- и) возможные побочные действия при применении лекарственного препарата;
- к) взаимодействие с другими лекарственными препаратами и (или) пищевыми продуктами;
- л) указание возможности и особенностей медицинского применения лекарственного препарата беременными женщинами, женщинами в период грудного вскармливания, детьми, взрослыми, имеющими хронические заболевания;
- м) сведения о возможном влиянии лекарственного препарата для медицинского применения на способность управлять транспортными средствами, механизмами.

Дата внесения изменений в инструкцию по применению лекарственного препарата для медицинского применения	Изменения, которые внесены в инструкцию по применению лекарственного препарата для медицинского применения	Основание для внесения изменения в инструкцию по применению лекарственного препарата для медицинского применения
<i>01.10.2013</i>	<i>Изменение срока годности</i>	<i>Установлено увеличение срока годности с 2 до 3 лет для раствора во флаконах</i>
<i>21.06.2014</i>	<i>В разделы «Фармакодинамика», «Фармакодинамика», «Особые группы пациентов», «Дети» внесены уточняющие данные о применении у детей.</i> <i>В разделы «Показания к применению», «Табличное резюме по нежелательным реакциям» внесены редакторские правки</i>	<i>Установлена эффективность и безопасность у детей в возрасте до 18 лет.</i>

01.09.2015	<i>Редакторские правки</i>	<i>Коррекция ошибок</i>
17.11.2015	<i>В раздел «Фармакодинамика» добавлена дополнительная сравнительная информация по механизму действия. Редакторские правки</i>	<i>Появление новых данных о механизме действия. Приведение данных раздела в табличную форму, коррекция ошибок.</i>

* Результаты мониторинга безопасности лекарственного препарата представляются заявителем в целях подтверждения государственной регистрации лекарственного препарата для медицинского применения.

ЛИТЕРАТУРА

1. Федеральный закон «Об обращении лекарственных средств» № 61-ФЗ от 22.12.2014 г.
2. Руководство по экспертизе лекарственных средств. Т. IV. М.: ПОЛИГРАФ-ПЛУС; 2014.
3. Романов БК, Бунытян НД, Олефир ЮВ, Бондарев ВП, Прокофьев АВ, Ягудина РИ, Аляутдин РН, Ковалева ЕЛ, Переверзев АП, Затолочина КЭ, Казаков АС, Комратов АВ, Пастернак ЕЮ. Рекомендации по порядку определения взаимозаменяемости лекарственных препаратов. Ведомости Научного центра экспертизы средств медицинского применения 2015; (2): 3–8.
4. Солдатов АА, Авдеева ЖИ, Олефир ЮВ, Меркулов ВА, Бондарев ВП. Безопасность биологических препаратов. Сообщение 2. Проблемы безопасности биоподобных препаратов. БИОпрепараты. Профилактика, диагностика, лечение 2016; 16 (2): 78–89.
5. Кутехова ГВ, Лепахин ВК, Романов БК. Выявление назначения лекарственных средств с нарушениями предписаний инструкции (off-label) в педиатрической практике. Ведомости Научного центра экспертизы средств медицинского применения 2012; (3): 23–27.
6. Снегирева ИИ, Затолочина КЭ, Озерецковский НА, Романов БК, Миронов АН. Фармаконадзор вакцин в России: нормативно-правовое регулирование, особенности развития на современном этапе. Ведомости Научного центра экспертизы средств медицинского применения 2014; 4: 27–31.
7. Романов БК, Глаголев СВ, Поливанов ВА, Леонова МВ. Мониторинг безопасности лекарственных средств. Безопасность и риск фармакотерапии 2014; 3: 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.

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

Романов Борис Константинович. Заместитель генерального директора по научной работе, д-р мед. наук.

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

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.

АДРЕС ДЛЯ ПЕРЕПИСКИ

Романов Борис Константинович
Romanov@expmed.ru

GUIDELINES FOR THE PREPARATION OF A DOCUMENT CONTAINING THE DRUG SAFETY MONITORING RESULTS

Yu. V. Olefir¹, B. K. Romanov¹, R. N. Alyautdin¹, S. V. Glagolev²

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

² Federal Service for Surveillance in Healthcare of the Russian Federation, Moscow, Russia

Summary: Recommendations for the Marketing Authorisation Holders for the preparation of the document containing the results of the monitoring of safety of the drug, which is presented as part of the dossier at the state registration confirmation in 5 years after the initial registration of the drug in Russia are given. Links to legal documents, and specific examples of the proper execution of the relevant sections of the document are represented.

Key words: safety; drug; pharmacovigilance; confirmation of state registration

For citation: Olefir YuV, Romanov BK, Alyautdin RN, Glagolev SV. Guidelines for the planning and implementing of pharmacovigilance systems audit. *Safety and Risk of Pharmacotherapy*. 2016;3:16–24

REFERENCES

1. Federal law «On circulation of medicines» № 61-FZ, 22.12.2014 (in Russian).
2. Guidance on the expertise of drugs. V. IV. Moscow: POLYGRAPH PLUS; 2014 (in Russian).
3. Romanov BK, Bunyatyan ND, Olefir YuV, Bondarev VP, Prokofyev AB, Yagudina RI, Alyautdin RN, Kovaleva EL, Pereverzev AP, Zatolochina KE, Kazakov AS, Komratov AV, Pasternak EYu. Recommendations on the procedure for determining the interchangeability of medicinal products. *Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products Bulletin* 2015; (2): 3–8.
4. Soldatov AA, Avdeeva ZhI, Olefir YuV, Merkulov VA, Bondarev VP. The safety of biological preparations. Part 2. Safety issues of biosimilars. *BIOpreparations. Prevention, Diagnosis, Treatment* 2016; 16 (2): 78–89.
5. Kutekhova GV, Lepakhin VK, Romanov BK. Detection of violations in prescribing medicines (off-label prescriptions) in pediatric patients. *Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products Bulletin* 2012; (3): 23–27.
6. Snegireva II, Zatolochina KE, Ozeretskovsky NA, Romanov BK, Mironov AN. Vaccine pharmacovigilance in Russia, legal and regulatory framework, current stage of development. *Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products Bulletin* 2014; 4: 27–31.
7. Romanov BK, Glagolev SV, Polivanov VA, Leonova MV. Monitoring of drug safety. *Safety and Risk of Pharmacotherapy* 2014; 3: 11–14.

AUTHORS

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

Olefir YuV. Director General. MD, DSc (Med)

Romanov BK. Deputy Director General for science. MD, DSc (Med)

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

Federal Service for Surveillance in Healthcare of the Russian Federation, 4, bld. 1, Slavyanskaya sq., Moscow, 109074, Russian Federation

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

ФИЗОСТИГМИН КАК АНТИНОЦИЦЕПТИВНОЕ СРЕДСТВО: ВОЗМОЖНЫЙ ПУТЬ ПОВЫШЕНИЯ БЕЗОПАСНОСТИ АНЕСТЕЗИОЛОГИЧЕСКОГО ПОСОБИЯ

А. Немировский

Кафедра анестезиологии Калифорнийского университета

Статья поступила 22.06.2016. Принята к печати 30.07.2016

Резюме: Создание новых безопасных анальгетических средств является актуальной задачей, решение которой позволит повысить эффективность анестезиологического пособия. Целью настоящего исследования явилось изучение анальгетического действия физостигмина, вводимого интратекально. Антиноцицептивное действие оценивалось с помощью метода «плантарной» стимуляции. Физостигмин при этом пути введения проявлял анальгетическое действие в раннем послеоперационном периоде. Действие физостигмина может быть обусловлено влиянием на спинальные звенья системы контроля афферентного входа.

Ключевые слова: физостигмин; анальгезия; контроль афферентного входа; холинергическая передача.

Библиографическое описание: Немировский А. Физостигмин как антиноцицептивное средство: возможный путь повышения безопасности анестезиологического пособия. Безопасность и риск фармакотерапии 2016; 3: 22–27.

Важной задачей анестезиологического пособия, во многом определяющей успех оперативного вмешательства, является адекватное обезболивание пациента. Вместе с тем, несмотря на широкий спектр лекарственных препаратов, снижающих болевое восприятие, вызываемые ими побочные эффекты являются стимулом к поиску принципиально новых групп анальгетиков.

Известно, что спинальное введение холиномиметиков и антихолинэстеразных средств вызывает антиноцицептивный эффект [1]. Ингибиторы ацетилхолинэстеразы вызывают обезболивание в экспериментах на крысах, однако в опытах на овцах не удалось получить аналогичное действие [2–4]. Учитывая, что действие антихолинэстеразных средств зависит от концентрации ацетилхолина, можно априорно предположить, что вызываемая ими анальгезия будет различаться в зависимости от степени участия холинергической системы на спинальном уровне. Установлено, что спонтанная спинальная холинергическая активность представлена у крыс, но не у овец. Однако, и у овец неостигмин при интратекальном введении в раннем послеоперационном периоде, вызывал анальгезию [5, 6].

Целью настоящей работы явилось сравнительное исследование антиноцицептивного эффекта антихолинэстеразного препарата физостигмина при интратекальном введении в раннем (остром) и позднем послеоперационном исследовании.

1. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЙ

Эксперименты на животных проведены в соответствии с требованиями Этического комитета Калифорнийского университета. Были использованы самцы крыс Sprague Dawley весом 300–350 г. Животные содержались в индивидуальных боксах при температуре воздуха 23 при 12-часовом цикле день-ночь. Вода и пища были свободно доступны ad libitum. Тестирование проводили в течение «светлого» цикла. Для интратекального введения использовали субарахноидальный катетер, вводимый по методике, описанной Т. Yaksh и Т. Rudy [7]. Для внутривенного введения использовался катетер, установленный в яремной вене. Под общим наркозом (кислород, закись азота и галотан) через атланта-окципитальную мембрану вводили катетер, который достигал уровня поясничных

сегментов. Оба катетера выводились на спину животного для предотвращения их повреждения. Через 1 час после операции животные полностью восстанавливались.

Крысы, проявлявшие любые признаки неврологического дефицита или неадекватное поведение, выводились из эксперимента. Сразу после операции животные разделялись на две группы: первая группа исследовалась в течение 1–4 часов после операции, в то время как вторая группа включалась в эксперимент через 3–5 дней после операции.

Ноцицепция оценивалась в тесте «плантарной стимуляции» [8]. Влияние на ноцицепцию определялось по изменению латентного периода на болевую стимуляцию лапы. Для предотвращения повреждения тканей лапы животного было введено время прерывания стимуляции (cut-off time) 15 сек. Исходный латентный период определялся как среднее трех определений с 5-минутным интервалом до введения лекарственных препаратов. После введения препарата латентный период определялся в течение 2 часов после введения с целью определения максимального значения.

Все используемые в эксперименте вещества растворялись в 0,9 % растворе натрия хлорида и вводились интратекально в объеме 10 мкл или внутривенно в объеме 1 мл/кг.

В качестве позитивного контроля в конце эксперимента использовалось интратекальное введение 10 мкл 2 % лидокаина. Данные, полученные у животных, которые в течение 3 последующих за введение минут не парализовались, исключались из исследования.

Ноцицептивный ответ каждой крысы трансформировался в показатель максимально возможный эффект (МВЭ)

$$\% \text{ МВЭ} = \frac{[A - B]}{[\text{cut} - \text{offtime} - B]} \cdot 100;$$

где A — латентный период после введения; B — латентный период до введения.

Сравнение результатов между группами животных проводили с помощью однофакторного дисперсионного анализа ANOVA. Анализ парных данных проводили используя тест Student-Newman-Keuls, где значение $P < 0,05$ считалось значимым.

