

ISSN 2312-7821

Том 5, №2
2017

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

Том 5, №2
Апрель – июнь 2017

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

Учредитель

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

Издатель

Издательский дом «Фолиум»

Главный редактор

Лепяхин В. К.

Заместитель

главного редактора

Романов Б. К.

Научный редактор

Аляутдин Р. Н.

Ответственный секретарь

Дармостукова М. А.

Редакционная коллегия

Букатина Т. М.

Вельц Н. Ю.

Затолочина К. Э.

Казаков А. С.

Максимов М. Л.

Меркулов В. А.

Пастернак Е. Ю.

Снегирева И. И.

Редакционный совет

Астахова А. В. (Россия)

Исмаил Н. М. (Малайзия)

Каспаров С. (Великобритания)

Муравьев Ю. В. (Россия)

Немировский А. (США)

Олефир Ю. В. (Россия)

Стен Олссон (Швеция)

Айвор Ральф Эдвардс (Швеция)

Сеткина С. Б. (Республика Беларусь)

Спасов А. А. (Россия)

СОДЕРЖАНИЕ

К читателям 52

Обзоры и оригинальные статьи

Методологические подходы к оценке орфанных лекарственных препаратов при принятии решений об их включении в программы лекарственного обеспечения: международный опыт и возможные пути его адаптации к условиям системы здравоохранения Российской Федерации

Н. Г. Голоенко, Р. И. Ягудина, В. Г. Серпик, А. Ю. Куликов 53

Анализ спонтанных сообщений о нежелательных реакциях, развившихся при применении лекарственных средств во время беременности

Е. О. Журавлева, Н. Ю. Вельц, К. Э. Затолочина, С. В. Глаголев, В. А. Поливанов, М. А. Дармостукова, Б. К. Романов, В. К. Лепяхин, Р. Н. Аляутдин 61

Транспортеры органических анионов и их влияние на токсичность β-лактамовых антибиотиков

В. А. Евтеев, О. В. Муслимова, И. А. Мазеркина, Н. Д. Бунятян, Е. В. Ших, Р. Е. Казаков 70

Идентификация сигнала о безопасности лекарственных средств: статистические методы выявления

К. Э. Затолочина, И. И. Снегирева, Е. О. Журавлева, М. А. Дармостукова, Р. Н. Аляутдин 76

Информация о симпозиуме ВОЗ по фармаконадзору

Р. Н. Аляутдин 83

Актуальная информация

Анализ рекомендаций 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. О. Журавлева, Т. В. Романова, Н. Ю. Вельц, М. Л. Максимов, Д. А. Каперко, Г. В. Кутехова 85

Разное

Форма извещения о побочном действии, нежелательной реакции или отсутствии ожидаемого терапевтического эффекта лекарственного средства 92

К сведению авторов 94

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 25.05.2017



ISSN 2312-7821

SAFETY AND RISK OF PHARMACOTHERAPY

Research and practice journal

Vol. 5, No. 2

April – June 2017

Founder

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

Publisher

Folium Publishing Company

Editor-in-Chief

Lepakhin V. K.

Deputy Editor-in-Chief

Romanov B. K.

Scientific Editor

Alyautdin R. N.

Executive secretary

Darmostukova M. A.

Editorial Board

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

Editorial Council

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

CONTENTS

Editorial 52

Reviews and Original Articles

Methodological approaches to the assessment
of orphan medicinal products when making decisions
about their inclusion in the program of medicinal maintenance:
international experience and possible ways of its adaptation
to the conditions of the health care system
of the Russian Federation
N. G. Goloenko, R. I. Yagudina, V. G. Serpik, A. Yu. Kulikov . . . 53

Analysis of spontaneous reports of adverse reactions,
developed in the use of drugs during pregnancy
*E. O. Zhuravleva, N. Yu. Velts, K. E. Zatolochina,
S. V. Glagolev, V. A. Polivanov, M. A. Darmostukova,
B. K. Romanov, V. K. Lepakhin, R. N. Alyautdin* 61

Organic anion transporters and their influence
on the toxicity of β -lactam antibiotics
*V. A. Evteev, O. V. Muslimova, I. A. Mazerkina,
N. D. Bunyatyan, E. V. Shikh, R. E. Kazakov* 70

Statistical signal detection methods
*K. E. Zatolochina, I. I. Snegireva, E. O. Zhuravleva,
M. A. Darmostukova, R. N. Alyautdin* 76

Annual meeting of representatives
of National Pharmacovigilance Centers
R. N. Alyautdin 83

Analysis of 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. O. Zhuravleva, T. V. Romanova, N. Yu. Velts,
M. L. Maximov, D. A. Kaperko, G. V. Kutekhova* 85

Other

Form of report on adverse drug reaction 92

Information for authors 94

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 25.05.2017

ОБОЗНАЧЕНИЯ И СОКРАЩЕНИЯ

УМС	Центр мониторинга в Уппсале
GVP	Правила надлежащей практики фармонаторнадзора
ЕАЭК	Евразийская экономическая комиссия
ЕАЭС	Евразийский экономический союз
ЛП	Лекарственный препарат
ЛС	Лекарственное средство
МАПР	Мультикритериальный анализ принятия решений
НР	Нежелательная реакция
НЯ	Нежелательное явление
ОАТ	Транспортер органических анионов
ОТЗ	Оценка технологий здравоохранения
СС	Спонтанные сообщения

УВАЖАЕМЫЕ ЧИТАТЕЛИ!

20 марта 2017 г. Министерством юстиции Российской Федерации зарегистрирован (Рег. № 46039) Приказ № 1071 от 15 февраля 2017 г. «Об утверждении порядка осуществления фармаконадзора» Федеральной службы по надзору в сфере здравоохранения (Росздравнадзор) Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Этот приказ утверждает новый Порядок осуществления фармаконадзора в России. Новый Порядок, представленный на 15 страницах машинописного текста, состоит из 62 пунктов и двух приложений. Текст приказа и порядка содержит ссылки к соответствующим разделам Федерального закона от 12.04.2010 № 61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств», и к Правилам надлежащей практики фармаконадзора, утвержденным решением Совета ЕАЭК от 03.11.2016 № 87.

Приложение № 1 к Порядку содержит новый вариант рекомендуемого образца ИЗВЕЩЕНИЯ о нежелательной реакции или отсутствии терапевтического эффекта лекарственного препарата. В целом, этот образец соответствует информации для заполнения заявителем на веб-сайте федеральной базы данных АИС-Росздравнадзор-Фармаконадзор.

Приложение № 2 к Порядку содержит новую форму — рекомендуемый образец СООБЩЕНИЯ о серьезной непредвиденной нежелательной реакции на лекарственный препарат, изучающийся в клиническом исследовании. Эта форма в целом соответствует ранее не регламентированной в России форме CIOMS, которая ранее использовалась (в различных, подчас весьма отличающихся друг от друга формах) российскими клиническими центрами и разработчиками при локальных и международных клинических ис-

следованиях лекарственных препаратов для медицинского применения.

Новый порядок осуществления фармаконадзора является отражением изменений регуляторных процессов, произошедших за последние годы в странах с развитыми системами фармаконадзора (включая Российскую Федерацию), а также недавним утверждением Правил GVP для государств-членов ЕАЭС. В целом, он соответствует ранее действующим нормативным правовым актам и рекомендациям, и полностью гармонизирован с новым и вступающим в силу законодательством.

Нормативные правовые акты ЕАЭС «второго уровня» (к этому уровню относятся и Правила GVP для ЕАЭС) уже вступили в силу в Армении, Беларуси, Казахстане, Кыргызстане и России, поскольку в апреле 2017 г. Кыргызстан ратифицировал Соглашение о присоединении к ЕАЭС Республики Армения. Поэтому стали обязательными новые требования к системам фармаконадзора и к оформлению отчетной документации (план управления рисками, мастер-файл системы фармаконадзора, периодические отчеты о безопасности зарегистрированных и разрабатываемых препаратов).

В связи с этим редакция журнала «Безопасность и риск фармакотерапии» напоминает читателям о необходимости обратить внимание на вступившие в силу изменения в требованиях к репортированию информации по безопасности лекарственных препаратов, и своевременно и правильно готовить новые документы о системе фармаконадзора и об управлении рисками. Эту информацию мы планируем представлять на страницах нашего журнала, а также на семинарах, проводимых в ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России.

*Заместитель главного редактора,
доктор медицинских наук Романов Б. К.*

МЕТОДОЛОГИЧЕСКИЕ ПОДХОДЫ К ОЦЕНКЕ ОРФАННЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ ПРИ ПРИНЯТИИ РЕШЕНИЙ ОБ ИХ ВКЛЮЧЕНИИ В ПРОГРАММЫ ЛЕКАРСТВЕННОГО ОБЕСПЕЧЕНИЯ: МЕЖДУНАРОДНЫЙ ОПЫТ И ВОЗМОЖНЫЕ ПУТИ ЕГО АДАПТАЦИИ К УСЛОВИЯМ СИСТЕМЫ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

Н. Г. Голоенко, Р. И. Ягудина, В. Г. Серпик, А. Ю. Куликов

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

Статья поступила 24.03.2017. Принята к печати 17.04.2017

Резюме: Настоящая статья представляет собой первую попытку внедрения методологии мультикритериального анализа принятия решений в организацию системы лекарственного обеспечения в Российской Федерации. В данной работе рассмотрены проблемы, связанные с внедрением описываемой методологии, а также выделены области лекарственного обеспечения, в которых мультикритериальный анализ принятия решений оказывается наиболее востребованным — а именно, для организации лекарственного обеспечения пациентов с орфанными заболеваниями.

Ключевые слова: орфанные (редкие) заболевания; орфанные лекарственные средства; МАПР — мультикритериальный анализ принятия решений; организация лекарственного обеспечения; оценка технологии здравоохранения.

Библиографическое описание: Голоенко НГ, Ягудина РИ, Серпик ВГ, Куликов АЮ. Методологические подходы к оценке орфанных лекарственных препаратов при принятии решений об их включении в программы лекарственного обеспечения: международный опыт и возможные пути его адаптации к условиям системы здравоохранения Российской Федерации. *Безопасность и риск фармакотерапии* 2017; 5 (2): 53–60.

ВВЕДЕНИЕ

Уже на протяжении 30 лет учеными всего мира изучается проблема отнесения тех или иных нозологий к орфанным болезням. Ранее считалось, что к орфанным заболеваниям относятся заболевания, которые редко встречаются в популяции.

В настоящее время специалисты вкладывают следующий смысл в термин «орфанное заболевание» — это заболевание, которое встречается с определенной частотой, является жизнеугрожающим или хроническим прогрессирующим, приводящее к смерти или инвалидизации больного без лечения [1, 2].

В России термин «редкое заболевание» был впервые законодательно введен Феде-

ральным законом ФЗ-323 от 21.11.2011 «Об основах охраны здоровья граждан» [2]. Законом было установлено, что:

Редкими (орфанными) заболеваниями считаются заболевания, которые имеют распространенность не более 10 случаев заболевания на 100 тысяч населения.

Перечень редких (орфанных) заболеваний формируется уполномоченным федеральным органом исполнительной власти на основании статистических данных и размещается на его официальном сайте в сети «Интернет».

Перечень жизнеугрожающих и хронических прогрессирующих редких (орфанных) заболеваний, приводящих к сокращению продолжительности жизни граждан или их инва-

лидности, утверждается Постановлением Правительства РФ от 26.04.2012 г. № 403 «О порядке ведения Федерального регистра лиц, страдающих жизнеугрожающими и хроническими прогрессирующими редкими (орфанными) заболеваниями, приводящими к сокращению продолжительности жизни граждан или их инвалидности, и его регионального сегмента». В настоящее время данный перечень включает 24 наименования, код заболевания, которых указан в соответствии с Международной статистической классификацией болезней и проблем, связанных со здоровьем, X пересмотра.

В целях обеспечения, лекарственными препаратами (ЛП) и специализированными продуктами лечебного питания осуществляется ведение Федерального регистра лиц, страдающих жизнеугрожающими и хроническими прогрессирующими редкими (орфанными) заболеваниями, приводящими к сокращению продолжительности жизни граждан или их инвалидности граждан, страдающих заболеваниями, включенными в перечень, утвержденный Постановлением Правительства РФ от 26.04.2012 г. № 403. Ведение Федерального регистра осуществляется уполномоченным федеральным органом исполнительной власти. Органы государственной власти субъектов РФ осуществляют ведение регионального сегмента Федерального регистра и своевременное представление сведений, содержащихся в нем, в уполномоченный федеральный орган исполнительной власти.

Обеспечение граждан зарегистрированными в установленном порядке на территории Российской Федерации лекарственными препаратами для лечения заболеваний, включенных в перечень жизнеугрожающих и хронических прогрессирующих редких (орфанных) заболеваний, приводящих к сокращению продолжительности жизни гражданина или его инвалидности, осуществляется за счет средств бюджетов субъектов Российской Федерации.

Следует отметить, что лекарственное обеспечение пациентов, страдающих орфанными заболеваниями, является одной из наиболее острых проблем, стоящих перед организацией здравоохранения на современном этапе её развития, в том числе и для России. Основным фактором, характеризующим указанную проблему, является высокая стоимость лекарственных препаратов, используе-

мых для лечения орфанных заболеваний. Объяснить это можно низким объемом производства — ввиду небольших целевых групп пациентов, производитель вынужден реализовывать препараты по значительной цене в целях возврата инвестированных в разработку и производство средств и получения прибыли. В то же самое время, высокая цена данной группы препаратов существенно снижает их финансовую доступность, практически исключая возможность оплаты лечения орфанных заболеваний инновационными препаратами за счет средств самого пациента [3, 5, 6]. В этой связи, для полноценной терапии орфанных заболеваний необходимо принятие положительных решений о включении орфанных лекарственных средств в возмещаемые перечни. Наиболее часто используемым и научно-обоснованным подходом, характеризующимся высоким доказательным уровнем, при принятии решений о включении препаратов в возмещаемые перечни является фармакоэкономическая оценка, в рамках которой на базе методов анализа «затраты–эффективность» и анализа порога «готовности платить» и формируется заключение о целесообразности возмещения лекарственного средства.

Для решения проблемы лекарственного обеспечения пациентов, страдающих орфанными заболеваниями, ведущими системами здравоохранения (Великобритании, Евросоюза) предпринимаются попытки внедрения нового для области здравоохранения инструмента принятия решений, учитывающего особенности орфанных заболеваний — мультикритериального анализа принятия решений (МАПР, MCDA — multi-criteria decision analysis) [13–18].

В России также проводится работа по адаптации методов МАПР и их внедрения в отечественную систему здравоохранения. Перед описанием непосредственно МАПР необходимо отметить, что МАПР предоставляет собой более широкий взгляд на проблему лекарственного обеспечения. Фактически, МАПР является одной из форм оценки технологии здравоохранения (ОТЗ) [4], характеризующейся одним из наиболее богатых методологических аппаратов.

Концепция МАПР при ОТЗ, может быть представлена следующим образом: при принятии решений в областях, характеризующихся высокими рисками и степенью неопре-



Рис. 1. Схема проведения мультикритериального анализа принятия решений

деленности (к каковым относится и лекарственная помощь пациентам с орфанными заболеваниями), необходимым становится повышение прозрачности и обоснованности процедуры принятия решений, при которой во внимание должны приниматься и формализовано отражаться позиции всех заинтересованных в рассматриваемой области сторон. В основе МАПР лежит так называемая мультиатрибутивная теория полезности (MAUT — multi-attribute utility theory), предметом описания которой является поведение человека в условиях множественного выбора [8].

Целью работы является разработка методических подходов к процессу проведения первого этапа внедрения методологии МАПР в систему организации лекарственного обеспечения для оценки орфанных лекарственных препаратов для медицинского применения.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Использовался метод мультикритериального анализа принятия решений. Также использовались материалы и статистические данные Европейской организации редких заболеваний, отчеты Комитета по орфанным препаратам, зарубежные источники информации.

Концепция МАПР находит свое отражение в процессе его проведения (рисунок 1).