2. РЕЗУЛЬТАТЫ

Физостигмин в дозе 10 или 20 мкг интратекально, введенный через 1–4 часа после

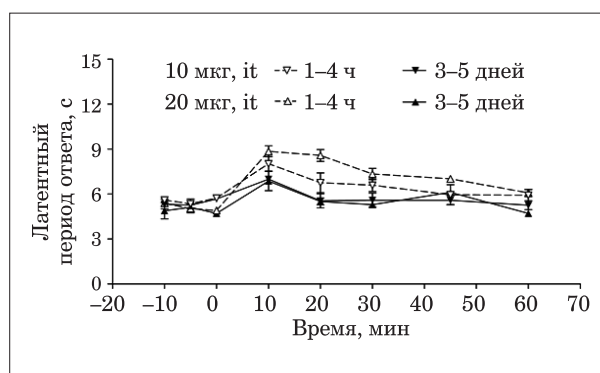


Рис. 1. Влияние физостигмина 10 и 20 мкг it на латентный период ноцицептивного ответа крыс через 1–4 часа или 3–5 дней после операции. Каждая точка представляет усредненный ответ 5–6 животных. «0 мин» — время введения препарата.

операции, зависимо от дозы увеличивал латентный период ноцицептивного ответа (Рис. 1). % МВЭ составил $26,7 \pm 4,7\%$ и $43 \pm 3,8\%$ соответственно. Антиноцицептивный ответ достигал максимума через 10 мин после введения и возвращался к исходному уровню через 45 и 60 мин после введения 10 и 20 мкг физостигмина соответственно. Различия для двух доз были статически значимыми. Значимая разница была получена также при сопоставлении AUC обеих доз.

При использовании тех же доз физостигмина на 3-й — 5-й день после операции латентный период ответа, а также длительность антиноцицептивного эффекта значительно сокращались (Рис. 1). % МВЭ составил $17,2 \pm 1,9$ и $21,6 \pm 4,6\%$ для соответственно 10 или 20 мкг.

Внутривенное введение физостигмина через 1–4 часа после операции в дозах 50 и 100 мкг/кг выявило зависимое от дозы влияние на латентный период реакции. % МВЭ составил $13,7 \pm 6,6$ и $42,8 \pm 7,6\%$ для 50 и 100 мкг/кг соответственно. Разница между эффектами, полученными для этих доз, не была статистически значимой. При введении тех же доз через 3–5 дней после операции у животных отмечено менее выраженное влияние на латентный период. Аналогичная незначимая разница наблюдалась при обработке данных AUC. Статистический анализ также показал, что влияние 100 мкг/кг внутривенного введения физостигмина было значительно более выражено в раннем послеоперационном периоде по сравнению с действием, отмеченным через 3–5 дней после операции.

Для оценки роли холинергических механизмов в спинальной анальгезии при введении ингибиторов холинэстеразы была проведена дополнительная серия экспериментов с внутривенным введением физостигмина и интратекальным введением холиноблокатора атропина. Оба препарата вводились в остром послеоперационном периоде, так как в этот период физостигмин проявлял максимальный антиноцицептивный эффект. Атропин, введенный без физостигмина не вызывал изменений латентного периода ноцицептивных реакций экспериментальных животных. Не было отмечено изменения ноцицептивного порога при введении физостигмина в дозе 100 мкг/кг через 20 мин после введения атропина. Процентное выражение МПЭ комбинации атропина и физостигмина было значительно меньше процентного выражения МПЭ физостигмина без атропина и не отличался от контроля.

3. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

В настоящем исследовании показано, что интратекальное и внутривенное введение ингибитора холинэстеразы физостигмина у оперированных крыс в остром периоде вызывало более выраженный антиноцицептивный эффект, чем при применении той же дозы через 3 дня после операции. Это позволяет предположить, что спинальная холинергическая система активирована в раннем послеоперационном периоде. Способность атропина при интратекальном введении предотвращать эффекты при системном введении физостигмина позволяет предположить, что, холинергические структуры, активируемые в раннем послеоперационном периоде, расположены скорее на спинальном, чем на супраспинальном уровне.

Результаты настоящего исследования соответствуют ранее полученным Bouaziz, et al. данным, показавшим, что антихолинэстеразные средство неостигмин не эффективно у овец через 5 дней после операции, вызывает обезболевание в раннем послеоперационном периоде [5].

Основываясь на наших данных и результатах предыдущих исследований можно предположить, что в раннем послеоперационном периоде развивается состояние активации эндогенной системы, включающей холинергическое звено. Этот феномен наблюдался у различных видов животных не зависимо от

уровня спонтанной холинергической активности. Мы не знаем достоверно, что может быть причиной повышенной активации спинальной холинергической системы.

Согласно гипотезе американских исследователей, послеоперационная боль повышает холинергический тонус и соответственно эффект ингибиторов холинэстеразы [5]. Эта гипотеза была подтверждена другими учеными, показавшим, что электрическая стимуляция ноцицептивных первичных афферентов приводит к увеличению уровня ацетилхолина в спинномозговой жидкости [6]. Несколько доказательств поддерживают эту гипотезу, хотя механизм остается неясным.

Ряд поведенческих, электрофизиологических и биохимических экспериментов показал, что болевые стимулы, нанесенные на одну часть тела были способны угнетать ответ на другой болевой стимул, наносимый удаленный участок [9–17]. Очевидно, что эндогенные антиноцицептивные системы действуют через как проприоспинальные, так и супраспинальные механизмы. Последний обозначается как диффузный ингибирующий болевой контроль (ДИБК) [8]. Медиатором, который выделяется в ответ на активацию нисходящей ДИБК, является серотонин, хотя имеются указания, что может быть вовлечен норадреналин. Возможно, что медиатором в проприоспинальной системе является ацетилхолин. Однако, возможно, что ни норадреналин, ни ДИБК не вовлечены в проприоспинальную холинергическую систему. Другая группа ученых показала, что болевая колоректальная стимуляция угнетается термически вызванным ноцицептивным рефлексом [4]. Этот эффект устранялся интратекальным предварительным введением меисергида или атропина, но не фентоламина, и взаимодействие с дорзолатеральными канатиками не изменяло влияния холиноблокаторов.

Кроме того, последние исследования дают основания предположить, что острая послеоперационная боль может относиться к разновидности боли, не вызывающей ДИБК.

Другой триггер, который может увеличивать активность эндогенной антиноцицептивной системы, является стресс, связанный с операцией. Было показано в ряде исследований, что стрессорные воздействия способны вызвать антиноцицепцию. Этот феномен называется вызванная стрессом анальгезия (ВСА). Антиноцицептивный ответ, вызван-

ный различными воздействиями окружающей среды, отличается от фармакологического. Считается, что некоторые формы ВСА интегрируют супраспинальную часть, которая обеспечивает анальгезию через нисходящие пути, другие используют проприоспинальные пути. Показаны опиоидные и неопиоидные механизмы развития ВСА, имеющие, вероятно, холинергические связи, которые не изучены в достаточной степени. Можно предположить наличие скорее супраспинального, чем спинального уровня анальгезии, однако, это было продемонстрировано только в модели анальгезии, использующей стимуляцию лап.

Так как хирургическая операция является стрессорным событием, мы можем утверждать, активация эндогенных механизмов способна угнетать ноцицепцию. Эти механизмы могут включать холинергическую систему, которая будет увеличивать уровень ацетилхолина и влияние ингибиторов холинэстеразы. Представленные данные и предыдущие схожие исследования являются попыткой создания принципиально новых анальгетиков, а немедленная послеоперационная боль может быть показанием для использования в будущем ингибиторов холинэстеразы как анальгетических средств [19–22].

4. ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В раннем послеоперационном периоде ноцицептивная стимуляция сама по себе способна запускать антиноцицептивную систему. Ноцицептивные стимулы, исходящие из хирургической раны, могут вызывать ВСА. Оба эти события, использующие одинаковые/различные пути, приводят к активации спинальных холинергических нейронов с последующим увеличением в спинномозговой жидкости уровня ацетилхолина и эффектов ингибиторов холинэстеразы.

Результаты настоящего исследования могут иметь определенное клиническое значение, так как немедленная послеоперационная боль может быть мишенью для ингибиторов холинэстеразы.

ЛИТЕРАТУРА

- Nemirovsky A, Niv D. Cholinergic Mechanisms and antinociception. In: Aronoff GM, Parris WC, Pawl RP, Raj PP, eds. *Current Review of Pain*. Current Science, Inc; 1996. C. 10–22, 1996.
- Detweiler DJ, Eisenach JC, Tong C, Jackson C. A cholinergic interaction in alpha sub 2 adrenoceptor-mediated antinociception in sheep. *J Pharmacol Exp Ther* 1993; 265: 536–42.
- Bouaziz H, Hewitt C, Eisenach JC. Spinal neostigmine potentiation of alpha sub 2-adrenergic agonist analgesia: dexmedetomidine versus clonidine. *Reg Anesth* 1995 in press.
- Zhuo M, Gebhart GF. Tonic cholinergic inhibition of spinal mechanical transmission. *Pain* 1991; 46: 211–22.
- Bouaziz H, Tong C, Eisenach JC. Postoperative analgesia from intrathecal neostigmine in sheep. *Anesthesia & Analgesia* 1995; 80: 1140–4.
- Eisenach JC, Detweiler DJ, Tong C, D'Angelo R, Hood DD. Cerebrospinal fluid norepinephrine and acetylcholine concentrations during acute pain. *Anesthesia & Analgesia* 1996; 82: 621–6.
- Yaksh T, Rudy TA. Studies on the direct spinal action of narcotics in the production of analgesia in the rat. *J Pharmacol Exp Ther* 1977; 202 (2): 411–28.
- Kraus E, Besson JM, Le Bars D. Behavioral model for diffuse noxious inhibitory controls (DNIC): potentiation by 5-hydroxytryptophan. *Brain Research* 1982; 231 (2): 461–5.
- Cadden SW, Villanueva L, Chitour D, Le Bars D. Depression of activities of dorsal horn convergent neurons by propriospinal mechanisms triggered by noxious input; comparison with diffuse noxious inhibitory controls (DNIC). *Brain Research* 1983; 275 (1): 1–11.
- Bouhassira D, Villanueva L, Bing Z, Le Bars D. Involvement of the subnucleus reticularis dorsalis in diffuse noxious inhibitory controls in rat. *Brain Research* 1992; 595 (2): 353–7.
- Bouhassira D, Bing Z, Le Bars D. Studies of brain structures involved in diffuse noxious inhibitory controls in the rat: the rostral ventromedial medulla. *Journal of Physiology* 1993; 463: 667–87.
- Morgan MM, Gogas KR, Basbaum AI. Diffuse noxious inhibitory controls reduce the expression of noxious stimulus-evoked Fos-like immunoreactivity in the superficial and deep laminae of the rat spinal cord. *Pain* 1994; 56 (3): 347–52.
- Zhuo M, Gebhart GF. Inhibition of a cutaneous nociceptive reflex by a noxious visceral stimulus is mediated by spinal cholinergic and descending serotonergic systems in the rat. *Brain Research* 1992; 585 (1–2): 7–18.
- Morton CR, Maisch B, Zimmermann M. Diffuse noxious inhibitory controls of lumbar spinal neurons involve a supraspinal loop in the cat. *Brain research* 1987; 410 (2): 347–52.
- (DNIC) in animals and in man. *Патологическая физиология и экспериментальная терапия* 1992; 4: 55–65.
- Le Bars D, Dickenson AH, Besson JM. Diffuse noxious inhibitory controls (DNIC). I. Effects on dorsal horn convergent neurons in the rat. *Pain* 1979; 6 (3): 283–304.
- Chitour D, Dickenson AH, Le Bars D. Pharmacological evidence for the involvement of serotonergic

- mechanisms in diffuse noxious inhibitory controls (DNIC). *Brain Research* 1982; 236 (2): 329–37.
18. Men DS, Matsui Y. Activation of descending noradrenergic system by peripheral nerve stimulation. *Brain Research Bulletin* 1994; 34 (3): 177–82.
 19. Peters ML, Schmidt AJ, Van den Hout MA, Koopmans R, Sluijter ME. Chronic back pain, acute postoperative pain and the activation of diffuse noxious inhibitory controls (DNIC). *Pain* 1992; 50 (2): 177–87.
 20. Lewis JW, Cannon JT, Liebeskind JC. Involvement of central muscarinic cholinergic mechanisms in opioid stress analgesia. *Brain Res* 1983; 270: 289–293.
 21. MacLennan AJ, Drugan RC, Maier SF. Long-term stress-induced analgesia blocked by scopolamine. *Psychopharmacology* 1983; 80: 267–268.
 22. Mayer DJ, Watkins LR. Multiple endogenous opiate and nonopiate analgesia systems. *Adv Pain Res Ther* 1984; 6: 253–276.

ОБ АВТОРАХ

Харборский медицинский центр Калифорнийского университета, США, Калифорния 90509, Торранс, ул. Уэст-Карсон, 1000. Медицинский центр Уэст-Хилла, США, Калифорния 91307, Уэст-Хилл, Медицинский центр, 7300.

Немировский Александр. Кафедра анестезиологии, профессор.

АДРЕС ДЛЯ ПЕРЕПИСКИ

Александр Немировский
aynemir@gmail.com

PHYSOSTIGMINE AS AN ANTINOCICEPTIVE AGENT: A POSSIBLE WAY TO IMPROVE THE SAFETY OF ANESTHESIA

A. Nemirovsky

Anesthesiology Department of University of California, Los-Angeles

Summary. Search for new safe analgesics is an urgent task that will increase the safety and efficiency of anesthesia. The aim of this study was to investigate the analgesic effect of intrathecally administered physostigmine. Antinociceptive effect was evaluated by using the method «plantar» stimulation. Administered intrathecally physostigmine caused analgesic action in the early postoperative period. Efficiency of physostigmine may be due to the influence on cholinergic links of afferent gate control system at spinal level.

Key words: physostigmine; analgesia; afferent gate control; cholinergic transmission

For citation: Nemirovsky A. Physostigmine as an antinociceptive agent: a possible way to improve the safety of anesthesia. *Safety and Risk of Pharmacotherapy* 2016; 3: 22–27.

REFERENCES

1. Nemirovsky A, Niv D. Cholinergic Mechanisms and antinociception. In: Aronoff GM, Parris WC, Pawl RP, Raj PP, eds. *Current Review of Pain*. Current Science, Inc; 1996. P. 10–22, 1996.
2. Detweiler DJ, Eisenach JC, Tong C, Jackson C. A cholinergic interaction in alpha sub 2 adrenoceptor-mediated antinociception in sheep. *J Pharmacol Exp Ther* 1993;265:536–42.
3. Bouaziz H, Hewitt C, Eisenach JC. Spinal neostigmine potentiation of alpha sub 2-adrenergic agonist analgesia: dexmedetomidine versus clonidine. *Reg Anesth* 1995 in press.
4. Zhuo M, Gebhart GF. Tonic cholinergic inhibition of spinal mechanical transmission. *Pain* 1991; 46: 211–22.
5. Bouaziz H, Tong C, Eisenach JC. Postoperative analgesia from intrathecal neostigmine in sheep. *Anesthesia & Analgesia* 1995; 80: 1140–4.
6. Eisenach JC, Detweiler DJ, Tong C, D'Angelo R, Hood DD. Cerebrospinal fluid norepinephrine and acetylcholine concentrations during acute pain. *Anesthesia & Analgesia* 1996; 82: 621–6.
7. Yaksh T, Rudy TA. Studies on the direct spinal action of narcotics in the production of analgesia in the rat. *J Pharmacol Exp Ther* 1977; 202 (2): 411–28.
8. Kraus E, Besson JM, Le Bars D. Behavioral model for diffuse noxious inhibitory controls (DNIC): potentiation by 5-hydroxytryptophan. *Brain Research* 1982; 231 (2): 461–5.
9. Cadden SW, Villanueva L, Chitour D, Le Bars D. Depression of activities of dorsal horn convergent neurons by propriospinal mechanisms triggered by noxious input; comparison with diffuse noxious inhibitory controls (DNIC). *Brain Research* 1983; 275 (1): 1–11.
10. Bouhassira D, Villanueva L, Bing Z, Le Bars D. Involvement of the subnucleus reticularis dorsalis in

- diffuse noxious inhibitory controls in rat. *Brain Research* 1992; 595 (2): 353–7.
11. Bouhassira D, Bing Z, Le Bars D. Studies of brain structures involved in diffuse noxious inhibitory controls in the rat: the rostral ventromedial medulla. *Journal of Physiology* 1993; 463: 667–87.
12. Morgan MM, Gogas KR, Basbaum AI. Diffuse noxious inhibitory controls reduce the expression of noxious stimulus-evoked Fos-like immunoreactivity in the superficial and deep laminae of the rat spinal cord. *Pain* 1994; 56 (3): 347–52.
13. Zhuo M, Gebhart GF. Inhibition of a cutaneous nociceptive reflex by a noxious visceral stimulus is mediated by spinal cholinergic and descending serotonergic systems in the rat. *Brain Research* 1992; 585 (1–2): 7–18.
14. Morton CR, Maisch B, Zimmermann M. Diffuse noxious inhibitory controls of lumbar spinal neurons involve a supraspinal loop in the cat. *Brain research* 1987; 410 (2): 347–52.
15. (DNIC) in animals and in man. *Pathological physiology and experimental therapy* 1992; 4: 55–65.
16. Le Bars D, Dickenson AH, Besson JM. Diffuse noxious inhibitory controls (DNIC). I. Effects on dorsal horn convergent neurons in the rat. *Pain* 1979; 6 (3): 283–304.
17. Chitour D, Dickenson AH, Le Bars D. Pharmacological evidence for the involvement of serotonergic mechanisms in diffuse noxious inhibitory controls (DNIC). *Brain Research* 1982; 236 (2): 329–37.
18. Men DS, Matsui Y. Activation of descending noradrenergic system by peripheral nerve stimulation. *Brain Research Bulletin* 1994; 34 (3): 177–82.
19. Peters ML, Schmidt AJ, Van den Hout MA, Koopmans R, Sluiter ME. Chronic back pain, acute postoperative pain and the activation of diffuse noxious inhibitory controls (DNIC). *Pain* 1992; 50 (2): 177–87.
20. Lewis JW, Cannon JT, Liebeskind JC. Involvement of central muscarinic cholinergic mechanisms in opioid stress analgesia. *Brain Res* 1983; 270: 289–293.
21. MacLennan AJ, Drugan RC, Maier SF. Long-term stress-induced analgesia blocked by scopolamine. *Psychopharmacology* 1983; 80: 267–268.
22. Mayer DJ, Watkins LR. Multiple endogenous opiate and nonopiate analgesia systems. *Adv Pain Res Ther* 1984; 6: 253–276.

AUTHORS

Departments of Anesthesiology Harbor UCLA Medical Center, 1000 West Carson Street, Torrance, California, 90509 and West Hills Medical Center, 7300 Medical Center Dr, West Hills, CA, 91307

Nemirovsky A. MD, PhD

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ГЕМАТОТОКСИЧНОСТЬ

С. С. Постников, М. Н. Костылева, А. Н. Грацианская, А. Е. Ермилин

*Кафедра клинической фармакологии РНИМУ им. Н. И. Пирогова
Отделение клинической фармакологии РДКБ*

Статья поступила 18.07.2016. Принята к печати 28.08.2016

Резюме: В обзоре представлены основные виды гематологических осложнений, связанных с проводимой фармакотерапией – прежде всего цитопенические синдромы, а также нарушения коагуляции. Приводятся факторы риска и механизмы развития этих нарушений. Подчеркивается важность осознания врачами существования лекарственной патологии (болезни) как отдельного вида ятрогении.

Ключевые слова: лекарственная гематотоксичность; анемия; лейкопения; тромбоцитопения; коагулопатия; частота возникновения; механизм действия.

Библиографическое описание: Постников СС, Костылева МН, Грацианская АН, Ермилин АЕ. Лекарственная гематотоксичность. Безопасность и риск фармакотерапии 2016; 3: 28–35.

Осложнения фармакотерапии в виде поражения системы крови известны еще с 1934 г., когда была обнаружена способность амидопирин вызывать агранулоцитоз. С тех пор список лекарственных средств (ЛС), оказывающих гематотоксическое действие, существенно расширился (ЛС из 22 групп), а система крови (наряду с печенью и почками) является объектом пристального внимания в доклинических и клинических испытаниях на безопасность ЛС.

Вместе с тем лекарственная дискразия крови в целом не такое уж частое явление: 1–2 на 1000 пользователей, однако сильно различаясь по отдельным группам и препаратам. При этом одно и то же ЛС может вызывать различные типы гематологических нарушений [1].

Уязвимость крови по отношению к ЛС, являющимися химическими веществами, обусловлена высокой скоростью обновления клеточных элементов. Так, в норме эритроциты, тромбоциты и нейтрофилы продуцируются со скоростью приблизительно 1–3 млн/сек, а когда потребность в них возрастает (гемолитическая анемия, нагноительные процессы), эта скорость может увеличиваться в 8 раз. Подобно другим быстро обновляемым тканям (кишечник, гонады) костный мозг особенно чувствителен к некоторым классам ЛС — иммуносупрессивные и противоопухолевые препараты, — при этом последние ответственны за 61 % гематотоксичности [2].

В диагностике гематотоксичности важную роль играет тщательный лекарственный

анамнез, выявляющий сведения как о принимаемых (прописанные или купленные без рецепта, пищевые добавки, запрещенные ЛС), так и применявшихся последние 6 месяцев препаратах.

ЛС, которые приводят к гематотоксическим расстройствам, поражают либо костный мозг и ретикуло-эндотелиальную систему, либо непосредственно форменные элементы периферической крови [3].

Классификация лекарственных поражений (ЛП) крови по клинко-патогенетическому принципу предложена Э. Е. Козловским и И. Г. Лаврецким [4]. Она включает ЛП клеток эритроцитарного и лейкоцитарного рядов, а также лекарственные коагулопатии различного происхождения — токсического, иммунологического, энзимологического. Однако в классификации ЛП тромбоцитарного роста не выделены в отдельную группу.

1. ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ПОРАЖЕНИЯ ЭРИТРОЦИТАРНОГО РЯДА

1.1. Иммунная гемолитическая анемия (ИГА)

В 12–24 % всех случаев ИГА причиной являются ЛС, с частотой 1:1 000 000. Количество ЛС, вызывающих ИГА, выросло с 30 в 1980 г. до более 130 в 2011 г. Наиболее часто вызывают ИГА лекарства в следующем порядке: цефалоспорины (цефтриаксон, цефтазидим), пенициллины (пиперацillin), нестероидные противовоспалительные средства (ибупрофен), хинин [5–7].

Самый частый механизм лекарственной анемии этого типа — гаптенный: действующий препарат или его метаболит связываются с некоторыми из белков мембраны эритроцитов и против этого комплекса образуются антитела IgM и IgG типов. Результатом является внутрисосудистый гемолиз с развитием анемии, а в отдельных случаях — острой почечной недостаточности (ОПН), ДВС, шока [3, 8].

В ряде случаев ИГА может носить аутоиммунный характер: например, метилдопа (по одной из гипотез) изменяет структуру мембран эритроцитов, в результате чего они воспринимаются как чужеродные и к ним вырабатываются антитела.

Возможен также иммунокомплексный механизм, при котором ЛС (пробенецид, ибупрофен, хинин, сульфонамиды) связываются с мембраной эритроцита, после чего этот комплекс (неоантиген) активирует комплемент, вызывая внутрисосудистый гемолиз [9, 10].

1.2. Эритроцитарные энзимопатии

Гемолитическая анемия неиммунного генеза наиболее часто связывается с дефицитом Г-6-ФДГ, который передается по наследству с доминантным геном, связанным с X-хромосомой, вследствие чего эта аномалия чаще наблюдается у мужчин. Хотя дефицит Г-6-ФДГ является самой распространенной энзимопатией эритроцитов, его частота не одинакова в различных популяциях. Так, на территории СНГ она наиболее высока у азербайджанцев 7 %, а среди русских 1 % [11].

Дефектный ген Г-6-ФДГ — «молчащий» ген, и нужна провокация для выявления этой аномалии. При дефиците Г-6-ФДГ не обеспечивается необходимый редуцирующий потенциал в виде восстановленного глутатиона, в результате чего мембрана эритроцитов становится проницаемой для окислителей, которые, проникая в клетку, разрушают ее (нитрофураны, сульфонамиды, хинин, парацетамол).