На первом этапе определяются все заинтересованные стороны в обсуждаемой проблеме и опции решения проблемы. В случае с орфанными заболеваниями к таковым относятся: пациенты, страдающие орфанными заболеваниями и их родственники; медицинские специалисты, занятые лечением орфанных заболеваний; фармацевтические компании, занимающиеся разработкой орфанных препаратов; организаторы здравоохранения; общество в целом.

При этом учет интересов общества при проведении МАПР в области лекарственного обеспечения орфанных заболеваний обуславливается тем, что осуществление финансирования лечения орфанных заболеваний осуществляется из бюджетов субъектов, которые формируются консолидацией в виде налогов. Задачами решения проблемы могут быть, в зависимости от конкретной ситуации, включение/не включение орфанного препарата в программу лекарственного обеспечения, выбор из нескольких орфанных препаратов одного ЛП для включения в программу лекарственного обеспечения, выбор нозологии для включения в программу лекарственного обеспечения [10–12].

На следующем этапе МАПР производится формализация позиций заинтересованных сторон. Для решения этой задачи вначале выделяют значимые критерии при принятии решений в рассматриваемой области.

Критерий МАПР — аспект, который характеризует значимые для заинтересованных сторон последствия выбора данной опции.

В случае рассмотрения вопроса (опции) о включении орфанного препарата в возмещаемый перечень, критерии должны всесторонне характеризовать последствия применения этого ЛС при данном орфанном заболевании. В этой связи, выделяют две группы критериев, по которым в дальнейшем оцениваются два проблемных понятия — рассматриваемые «орфанное заболевание» и «орфанный препарат».

Критерии, входящие в первую группу, отражают влияние орфанного заболевания на пациентов и их родственников (снижение качества и продолжительности жизни, инвалидизация, потеря возможности ухода за собой и т.п.); на общество в целом, а также аспекты, характеризующие орфанное заболевание с позиции профессионального сообщества, организаторов здравоохранения и бизнеса (стоимость данного заболевания (как при лечении, так и без лечения); экономические потери общества от орфанного заболевания; этические позиции общества по данной проблеме; соотношение объемов осуществленных (например, наличие регистра пациентов) и предстоящих необходимых инвестиций и т.п.).

К критериям, характеризующим рассматриваемый орфанный препарат с позиции специалистов и пациентов, относятся практические аспекты назначения данного ЛС такие, как клиническая эффективность и безопасность (и уровень их обоснованности), удобство применения и т.п. Критерии, характеризующие орфанный препарат с позиции остальных заинтересованных сторон, могут быть наличие или отсутствие аналогов или других средств для лечения рассматриваемой нозологии, степень инновационности рассматриваемого орфанного препарата, фармакоэкономический профиль орфанного препарата и др. [9].

Вместе с тем, при определении перечня анализируемых критериев еще на этапе их выбора необходимо принимать во внимание доступность необходимых данных, характеризующих опцию по данному критерию (например, проблемы с достоверностью оценки клинической эффективности орфанных препаратов; при необходимости уровень достоверности данных может быть внесен в МАПР

как самостоятельный критерий). Другими словами, включению критерия в МАПР и его оценки респондентами предшествует объективная оценка указанного критерия; в то время как респонденты лишь выражают свои предпочтения по располагаемой информации.

Выделенные критерии представляются в виде положений или вопросов, составляющих специальные опросники или анкеты, которые в дальнейшем предлагаются для заполнения представителям заинтересованных сторон. При этом указанные опросники/анкеты являются общими для всех респондентов (от представителей специалистов, до представителей общества), что влечет за собой выработку требований к формулированию критериев.

В связи с тем, что МАПР является универсальным методом предпочтительно создать единый/ую опросник/анкету для всех заболеваний, для обеспечения возможности сравнительного МАПР в случае конкурентного подхода при финансировании орфанных заболеваний. В то же самое время создание указанной универсальной формы может потребовать значительного времени, связанное с поиском оптимальных формулировок и соответствующих критериев в условиях России.

На следующем этапе производится анализ полученных в результате опроса/анкетирования данных. Можно сказать, что процесс анализа собранных весов и оценок критериев, и есть МАПР в узком смысле данного понятия, тогда как использование термина МАПР в широком смысле включает в себя все этапы процесса, начиная от выделения заинтересованных сторон, опций и критериев и заканчивая интерпретацией полученных результатов. Конечным результатом анализа критериев является получение некоторой количественной (интегральной) оценки рассматриваемых опций и интерпретация указанных оценок. Математически, обозначенная оценка может быть представлена следующим образом:

$$I_A = \sum (w_i \cdot aA_i), \quad (1)$$

где I_A — интегральная оценка препарата A ; w_i — вес критерия i ; aA_i — атрибут критерия i для препарата A .

Важно отметить, что в настоящее время ученые, занимающиеся имплементацией МАПР в системы здравоохранения, предполагают, что более эффективным является ис-

пользования наивных с позиции математических преобразований техник МАПР, т.к. такой подход существенно повышает прозрачность получаемых заключений. После получения результатов МАПР проводится анализ чувствительности полученных данных с целью установления адекватности, надежности полученных результатов и учета рисков и неопределенностей, заложенных в МАПР, в том числе рисков, связанных с субъективной оценкой критериев опций респондентами [10].

На наш взгляд, к стандартной процедуре проведения анализа чувствительности (подразумевающей определение границ изменение или инверсии конечной оценки при варьировании факторов анализа чувствительности) после накопления пула оценок МАПР следует добавить сравнение получаемых результатов в конкретном исследовании с усредненными оценками МАПР по каждому критерию всеми группами респондентов с дальнейшим анализом отклонения текущих оценок с усредненными.

Конечным этапом МАПР является использование полученной оценки при принятии решений. Какая бы ни была использована техника МАПР и в какой бы форме ни была получена оценка опции по рассмотренным критериям возникает проблема, как использовать и интерпретировать полученную количественную оценку. В настоящий момент ни на международном уровне, ни на уровне отдельных государств не существует унифицированной методики МАПР, что послужило бы основанием к созданию некоторой единой градуированной шкалы баллов получаемой интегральной оценки МАПР, позволяющей четко определить границы принятия решений о включении орфанных препаратов в систему лекарственного обеспечения. В этой связи, по мнению авторов, первоочередной задачей для наиболее эффективного использования возможностей МАПР является накопление пула оценок МАПР для различных нозологий и препаратов по адаптированной к условиям национальной системы здравоохранения методике. Анализируя полученный массив данных, вероятно, появятся возможности к совершенствованию методик МАПР, с целью более полной интеграции получаемых в его процессе количественных оценок в процесс принятия решений.

Процесс проведения МАПР на первоначальных этапах является весьма трудоемким, требуя формирования и подготовку групп респондентов, проведения ряда интервью с ними с целью создания перечня критериев, формирование опросников и анкет. Вместе с тем, дальнейшие этапы проведения МАПР могут быть в значительной мере упрощены посредством использования информационных технологий. В частности, может быть предложена интерактивная компьютерная модель МАПР, построенная на основе одной из широко распространенных компьютерных программ (например, MS Excel). Модель может автоматически позволять рассчитывать баллы МАПР на основе ответов респондентов, проводить анализ чувствительности, а при наличии соответствующего допущения в протоколе и процедур опроса/анкетирования. В этом случае модель МАПР может включать в себя опросники/анкеты в электронной форме, а оценка весов критериев и атрибутов критериев для опций может осуществляться виртуально. При этом в базе данных модели может содержаться широкий набор вопросов по критериям с одной стороны, а с другой в модели на выбор исследователей могут быть реализованы различные математические подходы к получению интегральной оценки МАПР.

Указанные возможности в совокупности позволят сохранить гибкость подхода, присутствующего МАПР, которая может быть в значительной мере ограничена при проведении МАПР на основе бумажных документов.

Помимо сохранения гибкости, подобная модель после валидации может значительно снизить трудоемкость (и стоимость) процедуры МАПР, а также упростить её и, тем самым, способствовать более широкому и интенсивному внедрению в практику.

ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ

При планировании применения МАПР необходимо отметить, что данный инструмент лишь обеспечивает лиц, принимающих решение, необходимой информацией, и его выводы не содержат однозначных указаний на оптимальное решение (лучшую опцию). Более того, зачастую, и самого идеального решения может не существовать.

Вместе с тем, нам представляется важным подчеркнуть возможности, которые предоставляет МАПР на современном этапе внедрения в область принятия решений в системе здравоохранения.

Во-первых, МАПР подразумевает создание площадки для общения всех заинтересованных в проблеме орфанных заболеваний сторон, и, что не менее важно, создание единого языка в рамках выделенных критериев, таким образом достигается лучшее понимание проблемы всеми участниками обсуждения. Так, различные оценки весов критериев разными участниками процесса будут четко, количественно отражать разность в приоритетах между заинтересованными сторонами.

Во-вторых, участие всех заинтересованных в проблеме орфанных заболеваний сторон, формализация и протоколирование процедур обеспечивает максимально возможную прозрачность процедур, что повышает уровень доверия участников системы здравоохранения друг к другу.

В-третьих, использование МАПР и широкого круга критериев позволит не только повысить актуальность, но и количественно оценить такие аспекты орфанных заболеваний и орфанных препаратов, которые обычно остаются за рамками дискуссий, но фактически отражают интерес общества в целом к данной проблеме: этический аспект орфанных заболеваний и инновационную значимость орфанных препаратов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Настоящая статья, являясь первым этапом внедрения методологии МАПР в систему организации лекарственного обеспечения, представляет собой аналог дорожной карты данного процесса, намечая основные пункты маршрута и возможные его конечные точки. В то же самое время, по мере внедрения МАПР в реальную практику методология может уточняться в соответствии с применимостью тех или иных её вариантов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Материалы и статистические данные Европейской организации редких заболеваний [Интернет]. 2015 [дата обращения 18.11.2016]. Доступно на: <http://www.eurordis.org/>.

2. Отчеты комитета по орфанным препаратам [Интернет]. 2015 [дата обращения 18.11.2016]. Доступно на: <https://goo.gl/O5mdJw>.
3. Солдатов АА, Авдеева ЖИ, Алпатов АН, Медуницын НВ, Лысикова СЛ. Орфанные препараты, принципы их регистрации и применения. Биопрепараты 2015; (3): 4–16.
4. Хабриев РУ, Ягудина РИ, Правдюк НГ. Оценка технологий здравоохранения. М.: Медицинское информационное агентство; 2013.
5. Ягудина РИ, Королева НИ, Зеленова ЕГ. Редкие заболевания. Орфанные лекарства. Современная организация лекарственного обеспечения 2012; 1: 6–21.
6. Ягудина РИ, Зеленова ЕГ, Королева НИ. Орфанные заболевания. Современная организация лекарственного обеспечения 2011–2012; 4 (1): 7–15.
7. Федеральный закон № 323-ФЗ от 21.11.2011 «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации».
8. Sullivan T. Using MCDA (Multi-Criteria Decision Analysis) to prioritise publicly-funded health care. Dunedin: University of Otago; 2012.
9. Sussex J, Rollet P, Garau M, Schitt C et al. Multi-Criteria Decision Analysis to Value Orphan Medicines. OHE Research Paper; 2013.
10. Goetghebeur M, Wagner M, Khoury H et al. Combining multicriteria decision analysis, ethics and health technology assessment: applying the EVIDEM decisionmaking framework to growth hormone for Turner syndrome patients. Cost Effectiveness and Resource Allocation 2010; 8: 4.
11. Devlin N, Sussex J. Incorporating Multiple criteria in HTA. 2011.
12. Tony N et al. Bridging health technology assessment (HTA) with multicriteria decision analyses (MCDA): field testing of the EVIDEM framework for coverage decisions by a public payer in Canada. BMC Health Services Research 2011; 11: 329.
13. Baltussen R, Niessen L. Priority setting of health interventions: the need for multi-criteria decision analysis. Cost Effectiveness and Resource Allocation 2006; 4: 14.
14. Multi-criteria analysis: a manual. Department for Communities and Local Government: London. 2009.
15. Baltussen R, Youngkong S, Paolucci S, Niessen L. Multi-criteria decision analysis to prioritize health interventions: Capitalizing on first experiences. Health Policy 2010; 262–264.
16. Collins T, Rosetti M, Nachtmann H, James R. The use of multi-attribute utility theory to determine the overall best-in-class performer in a benchmarking study. Oldham 2004.
17. Hayez Q, Smet Y, D-Sight J. A New Decision Support System to Address Multi-Criteria Problems. CoDE-SMG Technical Report Series. ISSN 2030–6296
18. Thokala P. Multiple criteria decision analysis for health technology assessment. 2011.

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.

Голоенко Наталья Григорьевна. Начальник отдела дополнительного профессионального образования Центра образовательных программ, канд. фарм. наук.

Ягудина Роза Исмаиловна. Директор Центра образовательных программ, д-р фарм. наук, профессор.

Серпик Вячеслав Геннадьевич. Старший преподаватель отдела дополнительного профессионального образования Центра образовательных программ, канд. фарм. наук.

Куликов Андрей Юрьевич. Старший преподаватель отдела дополнительного профессионального образования Центра образовательных программ, д-р экон. наук.

АДРЕС ДЛЯ ПЕРЕПИСКИ

Голоенко Наталья Григорьевна
Goloenko@expmed.ru

METHODOLOGICAL APPROACHES TO THE ASSESSMENT OF ORPHAN MEDICINAL PRODUCTS WHEN MAKING DECISIONS ABOUT THEIR INCLUSION IN THE PROGRAM OF MEDICINAL MAINTENANCE: INTERNATIONAL EXPERIENCE AND POSSIBLE WAYS OF ITS ADAPTATION TO THE CONDITIONS OF THE HEALTH CARE SYSTEM OF THE RUSSIAN FEDERATION

N. G. Goloenko, R. I. Yagudina, V. G. Serpik, A. Yu. Kulikov

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

Abstract. The article presents a first attempt of implementation of the methodology multicriterial analysis of decision making in the organization of the system of drug provision in the Russian Federation. In this paper, the reasons to update the activity aimed to implement the described methodology, as well as a dedicated area of drug supply, which multicriterial analysis of decision-making is most in demand — namely, for the organization of drug provision of patients with orphan diseases.

Key words: rare diseases; orphan drugs; MCDA — multi-criteria decision analysis; medicine provision; health technology assessment.

For citation: Goloenko NG, Yagudina RI, Serpik VG, Kulikov AY. Methodological approaches to the assessment of orphan medicinal products when making decisions about their inclusion in the program of medicinal maintenance: international experience and possible ways of its adaptation to the conditions of the health care system of the Russian Federation. *Safety and Risk of Pharmacotherapy* 2017; 5 (2): 53–60.

REFERENCES

1. Materials and statistical data of the European organization for rare diseases [Internet]. 2015 [cited 18 Nov 2016]. Available at: <http://www.eurordis.org/>.
2. The report of the Committee on orphan drugs [Internet]. 2015. 2015 [cited 18 Nov 2016]. Available at: <https://goo.gl/O5mdJw>.
3. Soldatov AA, Avdeeva ZhI, Alpatova NA, Medunitsyn NV, Lysikova SL. Orphan drugs and the principles of their marketing authorization procedures and clinical use. *Biopreparation (Biopharmaceuticals)* 2015; (3): 4–16. (in Russian)
4. Khabriev RU, Yagudina RI, Pravdyuk NG. Evaluation of health care technologies. M.: Medical information Agency; 2013. (in Russian)

5. Yagudina RI, Koroleva NI, Zelenova EG. A Rare disease. Orphan drugs. *Sovremennaya organizatia lekarstvennogo obespecheniya* 2012; 1: 6–21. (in Russian)
6. Yagudina RI, Zelenova EG, Koroleva NI. Orphan diseases. *Sovremennaya organizatia lekarstvennogo obespecheniya*. 2012; 1: 7–15. (in Russian)
7. Federal law N323-FZ dated 21.11.2011 «On fundamentals of citizens' health protection in the Russian Federation». (in Russian)
8. Sullivan T. Using MCDA (Multi-Criteria Decision Analysis) to prioritise publicly-funded health care. Dunedin: University of Otago; 2012.
9. Sussex J, Rollet P, Garau M, Schitt C et al. Multi-Criteria Decision Analysis to Value Orphan Medicines. OHE Research Paper; 2013.
10. Goetghebuer M, Wagner M, Khoury H et al. Combining multicriteria decision analysis, ethics and health technology assessment: applying the EVIDEM decisionmaking framework to growth hormone for Turner syndrome patients. *Cost Effectiveness and Resource Allocation* 2010; 8: 4.
11. Devlin N, Sussex J. Incorporating Multiple criteria in HTA. 2011.
12. Tony N et al. Bridging health technology assessment (HTA) with multicriteria decision analyses (MCDA): field testing of the EVIDEM framework for coverage decisions by a public payer in Canada. *BMC Health Services Research* 2011; 11: 329.
13. Baltussen R, Niessen L. Priority setting of health interventions: the need for multi-criteria decision analysis. *Cost Effectiveness and Resource Allocation* 2006; 4: 14.
14. Multi-criteria analysis: a manual. Department for Communities and Local Government: London. 2009.
15. Baltussen R, Youngkong S, Paolucci S, Niessen L. Multi-criteria decision analysis to prioritize health interventions: Capitalizing on first experiences. *Health Policy* 2010; 262–264.
16. Collins T, Rosetti M, Nachtmann H, James R. The use of multi-attribute utility theory to determine the overall best-in-class performer in a benchmarking study. Oldham 2004.
17. Hayez Q, Smet Y, D-Sight J. A New Decision Support System to Address Multi-Criteria Problems. CoDE-SMG Technical Report Series. ISSN 2030–6296
18. Thokala P. Multiple criteria decision analysis for health technology assessment. 2011.

AUTHORS

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

Goloenko NG. Head of the Department of additional professional education of Center of Educational programs, PhD *Yagudina RI.* Director of Center of Educational programs. DSc, prof.

Serpik VG. Senior lecturer of the Department of additional professional education of Center of Educational programs, PhD.

Kulikov AYu. Senior lecturer of the Department of additional professional education of Center of Educational programs. DSc.

АНАЛИЗ СПОНТАННЫХ СООБЩЕНИЙ О НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫХ РЕАКЦИЯХ, РАЗВИВШИХСЯ ПРИ ПРИМЕНЕНИИ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ ВО ВРЕМЯ БЕРЕМЕННОСТИ

Е. О. Журавлева¹, Н. Ю. Вельц¹, К. Э. Затолочина¹, С. В. Глаголев²,
В. А. Поливанов³, М. А. Дармостукова¹, В. К. Лепяхин¹, Б. К. Романов¹,
Р. Н. Аляутдин¹

¹ Федеральное государственное бюджетное учреждение
«Научный центр экспертизы средств медицинского применения»
Министерства здравоохранения Российской Федерации,
127051, Российская Федерация, Москва, Петровский бульвар, д. 8, стр. 2

² Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения, Москва, Россия

³ Центр по мониторингу эффективного, безопасного и рационального использования лекарственных средств
Росздравнадзора, Москва, Россия

Статья поступила 30.12.2016. Принята к печати 31.01.2017

Резюме: В статье приводятся данные, полученные при ретроспективном анализе спонтанных сообщений (СС) о НР развившихся при применении ЛС во время беременности, поступивших в российскую базу «Фармаконадзор» АИС Росздравнадзор, за период с 1 января 2015 года по 31 декабря 2015 года включительно.

Ключевые слова: беременность; аномалии развития; плод; безопасность лекарственных средств; спонтанные сообщения; противопоказания.

Библиографическое описание: Журавлева ЕО, Вельц НЮ, Затолочина КЭ, Глаголев СВ, Поливанов ВА, Дармостукова МА, Лепяхин ВК, Романов БК, Аляутдин РН. Анализ спонтанных сообщений о нежелательных реакциях, развившихся при применении лекарственных средств во время беременности. Безопасность и риск фармакотерапии 2017; 5(2): 61–69.

Одним из наиболее проблемных вопросов клинической фармакологии является применение лекарственных средств (ЛС) во время беременности. Сведения о безопасности применения ЛС во время беременности являются недостаточными более чем для 80 % препаратов, находящихся в обращении [1]. При этом, по данным международных исследований, не менее 80 % беременных принимают, по крайней мере, один лекарственный препарат (ЛП) [2, 3]. Наряду с витаминно-минеральными комплексами и препаратами железа при беременности наиболее часто применяют антибактериальные ЛС, анальгетики, ЛС для лечения заболеваний дыхательных путей и желудочно-кишечного тракта.

Повреждающее действие лекарственного препарата на плод может носить характер эмбриотоксического, фетотоксического и тератогенного эффектов. Еще в 1960-е годы некоторыми авторами отмечалось негативное

влияние некоторых групп препаратов на плод [4, 5]. В настоящее время описан ряд возможных последствий применения ЛС во время беременности, таких как функциональные нарушения со стороны органов и систем новорожденного, сенсибилизация, острая интоксикация и синдром отмены у новорожденных, врожденные пороки развития, резорбция или выкидыш на стадии эмбриогенеза, задержка внутриутробного развития плода, антенатальная гибель плода, осложнения послеродового периода.

В силу этических причин объемные интервенционные клинические исследования (КИ) у беременных в качестве испытуемых не проводятся, исключая те случаи, когда необходима оценка ЛП, специально предназначенного для указанной группы женщин [6]. В настоящее время ведутся серьезные дискуссии по вопросу этичности включения беременных в КИ с более широким профилем ис-

следований [7]. Значительная часть данных по безопасности, касающаяся раздела «Беременность» в инструкциях по медицинскому применению ЛС базируется, в основном, на результатах исследований, полученных из опытов на беременных животных, однако точная экстраполяция результатов опытов с беременными животными на человеческий организм невозможна. Таким образом, в настоящее время наиболее полную и корректную информацию о влиянии препарата на беременность и плод возможно получить только в ходе постмаркетинговых наблюдений и при выполнении наблюдательных протоколов.

Анализ более чем 7000 сообщений, поступивших в FDA с 1997 г. по 2000 г. о случаях нежелательных реакций (НР) развившихся у детей младше 2 лет, показал, что в 24 % случаев НР возникали вследствие применения ЛС во время беременности, причем 90 % из них развились у детей в первые 4 месяца после рождения [8].

Ретроспективное исследование данных швейцарской национальной базы спонтанных сообщений о случаях НР с 1990 г. по 2009 г. установило увеличение числа случаев нарушений развития плода. В этих случаях наиболее часто среди подозреваемых ЛП встречались нейротропные средства (40,2 %), с преобладанием антидепрессантов и противосудорожных ЛС. Наибольший удельный вес среди всех НР составили пороки развития опорно-двигательного аппарата и сердечно-сосудистой системы [9].

По данным Первого Всероссийского фармакоэпидемиологического исследования «Эпидемиологическое использование лекарственных средств у беременных», примерно 1,6 % респондентов-врачей в своей практической работе наблюдали проявление тератогенного. Целью настоящего исследования стал анализ информации о случаях НР развившихся при применении ЛС во время беременности, поступившей в российскую базу спонтанных сообщений.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Проведен ретроспективный анализ спонтанных сообщений (СС), поступивших в российскую базу АИС Росздравнадзор «Фармаконадзор» за период с 01.01.2015 по

31.12.2015 включительно. Критерием включения в исследование являлось наличие в сообщениях информации о применении ЛС во время беременности и в родах. Из анализа были исключены повторные, невалидные и сообщения-дубликаты. При анализе ЛС, «подозреваемых» в развитии НР, использовалась АТХ-классификация. Степень серьезности НР на ЛС определялась в соответствии с критериями, установленными Федеральным законом от 12.04.2010 № 61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств». При анализе клинической картины применялась классификация НР на ЛС в соответствии с классификатором поражений органов и систем органов Медицинского словаря для нормативно-правовой деятельности — MedDRA®. При анализе индивидуальных сообщений использовалась классификация категорий возможных рисков для плода при применении ЛС беременными женщинами, разработанная FDA: **категория А** — надлежащие исследования не выявили риска неблагоприятного воздействия на плод в первом триместре беременности и нет данных о риске во втором и третьем последующих триместрах; **категория В** — исследования на животных не выявили риски отрицательного воздействия на плод, надлежащих исследований у беременных женщин не было; **категория С** — исследования на животных выявили отрицательное воздействие ЛС на плод, а надлежащих исследований у беременных женщин не было, однако потенциальная польза, связанная с применением данного ЛС у беременных, может оправдывать его использование, несмотря на имеющийся риск; **категория D** — получены доказательства риска неблагоприятного действия ЛС на плод человека, однако потенциальная польза, связанная с применением ЛС у беременных, может оправдывать его использование, несмотря на риск [11].

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

За указанный период в российскую базу данных поступило 362 спонтанных сообщения о случаях развития НР при применении ЛС во время беременности и в родах, что составило 1,54 % от общего количества сообщений, поступивших за этот период. Подозреваемые ЛС были представлены различными

фармакологическими группами, общее количество подозреваемых ЛП составило 421. Группы наиболее часто встречающихся ЛП среди подозреваемых представлены в таблице 1.

Наибольший удельный вес среди подозреваемых ЛС составили препараты эстрогенов, гестагенов и других фармакологических групп (16,63 % и 29,45 %, соответственно). Во всех случаях НР эти ЛП применялись в соответствии с их инструкциями по медицинскому применению.

Результаты анализа подозреваемых ЛС показали, что препараты из В-категории риска были представлены 20 наименованиями ЛП из различных фармакологических групп. Общее количество подозреваемых ЛП В-категории составило 51, что соответствует 12,1 % от общего количества подозреваемых ЛС.

Подозреваемые ЛП отнесенные к С-категории риска были представлены 21 наименованием препаратов из различных фармакологических групп. Общее количество подозреваемых ЛП С-категории составило 31, что соответствует 7,4 % от общего количества подозреваемых ЛП.

В результате проведенного анализа установлено 49 случаев применения ЛП с нарушением предписаний инструкций по медицинскому применению, что составляет

11,64 % от общего количества сообщений о случаях НР на ЛС при беременности. Наибольший удельный вес — 8,31 % от общего количества сообщений о случаях НР при беременности, составили случаи применения ЛП, противопоказанных при беременности (таблица 2).

В некоторых сообщениях содержалась информация о нескольких типах нарушений в одном случае. Так, ЛС интерферон альфа-2b + таурин применялся в 1-м триместре по показанию «ОРВИ» ректально, в то время как он разрешен к применению во время беременности только во 2-м и 3-м триместрах для лечения урогенитальных инфекций интравагинально.

Противопоказанные при беременности ЛП, которые выступали в качестве подозреваемых, были представлены 19 МНН из числа разных фармакологических групп (таблица 3). В сообщениях содержались сведения как о развитии НР у матери или плода, так и информация о наступлении беременности во время применения данного ЛП без указания о течении и исходе беременности.

Так, в сообщениях с подозреваемым ЛС меглюмина натрия сукцинат содержалась информация о развитии НР у матери в форме реакции гиперчувствительности — 3 случая,

Таблица 1. Группы ЛП, подозреваемых в развитии НР у беременных

Фармакологические группы подозреваемых ЛП	Количество подозреваемых ЛП	% от общего количества
Эстрогены, гестагены; их гомологи и антагонисты	70	16,63
Витамины и витаминоподобные средства	36	8,55
Макро- и микроэлементы в комбинациях	31	7,36
Стимуляторы гемопоэза + стимуляторы гемопоэза в комбинациях	26	6,18
Цефалоспорины + Цефалоспорины в комбинациях	22	5,23
Средства для лечения ВИЧ-инфекции + средства для лечения ВИЧ-инфекции в комбинациях	20	4,75
Антикоагулянты	17	4,04
Гормоны щитовидной железы, их аналоги и антагонисты (включая антитиреоидные средства)	16	3,80
Местные анестетики	15	3,56
Пенициллины в комбинациях	12	2,85
Спазмолитики миотропные	12	2,85
Ангиопротекторы и корректоры микроциркуляции	10	2,38
Антисептики и дезинфицирующие	10	2,38
Другие	124	29,45
ИТОГО:	421	100

тошноты и рвоты — 1, озноба — 1, покраснения в месте инъекции — 1 случай.

В сообщениях с подозреваемым ЛС пентоксифиллин содержались сведения о развитии НР у матери: 1 случай — развитие лекарственного гепатита на фоне применения пентоксифиллина совместно с железом [III] гидроксида полимальтозатом и дипиридамолом; 1 случай — развитие анафилактического шока; 1 случай — развитие за грудиной боли, изжоги, сердцебиения; 1 случай — раз-

витие рвоты, тошноты; 1 случай — развитие головной боли, тошноты.

В 4-х сообщениях с подозреваемым ЛС сибутрамин + целлюлоза микрокристаллическая содержалась информация о наступлении беременности во время применения данного ЛС. Во всех случаях ЛС применялось согласно инструкции по его медицинскому применению и было отменено сразу после установления диагноза «Беременность». При этом в двух случаях было указано, что дальнейшая беременность протекала без особенностей.

Таблица 2. Использование ЛП при беременности с нарушением предписаний инструкций по медицинскому применению

Тип нарушения	Количество нарушений	% от общего количества
Применение ЛП, противопоказанного при беременности	35	8,31
Применение ЛП по незарегистрированному показанию	9	2,14
Неправильный путь введения ЛП	1	0,24
Неправильная кратность применения ЛС	1	0,24
Неправильная разовая дозировка ЛП	1	0,24
Неправильное деление таблетки на части	1	0,24
Самолечение ЛП рецептурного отпуска	1	0,24
ИТОГО:	49	11,64

Таблица 3. Подозреваемые ЛП, не разрешенные к применению при беременности

Подозреваемый ЛП	Количество подозреваемых ЛП	% от общего количества подозреваемых ЛП
Меглюмина натрия сукцинат	6	17,14
Пентоксифиллин	5	14,29
Сибутрамин + Целлюлоза микрокристаллическая	4	11,43
Ралтегравир	3	8,57
Метамизол натрия	2	5,71
Инфликсимаб	2	5,71
Метформин + (Сибутрамин + Целлюлоза микрокристаллическая)	1	2,86
Интерферон альфа-2b + таурин	1	2,86
Кагоцел	1	2,86
Клопидогрел	1	2,86
Ацетилсалициловая кислота	1	2,86
Кеторолак	1	2,86
Нефопам	1	2,86
Висмута трикалия дицитрат	1	2,86
Гидроксиметилхиноксалиндиоксид	1	2,86
Суксаметония хлорид	1	2,86
Адалимуаб	1	2,86
Голимуаб	1	2,86
Ботулинический токсин типа А-гемагглютинин комплекс	1	2,86
ИТОГО:	35	100

В сообщениях с подозреваемым ЛС ралтегравир содержалась информация об аномалиях развития у плода: 2 случая — развитие врожденной аномалии («не развитие ноги и пальцев на руке у плода»), ЛС в данных случаях применялось по неизвестным показаниям, исход неизвестен.

При оценке клинической картины и степени серьезности НР было установлено, что сообщения о развитии серьезных НР (СНР) составили 61,6 % (223 сообщения) от общего количества сообщений о случаях НР.

Всего в сообщениях о случаях развития НР при применении ЛС во время беременности и в родах, имелись описания 498 случаев НР (таблица 4), которые развивались как у матери, так и у ребенка. Также в 25 сообщениях в разделе «Описание НР» было указано «Применение по незарегистрированному показанию», в 70 сообщениях — «Наступление беременности во время применения данного ЛС».

Различия между количеством НР и количеством сообщений о случаях НР объясняются тем, что некоторые сообщения содержат в своем составе описания нескольких случаев НР у одного пациента.

Среди всех случаев НР на ЛС во время беременности наибольший удельный вес соста-

вили случаи развития нарушений со стороны органов пищеварения (15,06 % от числа СН), кожи и подкожной клетчатки (14,06 %), а также случаи неэффективности или недостаточного действия ЛС (10,04 %).

Неэффективность или недостаточное действие было отмечено в отношении следующих ЛС: бупивакаин для проведения спинальной анестезии — 12 случаев, развитие беременности на фоне применения пероральных контрацептивов — 13 случаев, развитие беременности при применении мифепристона по показанию медикаментозное прерывание маточной беременности и экстренная контрацепция — 11 случаев.