Тем не менее роль у Г-6-ФДГ вспомогательная, а главным защитником эритроцита выступает антиоксидант глутатион, дефицит редуцированной формы которого может сформироваться в результате плохой работы пентозофосфатного цикла (исходно низкий уровень глутатион-синтетазы) или дефицита рибофлавина (вит В₂) — активатора глутатион-редуктазы [11].

Однако действие окислителей может усиливаться не только вследствие дефицита тех или иных эритроцитарных энзимов, но и определяться уровнем печеночного глутатиона. Его продукция может снижаться в результате нехватки фолатов (действие антагонистов фолиевой кислоты — метатрексат, даракрим), от которых, в частности, зависит синтез метионина — предшественника глутатиона.

Надо иметь в виду, что причины гемолиза, связанного с дефицитом Г-6-ФДГ, могут находиться за пределами организма ребенка. Так, описаны случаи гемолитической болезни новорожденных, имеющих эту энзимопатию, если женщина в период беременности принимала витамины К и С.

Помимо этого тяжелого осложнения, гемолитический криз при дефиците Г-6-ФДГ может сопровождаться тубулярным некрозом с развитием ОПН и частой потребностью в диализе [11, 12].

1.3. Метгемоглобинемия

В норме не более 3 % гемоглобина (Hb), ген которого содержит 2-х валентное железо, окисляется, образуя афункциональный метгемоглобин (MtHb) с 3-х валентным железом. Восстановление MtHb осуществляется MtHb-редуктазой. В случае дефицита этого фермента — возрастного (дети грудного возраста) или наследственного — и применения некоторых ЛС (фенацетин, сульфонамиды, туберкулостатики), катализирующих окисление Hb в MtHb, происходит накопление последнего. Кроме того, у грудных детей циркулирует некоторое количество легко окисляемого фетального Hb [11]. Клинически метгемоглобинемия проявляет себя разлитым цианозом и симптомами гипоксии.

1.4. Апластическая анемия (АА)

Апластическая анемия проявляется панцитопенией в сочетании с гипоцеллюлярным костным мозгом [8]. Из всех видов анемий это наиболее тяжелое, жизнеугрожающее осложнение фармакотерапии со смертностью, иногда достигающей 50 % [10].

Список ЛС, у которых имеется хотя бы слабая связь с АА (степень доказательности С), включает несколько десятков препаратов [10]. Среди них: НПВС, сульфонамиды, туберкулостатики, антиконвульсанты.

С более высокой степенью достоверности (В), вследствие выявленной частоты, отмечены всего 4 препарата, среди которых заметно

выделяется линезолид (1:2900), ацетазоламид (1:18 000), карбамазепин (3–4:100 000), хлорамфеникол (1:18 000).

Линезолид — антибиотик резерва, применяемый для лечения инфекций, вызванных Гр (+) бактериями, особенно ванкомицин-резистентных энтерококков и стафилококков (включая MRSA). Вызываемая линезолидом миелосупрессия, за счет ингибирования синтеза митохондриального белка [13], носит обычно время-зависимый характер (продолжительность лечения ≥ 2 -х недель), является легкой по своим проявлениям (только лабораторные изменения) и обратимой после отмены препарата [14]. Больные с исходно худшими показателями периферической крови (низкий гематокрит) более склонны к развитию миелосупрессии при приеме линезолида.

В отдельных случаях за счет снижения дозы препарата удастся возобновить лечение линезолидом с нужным эффектом и без гематотоксичности [15].

Наряду с панцитопенией линезолид может вызвать у некоторых больных истинную (парциальную) красноклеточную аплазию, также связанную с длительностью лечения и также обратимую после отмены АБ [16]. По мнению того же автора, картина костного мозга при этом напоминает таковую при приеме хлорамфеникола.

Хлорамфеникол (левомицетин) — ветеран антибактериальной терапии, но, несмотря на «возраст» (синтезирован в 1947 г.), остается в клинической практике вследствие высокой эффективности при тифо-паратифозных заболеваниях и абсцессах мозга (один из немногих АБ хорошо проникает в мозговую ткань). Однако в ряде случаев применение хлорамфеникола бывает прекращено вследствие развития миелосупрессии — дозозависимой (≥ 50 мг/кг) и проходящей после отмены АБ или апластической анемии — спонтанно необратимой, с частотой смерти 1 случай на 21–36 тыс. пользователей [10]. Апластическая анемия — дозозависимая реакция, чаще связана с приемом препарата через рот, но у отдельных пациентов может развиваться даже при использовании глазных капель (0,25 % раствор), содержащих хлорамфеникол [17]. При обоих типах поражения костного мозга большую роль играет преморбид — поражение печени с нарушением элиминации препарата.

Считается, что высокореактивные метаболиты хлорамфеникола (нитрозо- и гидроксиаминовые, а также группа р-нитро-сульфотиазола) ассоциированы с АА [18]. Эта точка зрения как будто подтверждается тем, что тиамфеникол-дериват хлорамфеникола, не содержащий этой группы, не вызывал АА, что и позволяет активно его использовать. Однако другие авторы причисляют тиамфеникол к группе ЛС, способных вызвать индуцированную красноклеточную аплазию [9].

Трудность диагностики АА, индуцированной хлорамфениколом обусловлена тем, что она может развиваться спустя недели, месяцы и даже годы после окончания приема препарата.

2. ПОРАЖЕНИЕ ЛЕЙКОЦИТАРНОГО РОСТКА (НЕЙТРОПЕНИЯ И АГРАНУЛОЦИТОЗ)

Эти поражения составляют примерно 40 % всех лекарственных повреждений кроветворения.

Нейтропенией считается снижение количества клеток $< 1500 \cdot 10^9/\text{л}$ [1].

Агранулоцитоз (лейкоциты $< 1000 \cdot 10^9/\text{л}$, нейтрофилы $< 500 \cdot 10^9/\text{л}$) — одно из наиболее тяжелых проявлений лекарственной дискразии крови с частотой в среднем 4,7 случая на 1 млн населения в год, широко варьируя в разных странах: Голландия — 2, Франция — 1,32–6,2, Швеция — 12,8–30. Смертность от этого тяжелого осложнения фармакотерапии (ФТ) в результате неуправляемых инфекций достигает в западных странах 5–10 % [1]. Считается также, что каждый пятый случай агранулоцитоза заканчивается впоследствии острым лейкозом, а смертность может составить 10–30 % [3, 4, 19].

В ряде случаев действие ЛС на белую кровь может быть раздельным: при агранулоцитозе целью являются стромальные клетки и предшественники нейтрофилов, а при нейтропении — только периферические клетки. Подавление костного мозга или разрушение циркулирующих клеток белого ряда, как правило, имеет дозозависимый характер, и зависит также от продолжительности (повторяемости) лечения и природы препарата — например, прямой цитотоксический эффект цитостатиков.

Помимо противоопухолевых препаратов, где цитопения развивается как ожидаемый эффект, список ЛС, способных вызвать ней-

тропению/агранулоцитоз, включает 77 названий (почти всех лекарственных групп). Среди них антиревматические, противоревматические, кардиоваскулярные и антибактериальные (АБ, сульфонамиды) средства, а также сульфо-содержащие соединения (ко-тримоксазол, сульфосалазин). Однако с доказанной частотой — 7 препаратов: карбимазол (0,2–0,5 %), метамизол (0,2–0,5 %), прокаинамид (0,56 %), пропильтиоурацил (0,2–0,56 %), сульфосалазин (0,6 %), клозапин (0,7–0,8 %), тиклопидин (2,4 %) [19].

Вычислен также относительный риск агранулоцитоза для НПВС: он оказался наибольшим у метамизола и индометацина, а наименьшим у ибупрофена [21].

Усиливает вероятность развития ЛС-нейтропении/агранулоцитоза исходно измененный анализ крови и сопутствующие болезни элиминирующих органов (печень, почки) с кумуляцией препарата до токсического уровня [20].

У отдельных препаратов нейтропения носит иммунный характер по большей части гаптенный или опосредованный комплексом — β -лактамы, пропильтиоурацил, прокаинамид.

Совершенно другим образом оказывает нейтропенический эффект атипичный антипсихотик клозапин: метаболит-опосредованное угнетение образования АТФ и глутатиона с индукцией апоптоза [19].

К счастью, в большинстве случаев ЛП-нейтропения/агранулоцитоз обратимы после отмены вызвавшего их препарата, однако на это уходят 3–4 недели. Вместе с тем, если абсолютное число нейтрофилов превышает $500\text{--}700 \cdot 10^9/\text{л}$ и нет активной инфекции, а ЛС жизненно необходимо пациенту, то лечение этим препаратом может быть иногда продлено, но при участии гематолога.

Хотя у одних пациентов нейтропения носит преходящий (после отмены «виновного» препарата), доброкачественный характер, у других она прогрессирует до агранулоцитоза при одной и той же концентрации препарата в крови в обоих случаях. В качестве объяснения этого феномена допускается, что при так называемой доброкачественной нейтропении происходит адекватная стимуляция g-CSF (гранулоцит-колониестимулирующий фактор) и отсутствие таковой при переходе нейтропении в агранулоцитоз-идиосинкратический механизм [1].

3. ТРОМБОЦИТОПЕНИЯ И ТРОМБОЦИТОПАТИЯ

К 2008 г. было описано более 100 ЛС, способных вызвать тромбоцитопению [4] и этот список с тех пор постоянно пополнялся. Хотя точная встречаемость не известна, ЛС-тромбоцитопения оценивается примерно в 10–18 случаев на 1 млн пользователей [5]. Понятно, что ее частота будет колебаться в зависимости от выбранных критериев. Так Flanagan [8] предлагает считать тромбоцитопенией количество пластинок $<100 \cdot 10^9/\text{л}$. Другие же авторы [22] ведут отсчет от 150 000 мм^3 или $>50\%$ снижение от исходного уровня, они же делят тромбоцитопению на умеренную (20 000–150 000 мм^3) и тяжелую ($<20\,000 \text{ мм}^3$).

Кроме того, частота тромбоцитопении будет определяться природой применяемого ЛС: при приеме хинина и хинидина 26:1 000 000, а в случае с ко-тримоксазолом 38:1 000 000 [23]. Также частое развитие тромбоцитопении связывается с применением препаратов солей золота, тиазидных диуретиков, вальпроатов, хлорамфеникола, рифампицина, ганцикловира [4, 22].

Как и другие лекарственные осложнения, тромбоцитопения — диагноз исключения и всегда нужно учитывать другие возможные причины — вирусные инфекции, аутоиммунные заболевания, а также псевдотромбоцитопению (тромбоцитопения разведения).

Развитие индуцированной ЛС тромбоцитопении осуществляется несколькими механизмами как иммунного так и неиммунного генеза, действующих на разных уровнях.

Так полагают, что линезолид может вызывать обратимую миелосупрессию за счет токсического действия на мегакариоцитарный росток с последующей тромбоцитопенией и у взрослых она встречается в 15–20 % случаев. При этом риск ассоциированной с линезолидом тромбоцитопении может усиливаться у больных, предварительно леченных ванкомицином, имеющих почечную недостаточность, низкую для возраста массу тела, исходно меньшее количество тромбоцитов, а также при большой продолжительности лечения. Приписывается также линезолиду (как и хлорамфениколу) способность вызывать в тромбоцитах вторичную митохондриальную недостаточность с нарушением энергетического обмена и дыхания и последующей их гибелью [24, 25].

Тромбоцитолитиз гаптенного типа (образование неоантигена из связи ЛС с белками плазмы или мембраны тромбоцитов и образование антител к нему) связывается с действием пенициллина, цефалоспоринов, блокаторов H_2 -гистаминовых рецепторов, ко-тримоксазола [26]. У ко-тримоксазола к тому же возможен, по мнению [27], и другой механизм тромбоцитопении, связанный с длительностью лечения и подавлением дигидрофолат редуктазы. А индуцированная гепарином иммунная тромбоцитопения вызывается антителами, направленными против комплекса гепарин + 4 фактор тромбоцитов [8].