Виды НР, вошедших в группу врожденных аномалий, деформации и хромосомных нарушений представлены в таблице 5.

Наибольший удельный вес составили случаи развития врожденных аномалий системы кровообращения и хромосомных аномалий (по 18,75 % от общего количества НР из данной группы патологии). Аномалии системы кровообращения в 6 случаях представляли собой врожденный порок сердца. Хромосомные аномалии в 8 случаях были представлены синдромом Дауна. Аномалии костно-мышечной системы представляли собой 3 слу-

Таблица 4. НР при применении ЛС во время беременности

Виды нарушений	Количество НР	% от общего количества НР
Нарушения со стороны органов ЖКТ	75	15,06
Нарушения со стороны кожи и подкожной клетчатки	70	14,06
Неэффективность или недостаточное действие ЛС	50	10,04
Нарушения со стороны иммунной системы	49	9,84
Врожденные аномалии [пороки развития], деформации и хромосомные нарушения	48	9,64
Общие расстройства	44	8,84
Другие нарушения в течении беременности родов и в послеродовом периоде	37	7,43
Нарушения со стороны нервной системы	29	5,82
Смерть внутриутробная	24	4,82
Нарушения со стороны мочеполовой системы	21	4,22
Нарушения со стороны сердечно-сосудистой системы	20	4,02
Болезни крови, кроветворных органов и отдельные нарушения, вовлекающие иммунный механизм	10	2,01
Болезни эндокринной системы	9	1,81
Нарушения со стороны органов дыхания	8	1,61
Расстройства психики	4	0,80
ИТОГО:	498	100

Таблица 5. Врожденные аномалии, деформации и хромосомные нарушения

Виды нарушений	Количество НР	% от общего количества врожденных аномалий
Врожденные аномалии системы кровообращения	9	18,75
Хромосомные аномалии	9	18,75
Патология плода неуточненная	8	16,67
Врожденные аномалии костно-мышечной системы	7	14,58
Другие врожденные аномалии	6	12,50
Врожденные аномалии развития нервной системы	5	10,42
Врожденные аномалии органов дыхания	1	2,08
Врожденные аномалии мочевыделительной системы	1	2,08
Врожденные аномалии глаза, уха, лица и шеи	1	2,08
Врожденные аномалии органов пищеварения	1	2,08
ИТОГО:	48	100

чая развития неуточненных аномалий скелетно-мышечной системы, 2 случая порока развития конечностей, один порок развития сустава, одну врожденную диафрагмальную грыжу. Со стороны нервной системы установлено 4 случая порока развития головного мозга и один случай развития мальформации Денди-Уокера. Также установлено по одному случаю развития следующих врожденных нарушений: гемангиома врожденная, ихтиоз, задержка роста плода, отставание развития, нарушение созревания плода.

Установлено, что не все врачи назначают ЛС в соответствии с инструкцией по медицинскому применению при фармакотерапии беременных. Это может быть связано, в первую очередь, с отсутствием единых рекомендаций, регламентирующих ведение беременных с рядом соматических заболеваний.

Кроме того, установлено, что далеко не всегда обеспечивается последующее наблюдение случаев, в которых эмбрион или плод могли подвергаться воздействию ЛС, что не позволяет получить достоверную информацию об исходе беременности и возможном влиянии тех или иных ЛП на дальнейшее развитие ребенка.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

1. Случаи развития НР при применении ЛС во время беременности и в родах составляют 1,54 % от всех поступивших в российскую базу данных сообщений о случаях НР за период с 01.01.2015 по 31.12.2015.

2. Подозреваемые в развитии осложнений фармакотерапии во время беременности ЛС были представлены различными фармакологическими группами, 12,1 % из которых пришлось на ЛС В-категории риска применения ЛС при беременности, 7,4 % — на ЛС С-категории, 8,3 % — на ЛС, противопоказанные во время беременности.

3. Наибольший удельный вес среди НР на ЛС при беременности составили случаи развития нарушений со стороны органов пищеварения (15,06 % от общего количества сообщений), кожи и подкожной клетчатки (14,06 %).

4. Врожденные аномалии, деформации и хромосомные нарушения составили 9,64 % от общего количества поступивших сообщений о случаях НР на ЛС при беременности, наибольший удельный вес из них пришелся на случаи развития врожденных аномалий системы кровообращения и хромосомных аномалий — по 18,75 % от числа НР из данной группы патологий.

ЛИТЕРАТУРА

1. Adam MP, Polifka JE, Friedman JM. Evolving knowledge of the teratogenicity of medications in human pregnancy. Am J Med Genet C Semin Med Genet 2011; 157: 175–182.
2. Daw JR, Hanley GE, Greyson DL, Morgan SG. Prescription drug use during pregnancy in developed countries: a systematic review. Pharmacoeconomic Drug Saf 2011; 20: 895–902.
3. Lupattelli A, Spigset O, Twigg MJ, Zagorodnikova K, Mardby AC, Moretti ME, et al. Medication use in pregnancy: a cross-sectional, multinational web-based study. BMJ Open 2014; 4: e004365.

4. Пастернак ЕЮ, Аляутдин РН, Романов БК. Трансформация взглядов на тератогенность противоэpileптической терапии. Безопасность и риск фармакотерапии 2014; 4: 12–17.
5. Медуницын НВ, Олефир ЮВ, Меркулов ВА, Бондарев ВП. Персональный и коллективный иммунитет при вакцинации. БИОпрепараты. Профилактика, диагностика, лечение 2016; 16(4): 195–207.
6. О внесении изменений в Федеральный закон «Об обращении лекарственных средств». Федеральный закон № 429-ФЗ от 22.12.2014.
7. Сокова ЕА, Бунятян НД, Мазеркина ИА, Демидова ОА, Александрова ТВ. Клинические исследования лекарственных средств у беременных: отношение ожидаемой пользы к возможному риску. Вестник Научного центра экспертизы средств медицинского применения. 2015; 4: 26–31.
8. Moore TJ, Weiss SR, Kaplan S, Blaisdell CJ. Reported adverse drug events in infants and children under 2 years of age. Pediatrics 2002; 110: e53.
9. Wettach C, Thomann J, Lambrigger-Steiner C, Buclin T, Desmeules J, von Mandach U. Pharmacovigilance in pregnancy: adverse drug reactions associated with fetal disorders. J Perinat Med. 2013; 41(3): 301–7.
10. Ткачева ОН, Бевз АЮ, Ушкалова ЕА, Чухарева НА. Первое Всероссийское фармакоэпидемиологическое исследование «Эпидемиология использования лекарственных средств у беременных»: основные результаты. Акушерство и гинекология 2011; 4: 112–117.
11. FDA Pregnancy Categories [Интернет] 2017 (дата обращения 20.01.2017). Доступно на: <https://www.drugs.com/pregnancy-categories.html>.

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.

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

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

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

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

Лепяхин Владимир Константинович. Главный научный сотрудник

Центра экспертизы безопасности лекарственных средств, докт. мед. наук, профессор, член-корр. РАН

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

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

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения. Российская Федерация, 109074, Москва, Славянская площадь, 4/2

Глаголев Сергей Владимирович, заместитель начальника Управления, начальник отдела мониторинга эффективности и безопасности медицинской продукции, Управление организации государственного контроля качества медицинской продукции.

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Информационно-методический центр по экспертизе, учету и анализу обращения средств медицинского применения» Федеральной службы по надзору в сфере здравоохранения. Российская Федерация, 109074, Москва, Славянская площадь, 4/2

Поливанов Виталий Анатольевич. Руководитель Центра по мониторингу эффективного, безопасного и рационального использования лекарственных средств ФГБУ

«Информационно-методический центр по экспертизе, учету и анализу обращения средств медицинского применения» Росздравнадзора.

АДРЕС ДЛЯ ПЕРЕПИСКИ

Журавлева Евгения Олеговна

Gyравлева@expmed.ru

ANALYSIS OF SPONTANEOUS REPORTS OF ADVERSE REACTIONS, DEVELOPED IN THE USE OF DRUGS DURING PREGNANCY

E. O. Zhuravleva¹, N. Yu. Velts¹, K. E. Zatolochina¹, S. V. Glagolev², V. A. Polivanov³, M. A. Darmostukova¹, V. K. Lepakhin¹, B. K. Romanov¹, R. N. Alyautdin¹

¹ Federal State Budgetary Institution

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

² Roszdravnadzor of the Russian Federation, Moscow, Russia

³ Center for Monitoring of Effective, Safety and Rational Use of Medicinal Products,
Roszdravnadzor of the Russian Federation, Moscow, Russia

Abstract. The article presents data obtained in a retrospective analysis of spontaneous messages (SM) on drug adverse reactions during pregnancy, received in the Russian base «Pharmacovigilance» AIS Roszdravnadzor, for the period 1 January 2015 to 31 December 2015 included.

Key words: pregnancy; developmental abnormalities; fetus; safety of drugs; spontaneous reports; contraindications.

For citation: Zhuravleva EO, Velts NYu, Zatolochina KE, Glagolev SV, Polivanov VA, Darmostukova MA, Lepakhin VK, Romanov BK, Alyautdin RN. Analysis of spontaneous reports of adverse reactions, developed in the use of drugs during pregnancy. *Safety and Risk of Pharmacotherapy* 2017; 5(2): 61–69.

REFERENCES

1. Adam MP, Polifka JE, Friedman JM. Evolving knowledge of the teratogenicity of medications in human pregnancy. *Am J Med Genet C Semin Med Genet* 2011; 157: 175–182.
2. Daw JR, Hanley GE, Greyson DL, Morgan SG. Prescription drug use during pregnancy in developed countries: a systematic review. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2011; 20: 895–902.
3. Lupattelli A, Spigset O, Twigg MJ, Zagorodnikova K, Mardby AC, Moretti ME, et al. Medication use in pregnancy: a cross-sectional, multinational web-based study. *BMJ Open* 2014; 4: e004365.
4. Pasternak EJ, Alyautdin RN, Romanov BK. Transformation of views on the teratogenicity of antiepileptic therapy. The safety and risk of pharmacotherapy 2014; 4: 12–17.
5. Medunitsyn NV, Olefir YuV, Merkulov VA, Bondarev VP. Vaccination contribute to the development of personal and herd immunity. *BIOpreparations. Prevention, Diagnosis, Treatment* 2016; 16(4): 195–207 (in Russian).
6. Federal law «On circulation of medicines». Federal law No. 429-FZ, 22.12.20146 (in Russian).
7. Sokova EA, Bunyatyan ND, Mazerkina IA, Demidova OA, Aleksandrova TV. Clinical trials in pregnancy: evaluation of benefit/risk. Scientific centre for evaluation of medicinal products Bulletin 2015; 4: 26–31 (in Russian).
8. Moore TJ, Weiss SR, Kaplan S, Blaisdell CJ. Reported adverse drug events in infants and children under 2 years of age. *Pediatrics* 2002; 110: e53.
9. Wettach C, Thomann J, Lambrigger-Steiner C, Buclin T, Desmeules J, von Mandach U. Pharmacovigilance in pregnancy: adverse drug reactions associated with fetal disorders. *J Perinat Med.* 2013; 41(3): 301–7.
10. Tkacheva ON, Bevz AYu, Ushkalova EA, Chukhareva N. The first all-Russian pharmacoepidemiological study «Epidemiology of drug use in pregnant women»: the main results. *Obstetrics and gynecologists* 2011; 4: 112–117. (in Russian)
11. FDA Pregnancy Categories [Electronic source] 2017 (cited 20.01.2017). Available at: <https://www.drugs.com/pregnancy-categories.html>.

AUTHORS

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

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

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

Darmostukova MA. Senior research scientist of Centre of expertise of Drug Safety.

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

Lepakhin VK. Chief Researcher of Centre of expertise of Drug Safety. MD, PhS, Dsc, prof., academician of the Russian Academy of Sciences.

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.

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

Glagolev SV. Deputy head of Department, head of Department of monitoring the effectiveness and safety of medical products, the Department of organization of state quality control of medical products.

Federal State Budgetary Institution «Information and Methodological Center for Expertise, Accounting and Analysis of Treatment of Medical Use» of the Federal Service for Supervision of Health. Slavjanskaja sq. 4/1, Moscow, 109074, Russian Federation

Polivanov VA. The head of the Center for monitoring effective, safe and rational use of medicines, Federal state budget institution «Information and methodological center for expertise, recording and analysis of circulation of medical products», Roszdrazhnadzor.

ТРАНСПОРТЕРЫ ОРГАНИЧЕСКИХ АНИОНОВ И ИХ ВЛИЯНИЕ НА ТОКСИЧНОСТЬ β -ЛАКТАМНЫХ АНТИБИОТИКОВ

В. А. Евтеев, О. В. Муслимова, И. А. Мазеркина,
Н. Д. Бунятян, Е. В. Ших, Р. Е. Казаков

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

Статья поступила 10.03.2017. Принята к печати 12.04.2017

Резюме: Представлены классификация, строение и механизм действия транспортеров органических анионов. Рассмотрено влияние отдельных представителей этого семейства транспортеров на фармакокинетику β -лактамов антибиотиков.

Ключевые слова: транспортеры; β -лактамы антибиотиков; SLC; OAT1; OAT3; OAT4; OATP1A2; OATP1A2; OATP1B1; OATP1B3.

Библиографическое описание: Евтеев ВА, Муслимова ОВ, Мазеркина ИА, Бунятян НД, Ших ЕВ, Казаков РЕ. Транспортеры органических анионов и их влияние на токсичность β -лактамов антибиотиков. Безопасность и риск фармакотерапии 2017; 1: 70–75.

Данная статья является кратким обзором литературы, содержащим сведения относительно классификации, строения, механизма действия транспортеров органических анионов и влияния их отдельных представителей на фармакокинетику β -лактамов антибиотиков.

1. КЛАССИФИКАЦИЯ ТРАНСПОРТЕРОВ ОРГАНИЧЕСКИХ АНИОНОВ

Транспортеры органических анионов относятся к семейству SLC-транспортеров, а точнее — к подсемейству SLC22A, куда кроме них входят транспортеры органических катионов и транспортеры мочевой кислоты [1]. Семейство SLC22A включает OAT1–3,

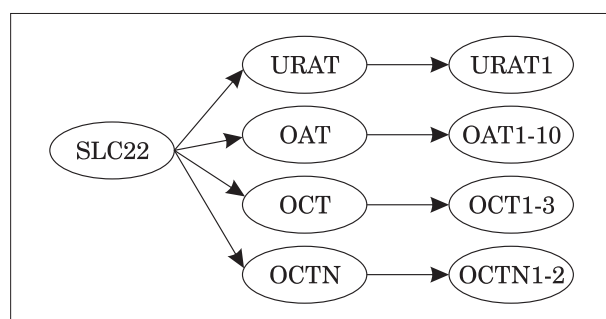


Рис. 1. Классификация транспортеров семейства SLC22

OCTN1, OCTN2, OCT6, также, OAT1–4, OAT7, URAT1 и некоторые другие транспортеры (рис. 1).

2. СТРОЕНИЕ ТРАНСПОРТЕРОВ ОРГАНИЧЕСКИХ АНИОНОВ

Транспортеры органических анионов — это белки, состоящие из 540–560 аминокислот, объединенных в 12 трансмембранных α -спиралей. Спирали соединяются между собой короткими петлями из 6–10 аминокислот, кроме двух участков: первый и второй домены соединены большой петлей, расположенной с наружной стороны клеточной мембраны. На этой петле расположены сайты N-гликозилирования. Также шестой и седьмой домены соединены длинной петлей, расположенной внутри клетки. На этой петле расположены сайты для фосфорилирования протеинкиназой C (рис. 2) [1].

3. МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ ТРАНСПОРТЕРОВ ОРГАНИЧЕСКИХ АНИОНОВ

OAT1 и OAT3 осуществляют транспорт органических анионов внутрь клеток через базальную мембрану в обмен на анионы дикарбоновых кислот (в частности, α -кетоглутарата; α -КГ). Высокая концентрация карбоно-

вых кислот поддерживается за счет специфического $\text{Na}^+/\text{RCOO}^-$ -переносчика, который в свою очередь запускается при определенном градиенте Na^+ , создаваемом Na^+/K^+ -АТФазой. После поглощения органические анионы могут накапливаться в цитоплазматических везикулах, которые перемещаются к апикальной поверхности через сеть микротрубочек. Затем происходит экстррузия в просвет канальца по механизмам, по-видимому, также включающим обмен анионов (рис. 3) [2].

Транспорт органических анионов, как физиологический процесс, изучался в течение более чем столетия, но только в последние несколько лет, в связи с клонированием генов транспортеров органических анионов, стало возможным изучение молекулярных основ этого процесса.

Следует отметить, что α -КТ, обмениваемый ОАТ на органические анионы при захвате их из крови, является ключевым источником энергии для клеток проксимальных канальцев, так эти клетки получают энергию исключительно аэробно. Таким образом, поглощение даже нетоксичных для клеток канальцев веществ вызывает эквивалентную потерю ими ключевого компонента метаболизма.

4. СУБСТРАТЫ ТРАНСПОРТЕРОВ ОРГАНИЧЕСКИХ АНИОНОВ

Большинство транспортеров органических анионов обладают низкой субстратной специфичностью и принимают участие в транспорте большого количества ксенобиотиков с различной структурой.

Наиболее распространенным субстратом ОАТ являются небольшие (~ 500 Да) отрицательно заряженные молекулы. Примером таких молекул является парааминогиппуровая кислота.

Стоит отметить, что некоторые транспортеры способны также переносить и положительно заряженные соединения, например, ОАТ3 осуществляет транспорт циметидина.

Другие представители семейства SLC имеют более высокую специфичность и отвечают за транспорт метаболитов, антиоксидантов и сигнальных молекул [3].

Антибиотики из семейства β -лактамов являются одними из основных субстратов ОАТ среди лекарственных препаратов. Еще во времена Второй мировой войны было показано, что пенициллин быстро выводится из ор-

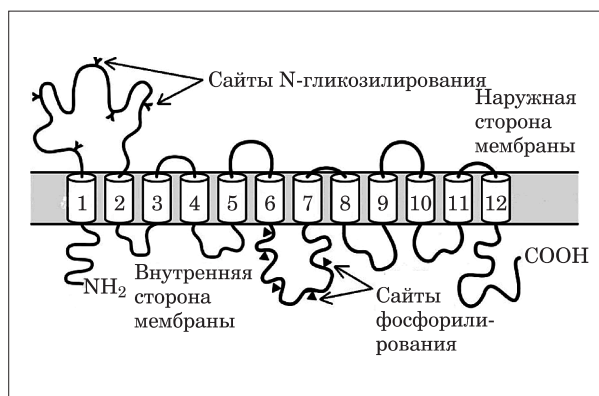


Рис. 2. Строение транспортеров органических анионов

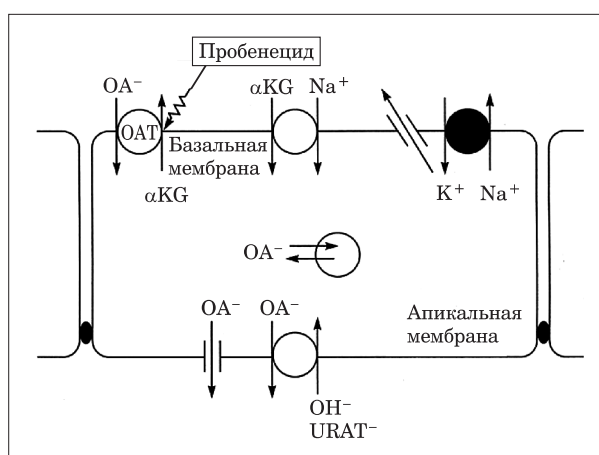


Рис. 3. Механизм действия транспортеров органических анионов.

ганизма через почки [4]. Это обстоятельство еще тогда связали с наличием специфического транспортера, который смогли выделить только спустя 50 лет.

5. НЕФРОТОКСИЧНОСТЬ β -ЛАКТАМНЫХ АНТИБИОТИКОВ — СУБСТРАТОВ ОАТ

Активность ОАТ служит одной из причин накопления β -лактамных антибиотиков в клетках проксимальных канальцев и связанной с этим нефротоксичности, что было показано *in vitro* на клеточных моделях [5]. Многочисленные работы по трансфекции генов ОАТ в культуры клеток проксимальных канальцев показали значительное повышение токсичности антибиотиков для этих клеток.

Следует отметить, что добавление неопасных для клеток канальцев субстратных конкурентов ОАТ (парааминогиппуровая кислота или пробенцид) снижает их восприим-

чивость к токсинам, что является дополнительным доказательством роли ОАТ в нефротоксичности этих лекарств [6].

Лекарственные средства, являющиеся субстратами ОАТ, могут конкурировать за связывание с транспортером. При этом понижается их почечная секреция и продлевается время нахождения лекарственного вещества (или его метаболита) в крови.

Для некоторых ЛС описаны связанные с этим тяжелые побочные эффекты: в частности, назначение метотрексата с β -лактамами антибиотиками может вызвать тяжелую миелосупрессию [7].

С другой стороны, врачи иногда используют подобную конкуренцию в целях пролонгирования действия ЛС. Так, назначение пробенецида используется при антибиотикотерапии системных инфекций, когда необходимо поддерживать высокие концентрации антибиотиков в крови [8].

Также конкуренция за связывание с ОАТ может быть полезна для снижения нефротоксичности при терапии цефалоспорином, где в качестве нефропротекторов могут выступать пробенецид или НПВС.

Среди β -лактамных антибиотиков наиболее нефротоксичными являются цефалоспорины, что в определенных случаях даже является противопоказанием к их назначению. Было показано, что они в значительной степени блокируют ОАТ1, ОАТ3, а также ОАТ4, при этом сродство цефалоспоринов к транспортерам различается: более высокая чувствительность ОАТ1 по сравнению с ОАТ3 и ОАТ4 была отмечена для цефоперазона, цефазолина, цефотаксима, цефтриаксона и др. [9]. В этой же работе было показано, что повышение экспрессии ОАТ3 вызывает значительное увеличение захвата всех цефалоспоринов по отношению к контролю (приблизительно в 30 раз для цефалодрина), в то время как ОАТ1-зависимый захват был низким (цефалодрин) или незначительным (цефаклор или цефазолин).

Эти данные позволяют предположить более важную роль ОАТ3 по сравнению с ОАТ1 в захвате цефалоспоринов в проксимальных почечных канальцах, даже если токсичность цефалодрина обусловлена пробенецидом или увеличением индукции обоих транспортеров в другой системе экспрессии. В данном контексте интересно отметить, что уровень экспрессии ОАТ3 в 3 раза превышал таковой у

ОАТ1 в клетках НЕК293, что более точно отражает ситуацию в клетках проксимальных канальцев человека.

Большинство представителей класса карбапенемов также являются нефротоксичными. Имипенем, широко применяемый при тяжелых полимикробных инфекциях и сепсисе, как известно, вызывает некроз почек в опытах на лабораторных животных [10]. Пробенецид значительно продлевает его экскрецию, что доказывает роль ОАТ.

Показано, что экспрессия ОАТ3 (но не ОАТ1) в клетках MDCK повышает их чувствительность к токсическому действию имипенема [11]. Для уменьшения побочных эффектов и пролонгирования действия имипенема, он используется в комбинации с циластатинном, который не только ингибирует разрушение имипенема почечной дегидропептидазой I, но также ингибирует транспортеры, причем подобно цефалоспорином, его сродство к ОАТ3 больше.

Другой карбапенем, панипенем, также имеет сходное нефротоксическое действие и также используется в комбинации с блокатором — бетамипроном. Бетамипрон является мощным ингибитором и ОАТ1 и ОАТ3-транспорта [12]. Следует отметить, что даже в комбинации с блокатором транспортеров панипенем так и не получил одобрения FDA из-за тяжелых побочных эффектов и поэтому до сих пор разрешен только в Японии.

Исследование меропенема в опытах на кроликах и обезьянах показало, что он обладает невысокой нефротоксичностью, являясь субстратом ОАТ1 и ОАТ3.

В связи с вышеуказанным, важное значение приобретает оценка потенциального побочного действия разрабатываемых лекарственных препаратов для медицинского применения, связанная с ОАТ [14–20].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Разнообразие транспортеров в семействе ОАТ и их широкая субстратная специфичность играет важную роль при назначении соответствующих препаратов. Причем следует рассматривать не только фармакокинетику ЛС, но также их нежелательные побочные реакции. В настоящее время FDA рекомендует проводить исследования *in vitro* для лекарств с преимущественной почечной секрецией для установления их сродства к ОАТ [13].

ЛИТЕРАТУРА

1. Nigam SK, Bush KT, Martovetsky G, Ahn S-Y, Liu HC, Richard E, et al. The Organic Anion Transporter (OAT) Family: A Systems Biology Perspective. *Physiol Rev.* 2015 Jan; 95 (1): 83–123.
2. Rizwan AN, Burckhardt G. Organic anion transporters of the SLC22 family: biopharmaceutical, physiological, and pathological roles. *Pharm. Res.* 2007; 24: 450–470.
3. Emami Riedmaier A, Nies AT, Schaeffeler E, Schwab M. Organic anion transporters and their implications in pharmacotherapy. *Pharmacol Rev.* 2012 Jul; 64(3): 421–49.
4. Rammelkamp CH, Keefer CS. The absorption, excretion, and distribution of penicillin. *J Clin Invest.* 1943 May; 22(3): 425–37.
5. Hagos Y, Natascha A. Wolff. Assessment of the Role of Renal Organic Anion Transporters in Drug-Induced Nephrotoxicity. *Toxins* 2010, 2, 2055–2082; doi:10.3390/toxins2082055
6. Brown GR. Cephalosporin-probenecid drug interactions. *Clin. Pharmacokinet.* 1993; 24: 289–300.
7. Takeda M, Khamdang S, Narikawa S, et al. Characterization of methotrexate transport and its drug interactions with human organic anion transporters. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 2002; 302: 666–671.
8. Jaehde U, Sorgel F, Reiter A, et al. Effect of probenecid on the distribution and elimination of ciprofloxacin in humans. *Clin. Pharmacol. Ther.* 1995; 58: 532–541.
9. Takeda ML, Babu E, Narikawa S, Endou H. Interaction of human organic anion transporters with various cephalosporin antibiotics. *Eur J Pharmacol.* 2002 Mar 8; 438(3): 137–42.
10. Tune BM, Fravert D, Hsu CY. Thienamycin nephrotoxicity. Mitochondrial injury and oxidative effects of imipenem in the rabbit kidney. *Biochem. Pharmacol.* 1989; 38: 3779–3783.
11. Lim SC, Im YB, Bae CS, Han SI, Kim SE, Han HK. Protective effect of morin on the imipenem-induced nephrotoxicity in rabbits. *Arch. Pharm. Res.* 2008; 31: 1060–1065.
12. Enomoto AL, Takeda M, Shimoda M, Narikawa S, Kobayashi Y, Kobayashi Y et al. Interaction of human organic anion transporters 2 and 4 with organic anion transport inhibitors. *J Pharmacol Exp Ther.* 2002 Jun; 301(3): 797–802.
13. Lee SC, Zhang L, Huang SM. Regulatory science perspectives on transporter studies in drug development. In: You G, Morris ME, eds. *Drug Transporters: Molecular Characterization and Role in Drug Disposition*. 2nd ed. Hoboken, NJ: John Wiley & Sons; 2014. P 473–487.
14. Романов БК, Глаголев СВ, Поливанов ВА, Леонова МВ. Мониторинг безопасности лекарственных средств. Безопасность и риск фармакотерапии 2014; 3: 11–14.
15. Романов БК. Кальциевая регуляция активности лизосомальных ферментов миокарда. *Биомедицинская химия* 2005; 6 (51): 634–642.
16. Снегирева ИИ, Затолочина КЭ, Озерцовский 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.
17. Романов БК, Торопова ИИ. Неправильное применение лекарственных средств. Безопасность и риск фармакотерапии 2014; 2: 28–30.
18. Kreuter J, Alyautdin RN. Using nanoparticles to target drugs to the central nervous system. The blood-brain barrier and drug delivery to the CNS. *New York*; 2000.
19. Меркулов ВА, Бунятян НД, Сакаева ИВ, Рыжихина ЕМ, Лепахин ВК, Романов БК, Комратов АВ, Кошечкин КА, Козлов АВ. Совершенствование системы оценки информации о безопасности лекарственных средств при проведении клинических исследований. *Ведомости Научного центра экспертизы средств медицинского применения* 2014; 1: 20–26.
20. Снегирева ИИ, Затолочина КЭ, Дармостукова МА, Аляутдин РН, Романов БК. Современные подходы к взаимозаменяемости вакцин. *Ведомости Научного центра экспертизы средств медицинского применения* 2016; 4: 3–8.

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.

Евтеев Владимир Александрович. Младший научный сотрудник Центра клинической фармакологии.

Муслимова Ольга Валерьевна. Старший научный сотрудник Центра клинической фармакологии.

Мазеркина Ирина Анатольевна. Старший научный сотрудник Центра клинической фармакологии.

Бунятян Наталья Дмитриевна. Главный научный сотрудник Центра клинической фармакологии.

Ших Евгения Валерьевна. Старший научный сотрудник Центра клинической фармакологии.

Казаков Руслан Евгеньевич. Начальник отдела персонализированной медицины и клинической фармакогенетики Центра клинической фармакологии.

АДРЕС ДЛЯ ПЕРЕПИСКИ

Евтеев Владимир Александрович
Evtееv@expmed.ru

ORGANIC ANION TRANSPORTERS AND THEIR INFLUENCE ON THE TOXICITY OF β -LACTAM ANTIBIOTICS

V. A. Evteev, O. V. Muslimova, I. A. Mazerkina, N. D. Bunyatyan, E. V. Shikh,
R. E. Kazakov

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

Abstract: This review article describes the classification and mechanism of action of organic anion transporters (OAT). The influence of certain members of this family of transporters on the pharmacokinetics of β -lactam antibiotics.

Keywords: transporters; β -lactam antibiotics; SLC; OAT1; OAT3; OAT4; OATP1A2; OATP1A2; OATP1B1; OATP1B3

For citation: Evteev VA, Muslimova OV., Mazerkina IA, Bunyatyan ND, Shikh EV, Kazakov RE. Organic anion transporters and their influence on the toxicity of β -lactam antibiotics. *Safety and Risk of Pharmacotherapy* 2017; 5 (2): 70–75.

REFERENCES

1. Nigam SK, Bush KT, Martovetsky G, Ahn S-Y, Liu HC, Richard E, et al. The Organic Anion Transporter (OAT) Family: A Systems Biology Perspective. *Physiol Rev.* 2015 Jan; 95 (1): 83–123.
2. Rizwan AN, Burkhardt G. Organic anion transporters of the SLC22 family: biopharmaceutical, physiological, and pathological roles. *Pharm. Res.* 2007; 24: 450–470.
3. Emami Riedmaier A, Nies AT, Schaeffeler E, Schwab M. Organic anion transporters and their implications in pharmacotherapy. *Pharmacol Rev.* 2012 Jul; 64(3): 421–49.
4. Rammelkamp CH, Keefer CS. The absorption, excretion, and distribution of penicillin. *J Clin Invest.* 1943 May; 22(3): 425–37.
5. Hagos Y, Natascha A. Wolff. Assessment of the Role of Renal Organic Anion Transporters in Drug-Induced Nephrotoxicity. *Toxins* 2010, 2, 2055–2082; doi:10.3390/toxins2082055
6. Brown GR. Cephalosporin-probenecid drug interactions. *Clin. Pharmacokinet.* 1993; 24: 289–300.
7. Takeda M, Khamdang S, Narikawa S, et al. Characterization of methotrexate transport and its drug interactions with human organic anion transporters. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 2002; 302: 666–671.
8. Jaehde U, Sorgel F, Reiter A, et al. Effect of probenecid on the distribution and elimination of ciprofloxacin in humans. *Clin. Pharmacol. Ther.* 1995; 58: 532–541.
9. Takeda ML, Babu E, Narikawa S, Endou H. Interaction of human organic anion transporters with various cephalosporin antibiotics. *Eur J Pharmacol.* 2002 Mar 8; 438(3): 137–42.
10. Tune BM, Fravert D, Hsu CY. Thienamycin nephrotoxicity. Mitochondrial injury and oxidative effects of imipenem in the rabbit kidney. *Biochem. Pharmacol.* 1989; 38: 3779–3783.
11. Lim SC, Im YB, Bae CS, Han SI, Kim SE, Han HK. Protective effect of morin on the imipenem-induced nephrotoxicity in rabbits. *Arch. Pharm. Res.* 2008; 31: 1060–1065.
12. Enomoto AL, Takeda M, Shimoda M, Narikawa S, Kobayashi Y, Kobayashi Y et al. Interaction of human organic anion transporters 2 and 4 with organic anion transport inhibitors. *J Pharmacol Exp Ther.* 2002 Jun; 301(3): 797–802.
13. Lee SC, Zhang L, Huang SM. Regulatory science perspectives on transporter studies in drug development. In: You G, Morris ME, eds. *Drug Transporters: Molecular Characterization and Role in Drug Disposition*. 2nd ed. Hoboken, NJ: John Wiley & Sons; 2014. P. 473–487.
14. Romanov BK, Glagolev SV, Polivanov VA, Leonova MV. Monitoring the safety of medicines. *Safety and Risk of Pharmacotherapy* 2014; 3: 11–14 (in Russian).
15. Romanov BK. Regulation of Myocardial lysosomal enzyme activity by calcium. *Biomedical Chem* 2005; 6(51): 634–642 (in Russian).
16. 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 (in Russian).
17. Romanov BK, Toropova IA. Medication errors. *Safety and Risk of Pharmacotherapy* 2014; 2: 28–30 (in Russian).