И, наконец, есть группа ЛС, которая не разрушает тромбоциты, а делает их функционально несостоятельными, с угрозой кровотечения: препараты золота; антиагреганты (аспирин, клопидогрель) в дозо-зависимой манере за счет необратимой блокады ЦОГ-1 и нарушения синтеза тромбоксана; флуоксетин и некоторые трициклические антидепрессанты — за счет ингибирования обратного захвата серотонина и снижения его запасов в тромбоцитах [8].

4. ЛЕКАРСТВЕННЫЕ КОАГУЛОПАТИИ

Известно более 100 ЛС, способных изменить коагуляционные свойства крови [28].

4.1 Гиперкоагуляция

На основании мета-анализа клинических и постмаркетинговых исследований рофекоксиба, целекоксиба и вальдекоксиба было высказано предположение, что тромботические осложнения (инфаркт миокарда, ТЭЛА), обусловленные гиперкоагуляцией, являются класс-специфическим эффектом селективных ингибиторов ЦОГ-2. Объяснение наблюдаемого феномена состоит в том, что эта подгруппа НПВС подавляет ЦОГ-зависимый синтез простаглицлина клетками сосудистого эндотелия, но не влияет на продукцию тромбоцитарного тромбоксана. Это нарушает баланс между тромбогенным (тромбоксан) и антитромбогенным (простаглицлин) факторами в сторону преобладания первого, что и ведет к тромбозу [29].

Также на основании мета-анализа было показано нарастание тромботических осложнений (3,3–26 %) на фоне применения эритропоэтина с увеличением риска смертности. Связывают это с дозо-зависимым усилением

активности эндотелиальных клеток и тромбоцитов [8].

Оральные контрацептивы — наиболее известный класс ЛС, вызывающих венозные тромбозы (1–2:10 000 женщин в год) за счет приобретаемой резистентности к активированному протеину С. При этом риск тромбозов увеличивается при сочетании оральных контрацептивов с прогестинном [28].

Хорошо знакомы онкогематологам тромботические возможности L-аспарагиназы, которая через гидролиз эссенциальной аминокислоты-аспарагина снижает синтез антитромбогенных факторов — антитромбина III, протеинов С и S.

При длительном лечении кортикостероидами и АКТГ (синактен депо) может развиваться гиперкоагуляция, т.к. препараты активируют факторы II, V, VIII и фибриноген, подавляют фибринолиз, а также ускоряют агрегацию тромбоцитов [3].

4.2. Гипокоагуляция

4.2.1. Циркулирующие антикоагулянты

Синдром приобретенной гемофилии — образование ингибиторов (аутоантител) к VIII фактору — может быть связано с ЛС: антибиотиками, психотропными средствами, флюдарбином, интерферон, изониазид.

Индуктировать образование волчаночных антикоагулянтов и антифосфолипидных антител могут такие ЛС как хлорпромазин, гидралазин, фенитоин, хинин, прокаинамид [8].

4.1.2. Гипопротромбинемия

Применение антибактериальных препаратов широкого спектра действия (сульфонамиды, ампициллин, хлорамфеникол, тетрациклин) вызывает дефицит витамин К-зависимых факторов свертывания.

Цефалоспорины (цефокситин) и особенно те, у которых в боковой цепи содержится N-метил-тиотетразоловая группа (моксалактам, цефоперазон), вызывают гипопротромбинемия, при этом риск кровотечения может усилиться при их сочетании с варфарином [8].

Геморрагические осложнения при лечении антикоагулянтами прямого и непрямого действия (гепарин, варфарин) могут наступать при следующих обстоятельствах [3]:

- 1) при несоблюдении противопоказаний;
- 2) при ошибочном применении высоких доз;
- 3) при неправильном контроле лечения;
- 4) при одновременном применении ЛС, способных усилить действие антикоагулянтов.

тов — цефалоспорины, ацетилсалициловая кислота, сульфонамиды, содержащие Mg слабительные средства, пентоксифиллин, фибринолитики;

5) у лиц с «медленным» аллельным вариантом гена CYP2C9*3 и, соответственно, снижением печеночного клиренса варфарина и кумуляцией препарата [30].

5. ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, система крови, к сожалению, является мишенью, на которую оказывают нежелательное действие многие ЛС. Возникающие гематологические осложнения иногда принимают характер второго, теперь уже ятрогенного заболевания, нередко опаснее того, по поводу которого назначались эти ЛС, ухудшая прогноз в ряде случаев до фатального.

ЛИТЕРАТУРА

- Flanagan RJ, Dunk L. Haematological toxicity of drugs used in psychiatry. *Hum. Psychopharmacol. Clin. Exp.* 2008; 23: 27–41.
- Bloom J. Principles of Hematotoxicology: Laboratory Assessment and Interpretation of Data. *Toxicol Pathol March* 1993; 21 (2): 130–134.
- Анастасов А, Петров М. Лекарственные поражения крови и кроветворных органов. В кн.: Маджраков Г, Попхристов П, ред. Лекарственная болезнь. София: Медицина и физкультура; 1973. С. 307–349.
- Зборовский АБ, Тюрников ИН, Белоусов ЮБ. Лекарственные поражения системы крови. В кн.: Неблагоприятные побочные эффекты лекарственных средств. М.: Медицинское информационное агентство; 2008. С. 449–487.
- Barbaryan A, Iyina G, Nwankwo N et al. Ibuprofen-Induced Hemolytic Anemia. *Case Reports in Hematology* 2013; Article ID 142865, 3 pages.
- Marik PE, Parekh P. Life-threatening piperacillin-induced immune haemolysis in a patient with cystic fibrosis. *BMJ Case Reports.* 2013; 2013: bcr2012007801. doi:10.1136/bcr-2012-007801.
- Chen F, Zhan Z. Severe drug-induced immune haemolytic anaemia due to ceftazidime. *Blood Transfusion.* 2014; 12 (3): 435–437. doi:10.2450/2014.0237-13.
- Mintzer DM, Billet SN, Chmielewski L. Drug-Induced Hematologic Syndromes. *Advances in Hematology* 2009; Article ID 495863, 11 pages. doi:10.1155/2009/495863.
- Ammus S. et al. Drug-induced red cell dyscrasias. *Blood Reviews* 1989; 3 (2): 71–82.
- Li E, Ceja E, Hoffman JM. Anemias. В кн.: Tisdale JE, Miller DA, ред. Drug-induced Diseases: Prevention, Detection, and Management. Bethesda; 2010. С. 973–87.
- Эритроцитарные энзимопатии. В кн.: Ташев Т, ред. Врожденные и приобретенные энзимопатии. Москва: Медицина; 1980. С. 72–90.
- Постников СС, Галаева СС, Галаев ВС. Необычный побочный эффект азитромицина у ребенка 5 лет. *Лечебное дело* 2006; 3: 84–85.
- Plachouras D, Giannitsioti E, Athanassia S, Kontopidou F, Papadopoulos A, Kanellakopoulou K, Giarmarelou H. *Clinical Infectious Diseases* 2006; 43(9): e89–e91.
- Gerson SL, Kaplan SL, Bruss JB, et al. Hematologic Effects of Linezolid: Summary of Clinical Experience. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 2002; 46(8): 2723–2726.
- William B., McNamee Jr. Resumption of Linezolid Therapy after Myelotoxicity. *Clinical Infectious Diseases* 2003; С. 741–742.
- Monson T, Schichman SA, Zent CS. Linezolid-Induced Pure Red Blood Cell Aplasia. *Clinical Infectious Diseases* 2002; 35 (3): e29–e31.
- Shukla P, Bansode FW, Singh RK. Chloramphenicol toxicity: A review. *J Med Sci* 2011; 2: 1313–1316.
- Гусель ВА, Маркова ИВ. Справочник педиатра по клинической фармакологии. Л.: Медицина; 1989.
- Fausel CA. Neutropenia and agranulocytosis. В кн.: Tisdale JE, Miller DA, ред. Drug-induced Diseases: Prevention, Detection, and Management. Bethesda; 2010. С. 973–87.
- Падейская ЕН. Ко-тримоксазол (бисептол). Значение в современной клинической практике и рекомендации по применению. М.: Медпрактика-М; 2003.
- Белоусов ЮБ, Гуревич КГ. Нежелательные реакции со стороны системы кроветворения. В кн.: Общая и частная клиническая фармакокинетика. М.: 2006. С. 432–34.
- Jones KL, Kiel PJ. Thrombocytopenia. В кн.: Tisdale JE, Miller DA, ред. Drug-induced Diseases: Prevention, Detection, and Management. Bethesda; 2010. С. 929–90.
- Kaufman DW, Kelly JP, Johannes CB et al. Acute thrombocytopenic purpura in relation to the use of drugs. *Blood* 1993; 82 (9): 2714–2718.
- Young LS. Hematologic Effects of Linezolid versus Vancomycin. *Clin Infect Dis* 2004; 38 (8): 1065–1066.
- Natsumoto B, Yokota K, Omata F, Furukawa K. Risk factors for linezolid-associated thrombocytopenia in adult patients. *Infection.* 2014; 42(6): 1007–1012.
- Papaioannides D, Bouropoulos C, Korantzopoulos P. Co-trimoxazole induced acute thrombocytopenic purpura. *Emerg Med J* 2003; 20: e3.
- Hudaoglu O, Tokgöz Y. Acute Lymphoblastic Leukemia in Association with Long Term Exposure to Trimethoprim-Sulfamethoxazole. *Indian pediatrics* 2007; 44(4): 311–2.
- Garwood CL. Thromboembolic diseases». В кн.: Tisdale JE, Miller DA, ред. Drug-induced Diseases: Prevention, Detection, and Management. Bethesda; 2010. С. 941–61.
- Насонов ЕЛ. Применение нестероидных противовоспалительных препаратов в медицине в начале 21 века. *РМЖ* 2003; 11 (7): 375–378.
- Сычев ДА, Раменская ГВ, Игнатъев ИВ, Кулес ВГ. Клиническая фармакогенетика: Учебное пособие. Кулес ВГ, Бочкова НП, ред. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2007.

ОБ АВТОРАХ

ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н. И. Пирогова Минздрава России, 117997, г. Москва, ул. Островитянова, д. 1. Кафедра клинической фармакологии.

Постников Сергей Сергеевич. Профессор кафедры клинической фармакологии, д.м.н.

Костылева Марина Николаевна. Доцент кафедры клинической фармакологии, зав. отделением клинической фармакологии ФГБУ «РДКБ» Министерства здравоохранения России, к.м.н.

Грацианская Анна Николаевна. Доцент кафедры клинической фармакологии, к.м.н.

Ермилин Алексей Евгеньевич. Ассистент кафедры клинической фармакологии

DRUG INDUCED HAEMATOTOXICITY

S. S. Postnikov, M. N. Kostilyova, A. N. Gratsianskaya, A. E. Ermilin

*Pirogov Russian National Research Medical University,
Department of Clinical Pharmacology of Central State Pediatric Hospital, Moscow, Russia*

Summary: The main types of hematological complications related to ongoing pharmacotherapy — (different types of cytopenia, as well as coagulopathy) are presented. The risk factors and mechanisms of development of these disorders are discussed. The authors emphasize the importance of awareness by doctors of the existence of drug induced pathology (disease) as a separate type of iatrogeny.