18. Kreuter J, Alyautdin RN. Using nanoparticles to target drugs to the central nervous system. The blood-brain barrier and drug delivery to the CNS. New York; 2000.
19. Merkulov VA, Bunyatyan ND, Sakaeva IV, Richikhina EM, Lepakhin VC, Romanov BK, Komratov AV, Koshechkin KA, Kozlovich AV. Improving the system of evaluating information on the safety of medicines in clinical trials. The Bulletin of the Scientific center for expert evaluation of medical products 2014; 1: 20–26 (in Russian).
20. Snegireva II, Zatolochina KE, Darmostukova MA, Alyautdin RN, Romanov BK. Modern approaches to vaccine interchangeability. The Bulletin of the Scientific center for expert evaluation of medical products 2016; 4: 3–8. (in Russian).

AUTHORS

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

Evteev VA. Junior researcher, Center for Clinical pharmacology.

Muslimova OV. Senior researcher, Center for Clinical pharmacology.

Mazerkina IA. Senior researcher, Center for Clinical pharmacology.

Bunyatyan ND. Main researcher of the Center for Clinical pharmacology.

Shikh EV. Senior researcher, Center for Clinical pharmacology.

Kazakov RE. Head of the Department of personalised medicine and clinical pharmacogenetics of the Centre of Clinical pharmacology.

ИДЕНТИФИКАЦИЯ СИГНАЛА О БЕЗОПАСНОСТИ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ: СТАТИСТИЧЕСКИЕ МЕТОДЫ ВЫЯВЛЕНИЯ

К. Э. Затолочина, И. И. Снегирева, Е. О. Журавлева,
М. А. Дармостукова, Р. Н. Аляутдин

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

Статья поступила 20.03.2017. Принята к печати 17.04.2017

Резюме: Представлены современные подходы к решению проблемы выявления сигналов о безопасности лекарственных средств. Представлена основная концепция, на основании которой осуществляется выявление сигналов количественными методами в базах данных спонтанных сообщений. Описаны подходы к интерпретации сигнала о диспропорциональности.

Ключевые слова: методы диспропорциональности; количественные методы; сигнал; безопасность лекарственных средств; фармаконадзор.

Библиографическое описание: Затолочина КЭ, Снегирева ИИ, Журавлева ЕО, Дармостукова МА, Аляутдин РН. Идентификация сигнала о безопасности лекарственных средств: статистические методы выявления. *Безопасность и риск фармакотерапии* 2017; 5(2): 76–82.

Термин «сигнал» является одним из ключевых понятий современной системы фармаконадзора. Сигнал — это информация, которая предполагает наличие новой потенциальной причинно-следственной связи (или нового аспекта известной взаимосвязи) между воздействием лекарственного препарата (ЛП) и нежелательным явлением (НЯ) или совокупностью взаимосвязанных НЯ, включая информацию об изменении частоты возникновения уже известной нежелательной реакции (НР) [1, 2, 3].

Метод спонтанной отчетности играет ключевую роль в выявлении сигналов. Этот метод является основным методом работы локальных систем фармаконадзора во многих странах мира, а также является основой таких международных систем фармаконадзора, как программа мониторинга Всемирной организации здравоохранения (УМС), система фармаконадзора Европейского медицинского агентства (EudraVigilance) и система фармаконадзора Евразийского экономического союза.

Классический способ выявления сигнала («качественное обнаружение») основан на оценке экспертами каждой поступающей в сообщении комбинации подозреваемого ЛС и

произошедшего клинического события, то есть — подозреваемой НР. Вместе с тем, из-за все большего объема данных в системах фармаконадзора, адекватное выявление сигналов, основанное исключительно на качественном подходе, оказалось крайне трудоемким и все менее эффективным, особенно для обнаружения и оценки сложных ассоциаций, таких как, например, взаимодействия ЛС и НР. В связи с этим, для выявления сигналов в дополнение к качественным методам с конца 1990-х годов стали применяться количественные статистические методы [4–7].

В настоящее время существуют различные статистические методы автоматического выявления сигналов в больших базах данных, основанные на выявлении диспропорциональности количества сообщений (disproportionality methods), то есть более высоком уровне репортирования о предполагаемой подозреваемой НР на соответствующее лекарственное средство (ЛС) по сравнению с другими ЛС в базе данных.

При использовании автоматического скрининга в процессе обнаружения сигналов соответствующие индивидуальные сообщения о НР, выбранные в качестве потенциаль-

ных сигналов, в последующем изучаются по отдельности и вне зависимости от используемого статистического метода, а в дальнейшем подвергаются клинической оценке [4, 8, 9].

Статистические методы выявления сигнала включают в себя частотные методы, такие как PRR (Proportional Reporting Ratio), ROR (Reporting Odds Ratio), байесовские методы — MGPS (Multi-item Gamma Poisson Shrinker) и BCPN (Bayesian Confidence Propagation Neural network) [4, 5, 9, 10].

В основе большинства статистических методов лежит таблица сопряженности «2×2», которая связывает наблюдаемое количество случаев представляющего интерес неблагоприятного события и представляющего интерес ЛП, со всеми другими неблагоприятными событиями и ЛП в базе данных, которые вместе составляют «фоновое ожидание» [11].

Для выявления возможного сигнала между определенным ЛП (X) и определенным НЯ (Y), рассматривается количество сообщений на данную комбинацию ЛП (X) – НЯ (Y) в базе данных. Далее строится таблица сопряженности (таблица 1), где:

- «a»: все сообщения для конкретного НЯ (Y) для ЛП (X);
- «b»: все сообщения для всех других неблагоприятных событий для ЛП (X);
- «a + b»: все отчеты для ЛП (X);
- «c»: все сообщения для всех других ЛП для НЯ(Y);
- «d»: все сообщения для всех других ЛП для всех других НЯ;
- «c + d»: все сообщения для всех других ЛП [5, 9].

Каждый отдельный элемент в таблице сопряженности — это отдельный случай, содержащийся в базе данных. Таким образом, данный конкретный случай может вносить вклад

только в одну из ячеек таблицы, даже если индивидуальный случай относится к нескольким ЛП или множественным НЯ.

В соответствии с обычной практикой фармаконадзора, в подобных таблицах учитывают ЛП являющиеся «подозрительными» или «взаимодействующими», и обычно не учитывают «сопутствующие» ЛП.

Дальнейший расчет показателя PRR проводится по формуле [9]:

$$PRR = \frac{a / (a + b)}{c / (c + d)}$$

Пример:

Удельный вес отдельных случаев головокружения среди всех сообщений, содержащих ЛП (X), равен 15 %. Например, 15 сообщений о головокружении среди 100 поступивших извещений, представленных с данным подозреваемым ЛП (X), тогда a = 15, b = 85, a + b = 100.

Удельный вес отдельных случаев головокружения среди всех отчетов, включающих все другие подозреваемые ЛП базы данных, но не ЛП (X), равен 5 %. Например, 5000 сообщений о головокружении среди 100000 сообщений со всеми другими подозреваемыми ЛП, тогда c = 5000, d = 95000, c + d = 100000.

Показатель диспропорциональности PRR = 3 (т.е. 0,15/0,05).

В общем виде, если отношение $[a/(a + b)]$ больше, чем отношение $[c/(c + d)]$ — НЯ (Y) «диспропорционально» для ЛП (X).

Не существует универсальных пороговых значений для статистических сигналов, а используемые в рутинной практике пороговые величины показателя диспропорциональности (ПД) являются эмпирическими. При этом пороговые значения обычно используемые для обнаружения сигналов о диспропорциональности являются компромиссом между двумя противоположными вариантами: либо генерируется слишком много ложноположительных сигналов, если пороговое значение слишком низкое, либо отсутствуют истинные сигналы, если этот порог слишком высок.

Согласно стандартной практике — при выявлении сигнала на основе диспропорциональности по данным базы спонтанных сооб-

Таблица 1. Способ вычисления PRR (Proportional Reporting Ratio).

	Интересуемое НЯ (Y)	Все другие НЯ	Всего
Интересуемый ЛП (X)	a	b	a + b
Все другие ЛП	c	d	c + d
Всего	a + c	b + d	a + b + c + d

щений EudraVigilance (за исключением интервенционных клинических исследований) для такого ПД как *PRR* принимаются следующие варианты предельных значений:

а) если *PRR* учитывается со своим 95 % доверительным интервалом:

– нижняя граница 95 % доверительного интервала больше или равна единице;

– количество отдельных случаев, большее или равное 3.

б) если *PRR* учитывается со статистикой χ^2 :

– $PRR \geq 2$;

– $\chi^2 \geq 4$;

– число отдельных случаев больше или равно 3 [10–12].

В связи с тем, что метод *PRR* не применим в случае малого количества наблюдений или малого количества сообщений на интересующую пару событий, а каждое поступившее сообщение может представлять собой потенциальный сигнал, в этих условиях следует использовать другие статистические методы.

Центры FDA в своей практике в таких условиях используют метод MGPS, где в качестве ПД рассчитывается эмпирическое геометрическое среднее Байеса (Empirical Bayesian Geometric Mean — EGBM) [13]. При этом расчет EGBM концептуально аналогичен расчету *PRR*, но позволяет получить ПД по отношению к нулевому значению, особенно при ограниченном количестве данных и малом числе интересующих случаев. Статистические модификации, используемые в методологии EGBM, уменьшают влияние ложно высоких значений *PRR*, тем самым уменьшая количество ложноположительных сигналов безопасности.

Результаты количественных методов следует интерпретировать с осторожностью и с учетом ограничений, присущих спонтанной отчетности, на основании которой проводится расчет показателя диспропорциональности. В связи с этим, при интерпретации результатов статистических методов выявления сигнала принимают во внимание ряд положений [11]:

1. Любой показатель диспропорциональности измеряет только репортируемое отношение между ЛП (*X*) и НЯ (*Y*) на основе относительного увеличения доли отдельных

случаев, связанных с неблагоприятным явлением и не подразумевает какой-либо причинно-следственной связи между применением ЛП (*X*) и возникновением НЯ (*Y*). Такая статистическая диспропорциональность также может отражать ошибки (например, обусловленные основным заболеванием пациента), артефакты, присущие данным спонтанной отчетности, и «статистический шум». Таким образом, сигналы, идентифицированные с помощью количественных методов, всегда оцениваются с клинической точки зрения.

2. Решение о том, следует ли дополнительно изучать пару ЛП (*X*) – НЯ (*Y*), основывается на пороговых значениях, применяемых к оценкам ПД и других статистических данных (например, нижней границе доверительного интервала).

3. В процессе отбора и определения приоритетности сигнала о диспропорциональности в дополнение к количественным параметрам также учитывают и другие факторы, такие, как потенциальное воздействие сигнала о диспропорциональности с точки зрения общественного здравоохранения; предвиденность НЯ; наличие подозреваемых или подтвержденных потенциальных рисков, связанных с сигналом о диспропорциональности.

4. В связи с тем, что величина ПД основывается на сравнении репортируемого отношения для конкретного ЛП (*X*) со всеми другими ЛП в базе данных, при интерпретации ПД принимают во внимание:

– тип лекарственных средств, включенных в базу данных;

– медицинскую терминологию, которая использовалась в отчетах;

– практики кодирования информации;

– дату создания базы данных;

– источники спонтанных сообщений.

5. Учитывается возможность маскировки взаимосвязи между ЛП (*X*) и НЯ (*Y*) другими ЛС. При этом сигнал о диспропорциональности может быть уточнен путем объединения нескольких ЛП и/или НЯ, а также стратификацией по возрасту (например, для выявления возможного сигнала между вакциной и НЯ) и полу пациента.

6. Отсутствие сигнала о диспропорциональности не исключает вероятность наличия взаимосвязи между ЛП (X) и НЯ (Y).

В настоящее время автоматическое выявление сигналов в базах данных фармаконадзора на основе анализа диспропорциональности является признанным и рутинным методом.

Однако, в России до настоящего времени не проводилась работа по выработке подходов к автоматизации выявления сигналов в отечественной федеральной базе данных спонтанной отчетности на основе количественных статистических методов. Во многом это было связано с недостаточным совокупным числом индивидуальных спонтанных сообщений для использования подобных методов [14–20]. Однако значительный рост уровня репортирования в последние годы и значительно увеличившийся объем базы данных АИС Росздравнадзор снижает эффективность выявления сигналов исключительно качественными методами [21–27].

В связи с этим представляется целесообразным проведение дальнейших исследований в данной области и внедрение статистических методов автоматического выявления сигналов в нашей стране и в Евразийском экономическом союзе.