Key words: Drug haematotoxicity; anemia; leucopenia; thrombocytopenia; coagulopathy; incidence; mechanism of action

For citation: Postnikov SS, Kostilyova MN, Gratsianskaya AN, Ermilin AE. Drug induced haemototoxicity. *Safety and Risk of Pharmacotherapy*. 2016; 3: 28–35

REFERENCES

- Flanagan RJ, Dunk L. Haematological toxicity of drugs used in psychiatry. *Hum. Psychopharmacol. Clin. Exp.* 2008; 23: 27–41.
- Bloom J. Principles of Hematotoxicology: Laboratory Assessment and Interpretation of Data. *Toxicol Pathol March* 1993; 21 (2): 130–134.
- Anastasov A, Petrov M. Drug induced haematotoxicity. In: Madjakov G, Pophristov P, eds. *Drug disease. Sofia: Meditsina and sport*; 1973. P 307–349.
- Zborovsky AB, Turenkov IN, Belousov YuB. Drug induced haematotoxicity. In: *Adverse side effects of drugs. Moscow: Meditsinskoe informatsionnoe agentstvo*; 2008. P 449–487.
- Barbaryan A, Iyinagoro C, Nwankwo N et al. Ibuprofen-Induced Hemolytic Anemia. *Case Reports in Hematology* 2013; Article ID 142865, 3 pages.
- Marik PE, Parekh P. Life-threatening piperacillin-induced immune haemolysis in a patient with cystic fibrosis. *BMJ Case Reports*. 2013; 2013: bcr2012007801. doi:10.1136/bcr-2012-007801.
- Chen F, Zhan Z. Severe drug-induced immune haemolytic anaemia due to ceftazidime. *Blood Transfusion*. 2014; 12 (3): 435–437. doi:10.2450/2014.0237-13.
- Mintzer DM, Billet SN, Chmielewski L. Drug-Induced Hematologic Syndromes. *Advances in Hematology* 2009; Article ID 495863, 11 pages. doi:10.1155/2009/495863.
- Ammus S. et al. Drug-induced red cell dyscrasias. *Blood Reviews* 1989; 3 (2): 71 — 82.
- Li E, Ceja E, Hoffman JM. Anemias. In: Tisdale JE, Miller DA, eds. *Drug-induced Diseases: Prevention, Detection, and Management*. Bethesda; 2010. P 973–87.
- Erythrocyte enzymopathies. In: Tashev T, ed. *Congenital and aquire enzymopathies. Moscow: Meditsina*; 1980. P 72–90.
- Postnikov SS, Galaeva SS, Galaev VS. An unusual side effect of azythromycin in 5 years child. *Lechebnoe delo* 2006; 3: 84–85.
- Plachouras, D, Giannitsioti E, Athanassia S, Kontopidou F, Papadopoulos A, Kanellakopoulou K, Giannarellou H. *Clinical Infectious Diseases* 2006; 43(9): e89–e91.
- Gerson SL, Kaplan SL, Bruss JB, et al. Hematologic Effects of Linezolid: Summary of Clinical Experience. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 2002; 46(8): 2723–2726.
- William B., McNamee Jr. Resumption of Linezolid Therapy after Myelotoxicity, *Clinical Infectious Diseases* 2003; P 741–742.
- Monson T, Schichman SA, Zent CS. Linezolid-Induced Pure Red Blood Cell Aplasia. *Clinical Infectious Diseases* 2002; 35 (3): e29–e31.
- Shukla P, Bansode FW, Singh RK. Chloramphenicol toxicity: A review. *J Med Sci* 2011; 2:1313–1316.
- Gusel VA, Markova IV. *Directory of pediatric clinical pharmacology. Leningrad: Meditsina*; 1989.
- Fausel CA. Neutropenia and agranulocytosis. В кн.: Tisdale JE, Miller DA, ред. *Drug-induced Diseases: Prevention, Detection, and Management*. Bethesda; 2010. P 973–87.
- Padeyskaya EN. Co-trymaxozol (Biseptol). The value in current clinical practice and application recommendation. *Moscow: Medpraktika-M*; 2003.

21. Belousov YuB, Gurevich KG. Haematopoietic system adverse reactions. In: General and private clinical pharmacokinetics. Moscow: 2006. P. 432–34.
22. Jones KL, Kiel PJ. Thrombocytopenia. In: Tisdale JE, Miller DA, eds. Drug-induced Diseases: Prevention, Detection, and Management. Bethesda; 2010. P. 929–90.
23. Kaufman DW, Kelly JP, Johannes CB et al. Acute thrombocytopenic purpura in relation to the use of drugs. *Blood* 1993; 82 (9): 2714–2718.
24. Young LS. Hematologic Effects of Linezolid versus Vancomycin. *Clin Infect Dis* 2004; 38 (8): 1065–1066.
25. Natsumoto B, Yokota K, Omata F, Furukawa K. Risk factors for linezolid-associated thrombocytopenia in adult patients. *Infection*. 2014; 42(6): 1007–1012.
26. Papaioannides D, Bouropoulos C, Korantzopoulos P. Co-trimoxazole induced acute thrombocytopenic purpura. *Emerg Med J* 2003;20:e3.
27. Hudaoglu O, Tokgöz Y. Acute Lymphoblastic Leukemia in Association with Long Term Exposure to Trimethoprim- Sulfomethaxazole. *Indian pediatrics* 2007; 44(4): 311–2.
28. Garweod CL. Thromboembolic diseases». In: Tisdale JE, Miller DA, eds. Drug-induced Diseases: Prevention, Detection, and Management. Bethesda; 2010. P. 941–61.
29. Nasonov EL. The use of non-steroidal anti-inflammatory drug in medicine in the early 21st century. *RMJ* 2003; 11 (7): 375–378.
30. Sychev DA, Ramenskaya GV, Ignatiev IV, Kukes VG. Clinical pharmacogenetics. Kukes VG, Bochkova NP, eds. Moscow: GEOTAR-Media; 2007.

AUTHORS

Pirogov Russian National Research Medical University, Ostrovitianov str. 1, Moscow, Russia, 117997.
Department of Clinical Pharmacology, Moscow, Russia

Postnikos S. S. MD, PhD, DSc, Prof., Dept. of Clinical Pharmacology, Moscow, Russia

Kostilyova M. N. MD, PhD, Assoc. Prof., Dept. of Clinical Pharmacology, Moscow, Russia

Gratsianskaya A. N. MD, PhD, Assoc. Prof., Dept. of Clinical Pharmacology, Moscow, Russia

Ermilin A. E. MD, Lecturer, Dept. of Clinical Pharmacology, Moscow, Russia

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ПОИСКУ ИНФОРМАЦИИ О БЕЗОПАСНОСТИ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ

Е. Ю. Пастернак, Т. М. Букатина, Р. Н. Аляутдин, Б. К. Романов

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

Статья поступила 05.07.2016. Принята к печати 25.07.2016

Резюме: Активное развитие фармакологии в последние десятилетия и появление большого количества новых лекарств не только расширили возможности лечения, но и повысили риск развития побочных эффектов. Именно опасность развития тяжелых, подчас необратимых осложнений вследствие лекарственной терапии привлекает к проблеме безопасности лекарственных препаратов внимание практических врачей и других специалистов в области здравоохранения. В данной статье представлены практические рекомендации о возможных источниках поиска и получения информации о профиле безопасности лекарственных препаратов, которыми могут пользоваться в своей работе, как специалисты здравоохранения, так и представители фармакологических компаний.

Ключевые слова: фармаконадзор; лекарственное средство; мониторинг безопасности лекарственных средств; источники информации о безопасности лекарственных препаратов.

Библиографическое описание: Пастернак ЕЮ, Букатина ТМ, Аляутдин РН, Романов БК. Практические рекомендации по поиску информации о безопасности лекарственных средств. Безопасность и риск фармакотерапии 2016; 3: 36–39.

Контроль безопасности применения лекарственных средств (ЛС) является одним из приоритетных направлений фармаконадзора. Масштаб и важность проблемы безопасности лекарственной терапии способствовали принятию во многих странах специального законодательства в области фармаконадзора, обязывающего производителей ЛС сообщать в государственные службы здравоохранения о выявленных случаях нежелательных побочных реакций (НР) на ЛС [1].

Безопасность ЛС в большей мере зависит от способности создания эффективной системы мониторинга, регистрации и анализа информации о НР.

Фармаконадзор — вид деятельности, направленный на выявление, оценку, понимание и предотвращение нежелательных последствий применения лекарственных препаратов (ЛП) [2].

ЛП, находящиеся в обращении в Российской Федерации, подлежат мониторингу безопасности их применения. Фактически исследование безопасности ЛП осуществляется в течение всего периода его применения в медицинской практике.

Мониторинг ЛП проводится в целях выявления возможных негативных последствий

применения лекарственных средств (ЛС), предупреждения и защиты пациентов от применения таких препаратов. Осуществляется посредством сбора, обработки, регистрации и анализа информации о НР, нежелательных явлениях, непредвиденных нежелательных реакциях, серьезных нежелательных реакциях, в том числе не указанных в инструкциях по применению ЛП, об индивидуальной непереносимости, отсутствии эффективности ЛС, об особенностях взаимодействия ЛП с другими ЛС, а также об иных фактах и обстоятельствах, представляющих угрозу жизни на всех этапах обращения лекарственных препаратов в Российской Федерации и других государствах [3].

В надлежащей практике фармаконадзора представлены следующие определения возможных нежелательных реакций вследствие применения ЛП:

Нежелательная реакция (Adverse reaction) ЛС — непреднамеренная неблагоприятная реакция организма, связанная с применением лекарственного препарата и предполагающая наличие, как минимум, возможной взаимосвязи с применением подозреваемого лекарственного препарата. *Нежелательные явления (Adverse event) ЛС* — любое неблаго-

приятное изменение в состоянии здоровья пациента или субъекта клинического исследования/испытания, которому назначался лекарственный/исследуемый препарат, независимо от причинно-следственной связи с его применением.

Непредвиденная нежелательная реакция (Unexpected adverse reaction) — нежелательная реакция, характер, степень тяжести или исход которой не соответствует информации в действующей инструкции по медицинскому применению лекарственного препарата либо в брошюре исследователя для незарегистрированного лекарственного препарата.

Серьезная нежелательная реакция (Serious adverse reaction) — нежелательная реакция, которая приводит к смерти, представляет угрозу для жизни, требует госпитализации пациента или ее продления, приводит к стойкой либо выраженной нетрудоспособности или инвалидности, к врожденным аномалиям или порокам развития, требует медицинского вмешательства для предотвращения развития перечисленных состояний.

Непрерывный мониторинг безопасности ЛС, разрешенных к обращению на территории РФ, проводится на основании: сообщений о любых изменениях профиля безопасности ЛП, полученных от субъектов обращения ЛС (врачи, фармацевтические работники, пациенты, производители); сообщений, полученных от физических лиц, в том числе пациентов, индивидуальных предпринимателей, и юридических лиц, осуществляющих деятельность при обращении лекарственных средств; периодических отчетов по безопасности ЛС для медицинского применения; информации, полученной при проведении контрольных и надзорных функций в сфере здравоохранения.

Кроме того важно учитывать, что необходимо соблюдение стандартизации сведений о НР, для чего используют Медицинский словарь Нормативно-Правовой Деятельности (MeDRA — Medical Dictionary for Drug Regulatory Affairs) и Терминологию ВОЗ по НР (WHO-ART — WHO Adverse Reaction Terminology).

Мониторинг научной прессы, публикаций Всемирной организации здравоохранения, интернет-сайтов ведущих регуляторных агентств и специализированных научных, информационных ресурсов по фармаконадзору является немало важным при сборе, ана-

лизе информации по безопасности применения ЛС в медицинской практике.

Наиболее информативными являются интернет-сайты зарубежных регуляторных органов, таких как Европейского медицинского агентства (EMA, European Medicines Agency, http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=/pages/home/Home_Page.jsp&jsenabled=true) и Управления по контролю за пищевой продукцией и лекарственными средствами США (<http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/default.htm>, FDA, U. S. Food and Drug Administration). Это обусловлено более ранним выявлением отдельных сигналов изменения безопасности ЛП и высоким уровнем их сообщаемости в соответствующие регуляторные органы. На интернет-сайтах EMA и FDA проводится систематическое обновление информации о безопасности фармакотерапии [4]. Также периодически сведения касательно особенностей применения лекарственных средств предоставляются в свободном доступе и другими зарубежными регуляторными органами: Великобритании (MHRA, Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency UK) (<https://www.gov.uk/drug-safety-update>), Канады (Health Canada) (<http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/medeff/new-neuf-eng.php>), Австралии (TGA, Therapeutic Goods Administration) (<http://www.tga.gov.au>), Республики Беларусь (<http://www.rceth.by/ru/Safety/DrugSafety>).

Дополнительным источником информации о побочных реакциях ЛС являются научные публикации, потенциально содержащие информацию о нежелательных реакциях ЛС, в отечественных и в зарубежных журналах, все из них имеют интернет-сайты, где часть информации доступна бесплатно. Удобный ресурс для поиска бесплатных публикаций: http://onlinelibrary.wiley.com/subject/code/000062/homepage/new_2015_impact_factors_in_health_sciences.htm?elq_mid=10186&elq_cid=1515845.

Анализ публикаций о НР представляет собой важную часть постмаркетингового исследования безопасности лекарств. Этот анализ позволяет выявить потенциальный риск, связанный с применением медицинских средств и служить сигналом к проведению более глубоких исследований переносимости препаратов. Описание клинических случаев о НР может способствовать предупреждению возможных неблагоприятных последствий лекарственных осложнений, инициировать

формирование важных гипотез относительно природы НР.

Увеличение числа и качества публикаций о случаях НР, наблюдаемых в широкой лечебной практике, может значительно повысить своевременную информированность медицинской общественности и организаторов здравоохранения о потенциальных серьезных НР и способствовать их выявлению [5, 6].

Как показывает анализ, статьи, публикуемые в медицинских журналах, можно условно классифицировать на:

- публикации о собственных клинических наблюдениях НР на конкретные препараты;
- публикации, представляющие собой обзор всего спектра НР на конкретные препараты;
- публикации, в которых есть упоминание об отдельных НР;
- публикации, в которых нет никаких сведений о возможных НР [5].

Потенциально, в каждом профессиональном научном медицинском и биомедицинском журнале, может содержаться новая, актуальная информация касательно профиля безопасности ЛС. Ниже приводится примерный рекомендуемый список журналов, статьи которых могут послужить дополнительным источником получения данных сведений: «Клиническая медицина», «Российский медицинский журнал», «Терапевтический архив», «Педиатрическая фармакология», «Клиническая фармакология и терапия», «Ремедиум», «Педиатрия», «Drug Safety», «Reactions weekly» (The Uppsala monitoring centre), «Uppsala Reports», «Pharmacoepidemiology and Drug Safety», «The New England Journal», «The British Medical Journal», «The Lancet», «*Journal of the American Medical Association*», «WHO Pharmaceuticals Newsletter» (<http://www.who.int/medicines/publications/newsletter/en/>).

ФГБУ НЦЭСМП также издает журналы, ориентированные на безопасность фармако-

терапии: «Безопасность и риск фармакотерапии», «Ведомости НЦЭСМП» и «Биопрепараты».

Не менее важными источниками информации являются данные регистров разных стран, например, беременности, гипертензии или бронхиальной астмы. И сайт центра мониторинга Упсалы, который на сегодняшний день предоставляет бесплатный ресурс, открытый для любого пользователя (VigiAccess).

Таким образом, представленные практические рекомендации для специалистов здравоохранения и представителей фармакологических компаний о возможных источниках поиска и получения информации о профиле безопасности ЛП могут значительно повысить своевременную информированность медицинской общественности и организаторов здравоохранения о потенциальных серьезных НР и способствовать их выявлению.

ЛИТЕРАТУРА

1. Морозова ТЕ, Хосева ЕН. Проблемные аспекты развития системы фармаконадзора в Российской Федерации на современном этапе. *Качественная клиническая практика* 2013; 3: 40–45.
2. Сокова ЕА. Мониторинг безопасности зарегистрированных лекарственных средств у беременных: фармакогенетические аспекты. *Безопасность и риск фармакотерапии* 2015; 3: 30–36.
3. Федеральный закон «Об обращении лекарственных средств» № 61-ФЗ от 22.12.2014г.
4. Букатина ТМ, Пастернак ЕЮ, Романов БК, Аляутдин РН, Лепяхин ВК, Казаков АС, Затолочина КЭ, Снегирева ИИ, Дармостукова МА, Колесникова ЕЮ, Журавлева ЕО, Вельд НЮ, Кутехова ГВ. Информация о решениях зарубежных регуляторных органов. *Безопасность и риск фармакотерапии* 2016; 2: 40–42.
5. Астахова АВ, Лепяхин ВК, Переверзев АП. Публикации как источник выявления неблагоприятных побочных реакций на лекарственные средства. *Безопасность лекарств и фармаконадзор* 2008; 2: 4–12.
6. Астахова АВ. Неблагоприятные побочные реакции и контроль безопасности лекарств: Руководство по фармаконадзору. М.: Когито-Центр; 2004.

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.

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

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

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

Романов Борис Константинович. Заместитель генерального директора по научной работе, д-р мед. наук

АДРЕС ДЛЯ ПЕРЕПИСКИ

Пастернак Евгения Юрьевна,
Pasternak@expmed.ru

PRACTICAL RECOMMENDATIONS FOR SCREENING OF INFORMATION ON THE DRUG SAFETY

E. Yu. Pasternak, T. M. Bukatina, R. N. Alyautdin, B. K. Romanov

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

Summary. Active development of pharmacology in recent decades and the potential emergence of a large number of new drugs not only expanded the possibilities of treatment, but also increased the risk of adverse effects. That is the risk of severe, often irreversible complications due to drug therapy are attracted to the problem of drug safety the attention of practitioners and other health professionals. This article presents practical recommendations on possible sources for screening of information on the drug safety, which can operate in their activity as health professionals.

Key words: pharmacovigilance; drug; drug safety monitoring; informational sources

For citation: Pasternak EYu, Bukatina TM, Alyautdin RN, Romanov BK. Practical recommendation for screening of information on the drug safety. *Safety and Risk of Pharmacotherapy* 2016; 3: 36–39.

REFERENCES

1. Morozova TE, Hoseva EN. Problematic aspects of pharmacovigilance systems in the Russian Federation at the present stage. *Good clinical practice* 2013, 3: 40–45.
2. Sokova EA. Monitoring the safety of registered medicines in pregnancy: pharmacogenetic aspects. *Safety and risk of pharmacotherapy* 2015, 3: 30–36.
3. Federal law «On circulation of medicines» № 61-FZ, 22.12.2014 (in Russian).
4. Bukatina TM, Pasternak EYu, Romanov BK, Alyautdin RN, Lepakhin VK, Kazakov AS, Zatolochina KE, Snegireva II, Darmostukova MA, Kolesnikova EYu, Zhuravleva EO, Veltz NYu, Kutekhova GV. Information on the decisions of foreign regulatory. *Safety and risk of pharmacotherapy* 2016, 2: 40–42.
5. Astakhova AV, Lepakhin VK, Pereverzev AP. Articles as a source to identify adverse drug reactions. *Drug safety and pharmacovigilance* 2008, 2: 4–12.
6. Astakhova AV. Adverse reactions and drug safety monitoring: Guide to pharmacovigilance. Moscow: Cogito-Center, 2004 (in Russian).

AUTHORS

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

Pasternak EYu. Research scientist of the Department of Science and Methodology of the Centre of expertise of drug safety.

Bukatina TM. Senior 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.

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

ИНФОРМАЦИЯ О РЕШЕНИЯХ ЗАРУБЕЖНЫХ РЕГУЛЯТОРНЫХ ОРГАНОВ

При анализе административных решений российских и зарубежных регуляторных органов об ограничении обращения лекарственных средств и/или о необходимости внесения изменений в инструкции по их медицинскому применению в связи с изменением оценки профиля безопасности, сотрудниками ЦЭБЛС ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России было выявлено 17 административных решений зарубежных регуляторных органов, содержащих информацию о следующих ЛС, зарегистрированных в России. Данная информация носит справочный характер.

1. В январе 2016 года регуляторный орган Канады (Health Canada) по результатам пострегистрационных исследований принял решение о дополнении инструкций по медицинскому применению ЛС, содержащих ципрофлоксацин, левофлоксацин, моксифлоксацин, норфлоксацин, офлоксацин (при пероральном назначении) информацией о риске развития НР со стороны органов зрения — отслоение сетчатки. *Источник:* <http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/medeff/bulletin/carn-bcei index-eng.php>.

2. В феврале 2016 года регуляторный орган США (FDA) на основании результатов пострегистрационных исследований принял решение о дополнении инструкций по медицинскому применению ЛС, содержащих лантана карбонат сведениями о риске развития кишечной непроходимости, желудочно-кишечной перфорации. *Источник:* <http://www.fda.gov>.

3. В феврале 2016 года регуляторный орган США (FDA) на основании результатов пострегистрационных исследований принял решение о дополнении инструкций по медицинскому применению ЛС, содержащих рилпивирин+тенофовир+эмтрицитабин сведениями о риске развития НР — увеличение массы тела. *Источник:* <http://www.fda.gov>.

4. В феврале 2016 года регуляторный орган Канады (Health Canada) на основании результатов пострегистрационных исследований принял решение о дополнении инструкций по медицинскому применению ЛС, содержащих цисплатин информацией о риске развития венозных тромбозов у больных при поздних стадиях рака мочевого пузыря, яичника и яичка. *Источник:* <http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/medeff/bulletin/carn-bcei index-eng.php>.

5. В феврале 2016 года регуляторный орган США (FDA) на основании результатов пострегистрационных исследований принял решение о дополнении инструкций по медицинскому применению ЛС, содержащих вилантерол + умеклидиния бромид о риске развития следующих НР: реакции гиперчувствительности, включая анафилактический шок, ангионевротический отек, крапивницу, тремор, чувство тревоги, дисгевзия. *Источник:* <http://www.fda.gov>.

6. В феврале 2016 года регуляторный орган США (FDA) на основании результатов пострегистрационных исследований принял решение о дополнении инструкций по медицинскому применению ЛС, содержащих вилантерол + флутиказона фураат о риске развития мышечных спазмов. *Источник:* <http://www.fda.gov>.

7. В марте 2016 года регуляторный орган США (FDA) на основании результатов пострегистрационных исследований принял решение о дополнении инструкций по медицинскому применению ЛС с МНН аклидиния бромид о риске развития анафилаксии, бронхоспазма, крапивницы. *Источник:* <http://www.fda.gov>.

8. В марте 2016 года регуляторный орган США (FDA) на основании результатов пострегистрационных исследований принял решение о дополнении инструкций по медицинскому применению ЛС, содержащих брентуксимаб ведотин, о риске развития НР со стороны желудочно-кишечного тракта с возможным смертельным исходом: перфорация, кровоизлияния, эрозии, язвы, непроходимость кишечника, энтероколит, нейтропенический колит. *Источник:* <http://www.fda.gov>.

9. В марте 2016 года регуляторный орган США (FDA) на основании результатов пострегистрационных исследований принял решение о дополнении раздела «меры предосторожности при применении» инструкций по медицинскому применению ЛС, содержащих фулвестрант, о риске эмбриофетотоксичности. Согласно опубликованным данным, введение фулвестранта в значительно меньших суточных дозах относительно рекомендованной максимальной дозы для человека, беременным крысам и кроликам в период органогенеза приводило к развитию эмбриофето-

токсичности. Специалисты здравоохранения рекомендуют во время приема и в течение одного года после введения последней дозы данного препарата женщинам репродуктивного возраста использовать эффективную контрацепцию. *Источник:* <http://www.fda.gov>.

10. В марте 2016 года регуляторный орган США (FDA) на основании результатов пострегистрационных исследований принял решение о дополнении инструкций по медицинскому применению ЛС, содержащих филграстим, о риске развития гломерулонефрита. *Источник:* <http://www.fda.gov>.

11. В марте 2016 года регуляторный орган США (FDA) на основании результатов пострегистрационных исследований принял решение о дополнении инструкций по медицинскому применению ЛС, содержащих клиндомицин, о риске развития при внутривенном введении неприятного металлического привкуса во рту. *Источник:* <http://www.fda.gov>.

12. В марте 2016 года регуляторный орган США (FDA) на основании результатов пострегистрационных исследований принял решение о дополнении инструкций по медицинскому применению ЛС, содержащих афлиберцепт (в виде инъекций), о риске развития остеонекроза челюсти. *Источник:* <http://www.fda.gov>.