ЛИТЕРАТУРА

1. Лепяхин ВК, Романов БК, Торопова ИА. Анализ сообщений о нежелательных реакциях на лекарственные средства. Вестник Научного центра экспертизы средств медицинского применения 2012; 1: 22–25.
2. Guideline on Good pharmacovigilance practices [Интернет]. 2017 (дата обращения 20.03.2017). Доступно на: <https://goo.gl/jciWGe>.
3. Правила надлежащей практики фармаконадзора [Интернет]. 2017 (дата обращения 20.03.2017). Доступно на: <http://www.eurasian-commission.org/ru/act/textnreg/deptexreg/konsult-Comitet/Documents82.pdf>.
4. Bate A, Lindquist M, Edwards IR, Olsson S, Orre R, Lansner A, et al. A Bayesian neural network method for adverse drug reaction signal generation. Eur J Clin Pharmacol. 1998; 54 (4): 315–21.
5. Evans SJW, Waller PC, Davis S. Use of proportional reporting ratios (PRRs) for signal generation from spontaneous adverse drug reaction reports. Pharmacoepidemiol Drug Saf. 2001; 10 (6): 483–6.
6. Lindquist M, Stahl M, Bate A, Edwards IR, Meyboom RHB. A retrospective evaluation of a data mining approach to aid finding new adverse drug reaction signals in the WHO international database. Drug Saf. 2000; 23 (6): 533–42.
7. Montastruc JL, Sommet A, Bagheri H, Lapeyre-Mestre M. Benefits and strengths of the disproportionality analysis for identification of adverse drug reactions in a pharmacovigilance database. Brit J Clin Pharmacol. 2011 Dec; 72 (6): 905–8.
8. Романов БК, Лепяхин ВК, Астахова АВ, Глаголев СВ, Поливанов ВА. Совершенствование принципов управления сигналами по безопасности лекарственных препаратов для медицинского применения. Безопасность и риск фармакотерапии. 2016; (1): 13–20.
9. Bate A, Evans SJW. Quantitative signal detection using spontaneous ADR reporting. Pharmacoepidemiology and drug safety 2009; 18: 427–436.
10. Zorych I, Madigan D, Ryan P, Bate A. Disproportionality methods for pharmacovigilance in longitudinal observational databases. Stat. Methods Med. Res. 2011; 22: 39–56.
11. CIOMS. Practical aspects of signal detection in pharmacovigilance: report of CIOMS Working Group VIII. Geneva: CIOMS; 2010.
12. Screening for adverse reactions in EudraVigilance [Интернет]. 2017 (дата обращения 20.03.2017). Доступно на: <https://goo.gl/Yb4YUI>.
13. Data Mining at FDA — White Paper [Интернет]. 2017 (дата обращения 20.03.2017). Доступно на: <https://goo.gl/3g3m8g>.
14. Снегирева ИИ, Затолочина КЭ, Озерецковский НА, Романов БК, Миронов АН. Фармаконадзор вакцин в России: нормативно-правовое регулирование, особенности развития на современном этапе. Вестник Научного центра экспертизы средств медицинского применения 2014; 4: 27–31.
15. Романов БК, Глаголев СВ, Поливанов ВА, Леонова МВ. Мониторинг безопасности лекарственных средств. Безопасность и риск фармакотерапии 2014; 3 (4): 11–14.
16. Меркулов ВА, Бунятян НД, Сакаева ИВ, Лепяхин ВК, Романов БК, Ефремова ТА. Новые законодательные инициативы по повышению безопасности лекарственных средств в Европейском союзе. Вестник Научного центра экспертизы средств медицинского применения 2013; 3: 45–48.
17. Лепяхин ВК, Романов БК, Никитина ТН, Снегирева ИИ. Экспертиза оценки отношения ожидаемой пользы к возможному риску применения лекарственных средств. Вестник Научного центра экспертизы средств медицинского применения 2012; 2: 19–21.
18. Кутехов ГВ, Лепяхин ВК, Романов БК. Выявление назначения лекарственных средств с нарушениями предписаний инструкции (OFF-LABEL) в педиатрической практике. Вестник Научного центра экспертизы средств медицинского применения 2012; 3: 23–27.
19. Аляутдин РН, Романов БК, Гусейнов МД, Лопатин ПВ, Зилфикаров ИН. Экспериментальная скрининговая оценка стресспротекторного действия фитопрепаратов. Российский медицинский журнал 2008; 3: 29–33.
20. Васькова ЛБ, Лопатин ПВ, Романов БК. Фармакоэкономика в фармации. М.: Первый москов-

- ский гос. мед. университет им. И. М. Сеченова Минздрава России; 2012.
21. Романов БК. Кальциевая регуляция активности лизосомальных ферментов миокарда. Биомедицинская химия 2005; 51 (6): 634–642.
 22. Затолочина КЭ, Снегирева ИИ, Озерцовский НА, Романов БК, Миронов АН. Особенности методов выявления нежелательных реакций на вакцинацию. Врач-аспирант 2013; 61 (6): 96–103.
 23. Меркулов ВА, Бунятян НД, Сакаева ИВ, Лепахин ВК, Романов БК, Рычихина ЕМ, Кошечкин КА. Анализ и обобщение документов по безопасности лекарственных средств при проведении международных клинических исследований в Российской Федерации. Ведомости Научного центра экспертизы средств медицинского применения 2013; 2: 21–23.
 24. Лепахин ВК, Романов БК, Снегирева ИИ. Методы выявления и экспертной оценки нежелательных реакций на лекарственные средства. Москва; 2013.
 25. Романов БК, Торопова ИИ, Колесникова ЕЮ. Неправильное применение лекарственных средств. Безопасность и риск фармакотерапии 2014; 2 (3): 28–30.
 26. Меркулов ВА, Бунятян НД, Сакаева ИВ, Рычихина ЕМ, Лепахин ВК, Романов БК, Комратов АВ, Колесникова ЕЮ, Кошечкин КА, Козлович АВ. Совершенствование системы оценки информации о безопасности лекарственных средств при проведении клинических исследований. Ведомости Научного центра экспертизы средств медицинского применения 2014; 1: 20–26.
 27. Снегирева ИИ, Затолочина КЭ, Дармостукова МА, Аляутдин РН, Романов БК. Современные подходы к взаимозаменяемости вакцин. Ведомости Научного центра экспертизы средств медицинского применения. 2016; (4): 3–8.

ОБ АВТОРАХ

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

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

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

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

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

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

АДРЕС ДЛЯ ПЕРЕПИСКИ

Затолочина Карина Эдуардовна
Zatolochina@expmed.ru

STATISTICAL SIGNAL DETECTION METHODS

**K. E. Zatolochina, I. I. Snegireva, E. O. Zhuravleva,
M. A. Darmostukova, R. N. Alyautdin**

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

Abstract. Modern approaches to solving the problem of detecting signals about the safety of drugs are presented. The basic concept, provided the detection of signals by quantitative methods in databases of spontaneous messages is presented. Approaches to the interpretation of the signal about disproportionality are described.

Key words: disproportionality methods; quantitative methods; signal; drug safety; pharmacovigilance

For citation: Zatolochina KE, Snegireva II, Zhuravleva EO, Darmostukova MA, Alyautdin RN. Statistical signal detection methods. *Safety and Risk of Pharmacotherapy* 2017; 5(2): 76–82.

REFERENCES

1. Lepakhin VK, Romanov BK, Toropova IA. The analysis of reports on adverse drug reactions. The bulletin of the scientific centre for expert evaluation of medicinal products/The Bulletin of the Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products 2012; 1: 22–25.
2. Guideline on Good pharmacovigilance practices [Internet]. 2017 (cited 20 Mar 2017). Available at: <https://goo.gl/jciWGe>.
3. Good pharmacovigilance practice. [Internet]. 2017 (cited 20 Mar 2017). Available at: <http://www.eurasiacommission.org/ru/act/texnreg/deptexreg/konsultComitet/Documents82.pdf>.
4. Bate A, Lindquist M, Edwards IR, Olsson S, Orre R, Lansner A, et al. A Bayesian neural network method for adverse drug reaction signal generation. Eur J Clin Pharmacol. 1998; 54 (4): 315–21.
5. Evans SJW, Waller PC, Davis S. Use of proportional reporting ratios (PRRs) for signal generation from spontaneous adverse drug reaction reports. Pharmacoepidemiol Drug Saf. 2001; 10 (6): 483–6.
6. Lindquist M, Stahl M, Bate A, Edwards IR, Meyboom RHB. A retrospective evaluation of a data mining approach to aid finding new adverse drug reaction signals in the WHO international database. Drug Saf. 2000; 23 (6): 533–42.
7. Montastruc JL, Sommet A, Bagheri H, Lapeyre-Mestre M. Benefits and strengths of the disproportionality analysis for identification of adverse drug reactions in a pharmacovigilance database. Brit J Clin Pharmacol. 2011 Dec; 72 (6): 905–8.
8. Romanov BK, Lepakhin VK, Astakhova AV, Glagolev SV, Polivanov VA. Perfection of management principles by the safety of medicinal products. Safety and Risk of Pharmacotherapy 2016; (1): 13–20.
9. Bate A, Evans SJW. Quantitative signal detection using spontaneous ADR reporting. Pharmacoepidemiology and drug safety 2009; 18: 427–436.
10. Zorych I, Madigan D, Ryan P, Bate A. Disproportionality methods for pharmacovigilance in longitudinal observational databases. Stat. Methods Med. Res. 2011; 22: 39–56.
11. CIOMS. Practical aspects of signal detection in pharmacovigilance: report of CIOMS Working Group VIII. Geneva: CIOMS; 2010.
12. Screening for adverse reactions in EudraVigilance [Internet]. 2017 (cited 20 Mar 2017). Available at: <https://goo.gl/Yb4YUI>.
13. Data Mining at FDA — White Paper [Internet]. 2017 (cited 20 Mar 2017). Available at: <https://goo.gl/3g3m8g>.
14. 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.
15. Romanov BK, Glagolev SV, Polivanov VA, Leonova MV. Monitoring of drug safety. Safety and Risk of Pharmacotherapy. 2014; 3(4): 11–14.
16. Merkulov VA, Bunyatyan ND, Sakaeva IV, Lepakhin VK, Romanov BK, Yefremova TA. New legislative initiatives to improve drug safety in the European Union. Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products Bulletin 2013; 3: 45–48.
17. Lepakhin VK, Romanov BK, Nikitina T, Snegireva II. Estimation of correlation between anticipated benefit and possible risk from the use of medicines. The Bulletin of the Scientific Center for Expert Evaluation of Medical Products 2012; 2: 19–21.
18. Kutekhova GV, Lepakhin VK, Romanov BK. Identify the purpose of medicines with violations of the requirements of the regulations (OFF-LABEL) in pediatric practice. The Bulletin of the Scientific center for expert evaluation of medical products 2012; 3: 23–27.
19. Alyautdin RN, Romanov BK, Guseynov MD, Lopatin PV, Zilfikarov IN. Experimental screening evaluation of the stress-protection action of herbal remedies. Russian medical journal 2008; 3: 29–33.
20. Vaskova LB, Lopatin PV, Romanov BK. Pharmacoeconomics in pharmacy. Moscow: Publishing house of the First Moscow state medical. University. I. M. Sechenov Of Ministry Of Healthcare Of Russia; 2012.
21. Romanov BK. Regulation of Myocardial lysosomal enzyme activity by calcium. Biomedical Chem. 2005; 51(6): 634–642.
22. Zatolochina KE, Snegireva II, Ozeretskovsky NA, Romanov BK, Mironov AN. Features methods of identifying adverse reactions to the vaccination. Doctor-graduate student 2013; 61: 96–103.
23. Merkulov VA, Bunyatyan ND, Sakaeva IV, Lepakhin VK, Romanov BK, Richikhina EM, Koshechkin KA. Analysis and synthesis of documents on the safety of medicines when conducting international clinical trials in Russian Federation. The Bulletin of the Scientific center for expert evaluation of medical products 2013; 2: 21–23.
24. Lepakhin VK, Romanov BK, Snegireva II. Methods of detection and evaluation of adverse reactions to medicines. Moscow; 2013.
25. Romanov BK, Toropova IA, Kolesnikova EY. Medication errors. Safety and Risk of Pharmacotherapy 2014; 2(3): 28–30.
26. Merkulov VA, Bunyatyan ND, Sakaeva IV, Richikhina EM, Lepakhin VK, Romanov BK, Komratov AV, Kolesnikova EYu, Koshechkin KA, Kozlovich AV. Improving the system of evaluating information on the safety of medicines in clinical trials. The Bulletin of the Scientific center for expert evaluation of medical products 2014; 1: 20–26.
27. Snegireva II, Zatolochina KE, Darmostukova MA, Alyautdin RN, Romanov BK. Modern approaches to vaccine interchangeability. The Bulletin of the Scientific center for expert evaluation of medical products 2016; 4: 3–8.

AUTHORS

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

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

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

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

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

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

ИНФОРМАЦИЯ О СИМПОЗИУМЕ ВОЗ ПО ФАРМАКОНАДЗОРУ (14–17 НОЯБРЯ 2016 г., г. МАСКАТ, ОМАН).

Р. Н. Аляутдин

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

39-й ежегодный симпозиум по фармаконадзору (ФН) под эгидой ВОЗ прошел 14–17 ноября 2016 г. в Маскат (Оман). Непосредственным организатором этого форума является Уппсальский центр по мониторингу (УМС), имеющий статус сотрудничающего центра ВОЗ. Основные цели проведения симпозиума: необходимость оценки состояния системы ФН в сотрудничающих с ВОЗ странами, особенно развивающимися или имеющими ограниченные экономические возможности; обсуждение актуальных проблем ФН; пропаганда и распространение новых прогрессивных методов ФН.

Выбор Омана, как страны, принимающей этот симпозиум, не случаен. За последние годы это государство Персидского залива добилось впечатляющих успехов в развитии системы ФН, которая очень внимательно курируется министерством здравоохранения Омана. Во время личных встреч автор этой статьи имел возможность убедиться в высоком уровне квалификации специалистов, занятых в системе ФН.

Первый день симпозиума был посвящен теме «Региональные вызовы фармаконадзора». Само название темы дискуссии предполагает значительную гетерогенность докладов, что, конечно, создает трудности для модераторов этого дня, и было приятно видеть, как успешно справилась с этой нелегкой задачей во время пленарного заседания представительница Республики Беларусь, член редакционного совета нашего журнала «Безопасность и риск фармакотерапии» Светлана Борисовна Сеткина (на фото 1 — в центре, с микрофоном).

Важнейшей частью симпозиума стали совещания рабочих групп, проводимых по актуальным проблемам ФН, таким как «Препода-

вание основ ФН», «Статистические методы в ФН», «Как повысить уровень репортирования», «Взаимодействие лекарственных препаратов и пищевых добавок». Заседания рабочих групп проводились в интерактивном режиме, что в значительной степени повышало интерес к этим встречам. Расписание работы этих групп было настолько плотным, что порой приходилось участвовать в работе двух групп одновременно.

Весомый вклад в успешность проведения заседаний рабочих групп внес заместитель начальника Управления организации государственного контроля качества медицинской продукции Росздравнадзора Глаголев Сергей Владимирович, глубоко профессиональные выступления которого произвели прекрасное впечатление на аудиторию.

ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России было представлено на симпозиуме сообщением «Проблемы взаимозаменяемости ингибиторов кальциневрина», подготовленным сотрудниками ЦЭБЛС (Е. Ю. Пастернак и соавт.) и содержащим результаты анализа нежелательных реакций, возникающих при замене циклоспорина и такролимуса в рам-



Фото 1. Пленарное заседание 39-го симпозиума ВОЗ по фармаконадзору



Фото 2. Обсуждение стендового сообщения Р. Н. Аляутдином с министром здравоохранения Омана (фото из газеты «Аль Ватан», Оман).

как одного МНН. Работа выполнена в рамках исполнения государственного задания по теме НИР «Научное обоснование, разработка и совершенствование методологии оценки взаимозаменяемости лекарственных препаратов для медицинского применения» на основе данных данных АИС-Росздравнадзор-Фармаконадзор. Представленные директором ЦЭБЛС результаты исследования вызвали живой интерес со стороны оманских коллег, в частности, министра здравоохранения Омана д-ра Ахмеда Мохаммеда Обейд

Аль-Саида. Особенно подробно обсуждались причины возникновения осложнений при терапии ингибиторами кальциневрина, возможности профилактики нежелательных реакций (фото 2).

В итоговых документах симпозиума значительное внимание было уделено проблеме результативности ФН, в частности, вопросу: что получает население от ФН. При ответе на этот вопрос затрагивались фундаментальные основы ФН, такие, как необходимость помощи каждому конкретному пациенту, а не всей нации с одной стороны, но с другой стороны рекомендации ФН должны носить обобщающий характер, так, чтобы предотвратить возникновение нежелательных реакций в рамках всей страны.

По-прежнему актуальной проблемой остается проблема низкого качества сообщений и их недостаточного количества. К сожалению, эти недостатки отмечаются в материалах нескольких симпозиумов ВОЗ, что указывает на сложность принятия исчерпывающих мер. Значительное внимание было уделено ФН при лекарственной терапии беременных женщин. Очевидно, это направление все больше будет выделяться с учетом расширения фармакотерапии при беременности.

АНАЛИЗ РЕКОМЕНДАЦИЙ ЗАРУБЕЖНЫХ РЕГУЛЯТОРНЫХ ОРГАНОВ

При анализе рекомендаций российских и зарубежных регуляторных органов об ограничении обращения лекарственных средств и/или о необходимости внесения изменений в инструкции по их медицинскому применению в связи с изменением оценки профиля безопасности, сотрудниками ЦЭБЛС ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России было выявлено 30 административных решения зарубежных регуляторных органов, содержащих информацию о следующих ЛС, зарегистрированных в России.

Данная информация носит справочный характер.

1. Азелаиновая кислота

В августе 2016 года регуляторный орган США (FDA) на основании результатов пострегистрационных исследований принял решение о дополнении раздела «Возможные нежелательные реакции при применении» инструкций по медицинскому применению ЛС, содержащих азелаиновую кислоту (гель для наружного применения), информацией о риске развития нарушений со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения: обострение бронхиальной астмы, одышка, хрипы.