13. В апреле 2016 CMDh одобрил отзыв разрешения на продажу ЛС, содержащих фузафунгин (в виде спрея), в странах ЕС. Данное решение принято на основании анализа представленных сведений Фармаконадзорным комитетом по оценке рисков (PRAC) европейского регуляторного органа (ЕМА) о том, что препараты с МНН фузафунгин, назначаемые при инфекциях верхних дыхательных путей (синусит, ринит, ринофарингит и т.д.), увеличивают риск развития серьезных аллергических реакций, угрожающих жизни пациента, в том числе бронхоспазм. При этом специалисты PRAC пришли к выводу, что риск развития данных НР превышает эффективность фузафунгина. *Источник:* <http://www.ema.europa.eu>.

14. В апреле 2016 года регуляторный орган Великобритании (MHRA) на основании результатов пострегистрационных исследований принял решение о дополнении инструкций по медицинскому применению ЛС, содержащих финголимод, информацией о риске развития НР: прогрессирующая мультифокальная лейкоэнцефалопатия, базальноклеточная

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

15. В апреле 2016 года регуляторный орган Великобритании (MHRA) на основании результатов пострегистрационных исследований принял решение о дополнении инструкций по медицинскому применению ЛС, содержащих диметилфумарат, информацией о риске развития прогрессирующей мультифокальной лейкоэнцефалопатии. *Источник:* <https://www.gov.uk/drug-safety-update>.

16. В апреле 2016 года регуляторный орган США (FDA) на основании результатов пострегистрационных исследований принял решение о дополнении раздела «противопоказания» инструкций по медицинскому применению ЛС под торговым названием «раствор Рингера» (МНН натрия хлорида раствор сложный). Так, противопоказано одновременное его введение с цефтриаксоном новорожденным (возраст до 28 дней) в связи с риском возникновения преципитатов кальциевых солей цефтриаксона, что может привести к летальному исходу. Кроме того, не рекомендуется одновременно вводить новорожденным (старше 28 дней), детям и взрослым внутривенных кальцийсодержащих растворов, в том числе препарата под торговым наименованием «раствор Рингера» с цефтриаксоном через одну и ту же систему для внутривенных вливаний. В случае их последовательного введения рекомендуется предварительно её промыть. *Источник:* <http://www.fda.gov>.

17. В апреле 2016 года регуляторный орган США (FDA) на основании результатов пострегистрационных исследований принял решение о дополнении инструкций по медицинскому применению ЛС, содержащих интерферон бета-1b, информацией о риске развития системной красной волчанки. При этом, данная НР сопровождалась сыпью, серозит, полиартрит, нефрит, феномен Рейно. *Источник:* <http://www.fda.gov>.

18. В апреле 2016 года регуляторный орган США (FDA) на основании результатов пострегистрационных исследований принял решение о дополнении инструкций по медицинскому применению ЛС, содержащих цертолизумаба пэгол, информацией о риске развития новообразований доброкачественных, злокачественных и неопределенных (включая кисты и полипы): меланома, карцинома Меркель (нейроэндокринной рак кожи). *Источник:* <http://www.fda.gov>.

19. В апреле 2016 года регуляторный орган США (FDA) на основании результатов пострегистрационных исследований принял решение о дополнении инструкций по медицинскому применению ЛС, содержащих ленватиниб, информацией о риске развития кровотечений сонной артерии, в том числе с летальным исходом, у пациентов со злокачественным новообразованием щитовидной железы. *Источник:* <http://www.fda.gov>.

20. В апреле 2016 года регуляторный орган США (FDA) на основании результатов пострегистрационных исследований принял решение о дополнении инструкций по медицинскому применению ЛС, содержащих саксаглиптин, информацией о риске развития сердечной недостаточности. Специалисты здравоохранения рекомендуют врачам предупреждать своих пациентов о необходимости информировать их в случае появления симптомов сердечной недостаточности. Пациенты должны находиться под наблюдением врачей. При развитии сердечной недостаточности врачам рекомендуется соблюдать осторожность и тщательно оценивать отношение «польза-риск» при дальнейшем назначении саксаглиптина. *Источник:* <http://www.fda.gov>.

21. В апреле 2016 года регуляторный орган США (FDA) на основании результатов пострегистрационных исследований принял решение о дополнении инструкций по медицинскому применению ЛС, содержащих алоглиптин, информацией о риске развития застойной сердечной недостаточности при лечении пациентов с сахарным диабетом 2-го типа и недавно перенесенным острым коронарным синдромом. Специалисты здравоохранения рекомендуют врачам предупреждать своих пациентов о необходимости информировать их в случае появления симптомов сердечной недостаточности. В случае возникновения осложнений следует предпринять меры по их коррекции. *Источник:* <http://www.fda.gov>.

22. В апреле 2016 года регуляторный орган США (FDA) на основании результатов пострегистрационных исследований принял решение о дополнении инструкций по медицинскому применению ЛС, содержащих левоноргестрел (внутриматочная терапевтическая система), информацией о риске развития эмболии и тромбоза артерий и вен, включая случаи легочной эмболии, тромбоза

глубоких вен и инсульта. *Источник:* <http://www.fda.gov>.

23. В апреле 2016 года регуляторный орган США (FDA) на основании результатов пострегистрационных исследований принял решение о дополнении инструкций по медицинскому применению ЛС, содержащих дексмететомидин, информацией о риске развития удлинения QT-интервала, гипернатриемии, полиурии. *Источник:* <http://www.fda.gov>.

24. В апреле 2016 года регуляторный орган США (FDA) на основании результатов пострегистрационных исследований принял решение о дополнении инструкций по медицинскому применению ЛС, содержащих зонисамид, информацией о риске развития лекарственной реакции с эозинофилией и системными симптомами (DRESS синдром), в некоторых случаях с летальным исходом. При этом, данная НР сопровождалась лихорадкой, сыпью и/или отеком лица, системными проявлениями (лимфаденопатия, гепатит, нефрит, миокардит, миозит, гематологические нарушения). *Источник:* <http://www.fda.gov>.

25. В апреле 2016 года регуляторный орган США (FDA) на основании результатов пострегистрационных исследований принял решение о дополнении инструкций по медицинскому применению ЛС, содержащих тадалафил, информацией о риске развития периферического отека и диареи. *Источник:* <http://www.fda.gov>.

26. В мае 2016 года в регуляторный орган Великобритании (MHRA) от специалистов здравоохранения поступили сообщения, содержащие информацию о безопасности ЛС с МНН канаглифлозин и ретигабин. Касательно канаглифлозина — риск ампутации конечностей (в основном пальцев). В отношении ретигабина — риск вителлиформной макулярной дистрофии. Информация принята к сведению. *Источник:* <https://www.gov.uk/drug-safety-update>.

27. В мае 2016 года регуляторный орган Великобритании (MHRA) на основании результатов пострегистрационных исследований принял решение о дополнении инструкций по медицинскому применению ЛС, содержащих помалидомид о риске реактивации гепатита В. Специалисты здравоохранения рекомендуют, перед назначением помалидомида, исследовать пациентов на вирус гепатита В. При положительном тесте рекомендуется консультация опытного врача для полу-

чения соответствующих рекомендаций. *Источник:* <https://www.gov.uk/drug-safety-update>.

28. В мае 2016 года регуляторный орган Великобритании (MHRA) на основании результатов пострегистрационных исследований принял решение о дополнении инструкций по медицинскому применению ЛС ингибиторов протеинтирозинкиназы (иматиниб, дазатиниб, nilотиниб, бозутиниб) о риске реактивации гепатита В. *Источник:* <https://www.gov.uk/drug-safety-update>.

29. В мае 2016 года регуляторный орган Канады (Health Canada) на основании результатов пострегистрационных исследований принял решение о дополнении инструкций по медицинскому применению ЛС, содержащих хлоргексидин, информацией о риске развития анафилактического шока. *Источник:* <http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/medeff/bulletin/carn-bcei index-eng.php>.

30. В июне 2016 года регуляторный орган Канады (Health Canada) на основании результатов пострегистрационных исследований принял решение о дополнении инструкций по медицинскому применению ЛС под торговым наименованием «Пролиа», содержащих деносумаб, информацией о риске развития НР — потеря слуха, глухота. *Источник:* <http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/medeff/bulletin/carn-bcei index-eng.php>.

31. В июне 2016 года регуляторный орган Канады (Health Canada) на основании результатов пострегистрационных исследований принял решение о дополнении инструкций по медицинскому применению ЛС, содержащих гидроксизин, информацией о риске развития НР — нарушение сердечного ритма. *Источник:* <http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/medeff/index-eng.php>.

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

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

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

			/ /	/ /	
			/ /	/ /	
Описание НР:			Дата начала НР: ____/____/____ Дата разрешения: ____/____/____		
Сопровождалась ли отмена ЛС исчезновением НР? ☐ да ☐ нет ☐ ЛС не отменялось ☐ неприменимо					
Отмечено ли повторение НР после повторного назначения ЛС? ☐ да ☐ нет ☐ ЛС повторно не назначалось ☐ неприменимо					
Предпринятые меры:					
☐ 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

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.

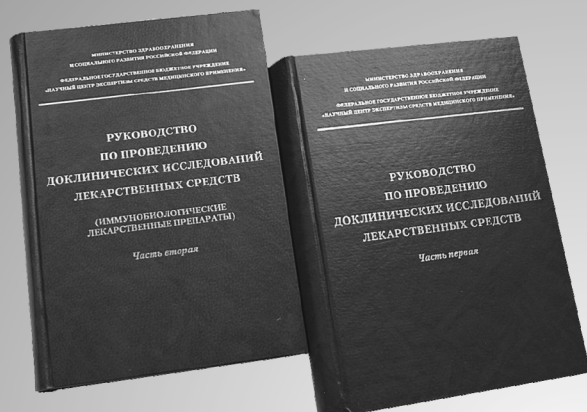
Правила набора. Интервал между словами должен быть строго один пробел, возможен перенос слов. Рекомендуемый объем статьи, включая таблицы, литературу и резюме — не более 18000 знаков (до 10 страниц текста формата А4 с полями по 2 см шрифтом Times New Roman 12 кеглем через один интервал, без отступа первой 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.

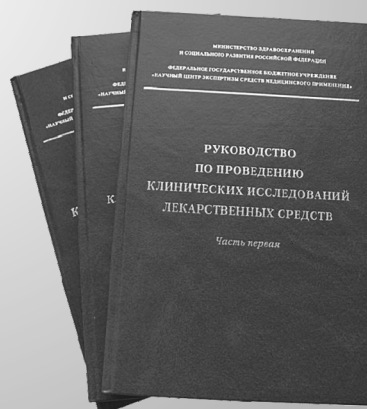
Часть первая / Под ред. А. Н. Миронова. — М.: Гриф и К, 2012. — 244 с.

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.



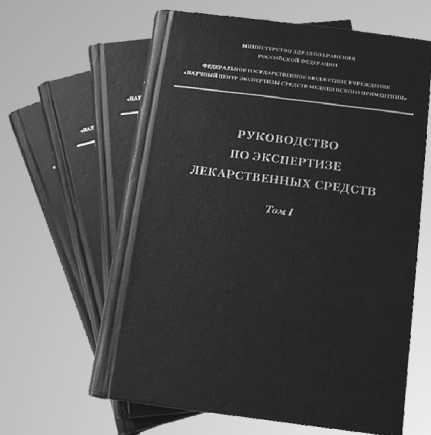
(Цены указаны с учетом НДС)

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: 748,30 руб.



**Руководство по экспертизе
лекарственных средств. Том II. —**
М.: Гриф и К, 2013. — 280 с.

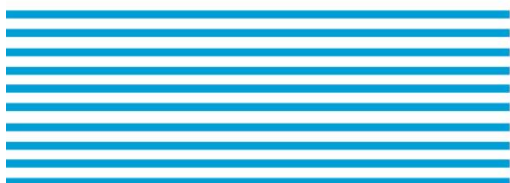
Цена: 711,47 руб.

(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



ISSN 2312-7821



9 772312 782103

Подписной индекс
ОАО Агентство «РОСПЕЧАТЬ»:
70988

3

2016