Источник: <http://www.fda.gov>

2. Афаниганиб

В октябре 2016 года регуляторный орган США (FDA) на основании результатов пострегистрационных исследований принял решение о дополнении инструкций по медицинскому применению ЛС, содержащих афаниганиб, информацией о риске развития синдрома Лайелла (токсический эпидермальный некролиз), синдрома Стивенса–Джонсона.

Источник: <http://www.fda.gov>

3. Бевацизумаб

В феврале 2017 года регуляторный орган Канады (Health Canada) на основании результатов пострегистрационных исследований принял решение о дополнении инструкций по медицинскому применению ЛС, содержащих бевацизумаб, информацией о риске развития перфорации кишки у пациентов с раком толстой кишки при колоректальном стентировании. Регуляторный орган Канады (Health Canada) обнаружил 6 сообщений, связанных с разрывом кишки при колоректальном стентировании, 83 сообщения, связанных с разрывом кишки при приеме бевацизумаба, 3 сообщения, связанных с

разрывом кишки при колоректальном стентировании и приеме бевацизумаба.

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

4. Будесонид

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

- Нарушения со стороны нервной системы: доброкачественная внутричерепная гипертензия

- Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта: ректальное кровотечение

- Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей: сыпь

- Нарушения со стороны скелетно-мышечной системы и соединительной ткани: мышечные судороги, спазмы.

Источник: <http://www.fda.gov>

5. Варфарин

В сентябре 2016 года регуляторный орган США (FDA) на основании результатов пострегистрационных исследований принял решение о дополнении инструкций по медицинскому применению ЛС, содержащих варфарин (активное вещество: варфарин натрия), информацией о риске развития кальцифилаксии или кальцифицирующей уремической артериолопатии у пациентов с/без терминальной стадией почечной болезни, в том числе с летальным исходом. Специалисты здравоохранения рекомендуют врачам прекратить прием варфарина при развитии данных НР и подобрать альтернативную антикоагулянтную терапию.

Источник: <http://www.fda.gov>

6. Гиосцина бутилбромид

В феврале 2017 года регуляторный орган Великобритании (MHRA) на основании результатов пострегистрационных исследований принял решение о дополнении следующих разделов инструкций по медицинскому применению ЛС, содержащих гиосцина бутилбромид (раствор для инъекций):

- «Возможные нежелательные реакции при применении». Нарушения со стороны сердца – острый инфаркт миокарда и остановка сердца. В регуляторные органы Великобритании поступило 9 сообщений о летальных исходах при применении гиосцина бутилбромида. В большинстве из этих случаев сообщалось об остром инфаркте миокарда или остановке сердца как о фатальных побочных реакциях.

- «Меры предосторожности при применении». Наличие у пациентов сопутствующего заболевания со стороны сердечно-сосудистой системы (сердечная недостаточность, ишемическая болезнь сердца, сердечная аритмия или артериальная гипертензия) повышает риск развития тахикардии, гипотензии, анафилактического шока с возможным летальным исходом при применении инъекционной лекарственной формы гиосцина бутилбромида.

Источник:

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

7. Глипизид

В августе 2016 года регуляторный орган США (FDA) на основании результатов пострегистрационных исследований принял решение о внесении дополнения в раздел «Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и/или с пищевыми продуктами» инструкций по медицинскому применению ЛС, содержащих глипизид: усиление гипогликемического действия глипизида при совместном приеме с хинолонами.

Источник: <http://www.fda.gov>

8. Дазатиниб

В сентябре 2016 года регуляторный орган США (FDA) на основании результатов пострегистрационных исследований принял решение о дополнении инструкций по медицинскому применению ЛС, содержащих дазатиниб, информацией о риске реактивации вирусного гепатита В.

Источник: <http://www.fda.gov>

9. Изотретиноин

В январе 2017 года регуляторный орган Канады (Health Canada) на основании результатов пострегистрационных исследований принял решение о дополнении инструкций по медицинскому применению ЛС, содержащих изотретиноин (формы ЛС для перорального приема), информацией о риске развития нарушения эректильной дисфункции.

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

10. Иматиниб

В сентябре 2016 года регуляторный орган США (FDA) на основании результатов пострегистрационных исследований принял решение о дополнении инструкций по медицинскому применению ЛС, содержащих иматиниб (активное вещество: иматиниба мезилат), информацией о риске реактивации вирусного гепатита В.

Источник: <http://www.fda.gov>

11. Ингибиторы протонной помпы

В октябре 2016 года регуляторный орган США (FDA) на основании результатов пострегистрационных исследований принял решение о внесении дополнений в следующие разделы инструкций по медицинскому применению ЛС ингибиторов протонной помпы.

«Возможные нежелательные реакции при применении»

Для ЛС, содержащих рабепразол (активное вещество: рабепразол натрия), декслансопразол:

- нарушения со стороны иммунной системы: системная красная волчанка, кожная красная волчанка;

- нарушения со стороны обмена веществ и питания: дефицит витамина В12.

Для ЛС, содержащих эзомепразол:

- нарушения со стороны иммунной системы: системная и кожная красная волчанка;

- нарушения со стороны обмена веществ и питания: дефицит витамина В12;

- нарушения со стороны скелетно-мышечной системы и соединительной ткани: переломы костей.

Для ЛС, содержащих лансопразол:

- нарушения со стороны иммунной системы: системная и кожная красная волчанка

- нарушения со стороны обмена веществ и питания: дефицит витамина В12, гипомагниемия;

- нарушения со стороны скелетно-мышечной системы и соединительной ткани: переломы костей.

Для ЛС, содержащих пантопразол (активное вещество: пантопразол натрия):

- нарушения со стороны иммунной системы: системная и кожная красная волчанка;
- нарушения со стороны обмена веществ и питания: дефицит витамина B12;
- нарушения со стороны скелетно-мышечной системы и соединительной ткани: переломы костей.

«Меры предосторожности при применении»

Для ЛС, содержащих рабепразол (активное вещество: рабепразол натрия), деклансопразол, эзомеразол, лансопразол, пантопразол (активное вещество: пантопразол натрия), напроксен + эзомеразол:

У пациентов, которые применяли ЛС группы «Ингибиторы протонной помпы» (ИПП), были описаны случаи развития системной красной волчанки и кожной красной волчанки. Данные НР возникали как самостоятельные заболевания, так и как обострение сопутствующих аутоиммунных заболеваний. При приеме ингибиторов протонной помпы в большинстве случаев развивалась кожная красная волчанка.

При непрерывной лекарственной терапии ингибиторами протоновой помпы от нескольких недель до нескольких лет у детей, взрослых и пожилых наиболее чаще развивалась подострая форма кожной красной волчанки.

Системная красная волчанка встречается реже, чем кожная красная волчанка, у пациентов, которые применяют ИПП. Системная красная волчанка развивалась в течение нескольких дней до одного года после начала лечения ИПП. У большинства пациентов наблюдалась сыпь. Так же сообщалось об артралгии, цитопении.

Специалисты здравоохранения не рекомендуют применять ИПП не по медицинскому показанию, также не рекомендуется применять их сверх курса лечения. При развитии системной красной волчанки и кожной красной волчанки у пациентов, принимающих ИПП, необходимо прекратить их прием обратиться к врачу. При отмене ИПП состояние пациентов улучшается через 4–12 недель.

Источник: <http://www.fda.gov>

12. Йоверсол

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

- нарушения со стороны иммунной системы: анафилактический шок, анафилактический шок, анафилактические реакции;
- нарушения со стороны органа зрения: транзиторная корковая слепота;
- нарушения со стороны кожи и подкожных тканей: мультиформная эритема, острый экзантематозный пустулез;
- общие расстройства и нарушения в месте введения: травма нерва, кровоподтек, уплотнение, гематома.

Источник: <http://www.fda.gov>

13. Канаглифлозин

В феврале 2017 года регуляторный орган ЕС (ЕМА) на основании результатов пострегистрационных исследований принял решение о дополнении инструкций по медицинскому применению ЛС, содержащих канаглифлозин, информацией о риске ампутаций нижних конечностей (в основном пальцев ног).

Регуляторный орган ЕС (ЕМА) информирует об увеличении риска ампутаций нижних конечностей (в основном пальцев ног) у пациентов, принимающих ингибиторы SGLT2 (канаглифлозин, дапаглифлозин, эмпаглифлозин). Пациентам рекомендуется регулярно проводить осмотр стоп и следовать рекомендациям лечащего врача по профилактическому уходу за стопами. При изменении цвета кожи, наличии ран, болезненности и чувствительности нижних конечностей пациентам необходимо как можно раньше обратиться к своему лечащему врачу.

В два клинических испытания CANVAS и CANVAS-R, продолжающиеся до сих пор, включены пациенты с высоким риском сердечно-сосудистых заболеваний, принимающие канаглифлозин в сравнении с группой плацебо. Все пациенты с сахарным диабетом (особенно с плохо контролируемым диабетом, проблемами с сердцем и кровеносными сосудами), подвергаются повышенному риску развития инфекций и язв (трофические язвы), которые могут привести к ампутации.

Причины увеличения риска ампутации конечностей на фоне приема канаглифлозина до сих пор неясны. Врачам рекомендуется рассмотреть вопрос о возможной отмене канаглифлозина, если у пациентов при его приеме развиваются инфекции, язвы кожи ног, остеомиелит, гангрена.

Увеличение ампутаций нижних конечностей не было замечено в исследованиях с другими ЛС того же класса, дапаглифлозином и эмпаглифлозином. Так как данные этих исследований ограничены, специалисты здравоохранения не исключают возможности риска ампутаций нижних конечностей и для других препаратов ингибиторов SGLT2.

Источник: <http://www.ema.europa.eu>

14. Клиндамицин

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

- нарушения со стороны иммунной системы: анафилактический шок, анафилактические реакции;
- нарушения со стороны кожи и подкожных тканей: токсический эпидермальный некролиз, DRESS-синдром, синдром Стивенса-Джонсона, в том числе с летальным исходом;
- инфекционные и паразитарные заболевания: псевдомембранозный энтероколит.

Источник: <http://www.fda.gov>

15. Леветирацетам

В январе 2017 года регуляторный орган Канады (Health Canada) на основании результатов пострегистрационных исследований принял решение о дополнении инструкций по медицинскому применению ЛС, содержащих леветирацетам, информацией о риске развития острой почечной недостаточности.

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

16. Мирабегрон

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

рабегрон, информацией о риске развития следующих НР:

- нарушения со стороны нервной системы: головная боль, головокружение;
- нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта: запор, диарея.

Источник: <http://www.fda.gov>

17. Нитроглицерин

В августе 2016 года регуляторный орган США (FDA) на основании результатов пострегистрационных исследований принял решение о дополнении инструкций по медицинскому применению ЛС, содержащих нитроглицерин (концентрат для приготовления раствора для инфузий), информацией о риске развития одышки. Применение нитроглицерина с риоцигуатом (гипотензивное ЛС, стимулятор растворимой гуанилатциклазы) может привести к гипотонии. Одновременное применение нитроглицерина и риоцигуата противопоказано в виду возможности выраженного снижения артериального давления.

Источник: <http://www.fda.gov>

18. Орлистат

В августе 2016 года регуляторный орган США (FDA) на основании результатов пострегистрационных исследований принял решение о внесении дополнительных сведений в раздел «Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и/или с пищевыми продуктами» инструкций по медицинскому применению ЛС, содержащих орлистат, об их взаимодействии с антиретровирусными препаратами.

Снижается эффективность и информативность вирусологического мониторинга у ВИЧ-инфицированных пациентов, одновременно принимающих орлистат и антиретровирусные препараты, такие как ритонавир, тенофовир (активное вещество: тенофовира дизопроксил фумарат), эмтрицитабин и комбинации лопинавир/ритонавир. Точный механизм неясен. Предполагается, что орлистат, взаимодействуя с антиретровирусными препаратами, снижает их системную абсорбцию. Необходимо систематически осуществлять контроль концентрации РНК ВИЧ в период проведения терапии ВИЧ-инфекции у пациентов, одновременно принимающих орлистат. В случае подтверждения увеличения вирусной нагрузки при ВИЧ-инфекции прием орлистата следует прекратить.

Источник: <http://www.fda.gov>

19. Парикальцитол

В октябре 2016 года регуляторный орган США (FDA) на основании результатов пострегистрационных исследований принял решение о дополнении инструкций по медицинскому применению ЛС, содержащих парикальцитол (капсулы). Безопасность и эффективность парикальцитола (в лекарственной форме — капсулы) изучались в двойном слепом плацебо-контролируемом рандомизированном многоцентровом и открытом несравнительном многоцентровом исследованиях продолжительностью 12 недель каждое, которые включали детей в возрасте от 10 до 16 лет.

В двойное слепое плацебо-контролируемое рандомизированное многоцентровое клиническое исследование были включены 36 пациентов с хронической болезнью почек 3 и 4 стадии. В данном исследовании 18 детей получали парикальцитол в форме капсул и 18 — плацебо. Частота развития нежелательных реакций была выше в группе пациентов получавших парикальцитол, чем в группе плацебо. Были выявлены следующие НР у детей, получавших парикальцитол: боль в животе, запор, рвота, головная боль, гиперкальциемия, гиперфосфатемия.

В открытое несравнительное многоцентровое клиническое исследование были включены 13 пациентов с хронической болезнью почек 5 стадии, находившихся на перитонеальном диализе или гемодиализ. В ходе проведения данного исследования сообщалось о развитии следующих НР: боль в животе, диарея, тошнота, рвота, гиперкальциемия, гиперфосфатемия. Гиперкальциемия была выявлена у 3-х из 13 пациентов (23 %).

Фармакокинетика приема парикальцитола у детей в возрасте от 10 до 16 лет в двух данных клинических исследованиях была сопоставима. Побочные реакции, указанные в этих исследованиях, согласуются с известным профилем безопасности капсул парикальцитола и тем, что было сообщено в клинических исследованиях взрослых пациентов. Безопасность и эффективность капсул парикальцитола у пациентов в возрасте до 10 лет не установлена.

Источник: <http://www.fda.gov>

20. Перампанел

В ноябре 2016 года регуляторный орган США (FDA) на основании результатов по-

стрегистрационных исследований принял решение о дополнении инструкций по медицинскому применению ЛС, содержащих перампанел, информацией о риске развития нарушений психики: острый психоз, галлюцинации, бред, паранойя, делирий, дезориентация, ухудшение памяти.

Источник: <http://www.fda.gov>

21. Противовирусные препараты прямого действия

В декабре 2016 года регуляторный орган Канады (Health Canada) на основании результатов пострегистрационных исследований принял решение о дополнении инструкций по медицинскому применению группы ЛС — противовирусные препараты прямого действия (даклатасвир; софосбувир; дасабувир, омбитасвир + паритапревир + ритонавир; симепревир; асунапревир), информацией о риске реактивации вирусного гепатита В. Регуляторный орган Канады (Health Canada) сообщает о риске реактивации вирусного гепатита В у пациентов, которые ранее были инфицированы вирусным гепатитом В или С и применяли противовирусные препараты прямого действия. Реактивация вирусного гепатита В может привести к серьезным осложнениям, таким как гепатит.

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

22. Пэгаспаргаза

В октябре 2016 года регуляторный орган США (FDA) на основании результатов пострегистрационных исследований принял решение о дополнении инструкций по медицинскому применению ЛС, содержащих пэгаспаргаза, информацией о риске нарушения толерантности к глюкозе. Специалисты здравоохранения рекомендуют врачам проводить мониторинг глюкозы в сыворотке крови.

Источник: <http://www.fda.gov>

23. Ривастигмин

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

- Нарушения психики: кошмары;

– Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей: гиперчувствительность, синдром Стивенса–Джонсона.

Источник: <http://www.fda.gov>

24. Тикагрелор

В сентябре 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 тикагрелор, информацией о риске развития брадиаритмий. Прием тикагрелор может вызывать эпизод асистолии желудочков. В пострегистрационных исследованиях известны случаи развития брадиаритмий, включая АВ-блокаду. Пациенты с синдром слабости синусового узла, с АВ-блокадой 2 и 3 степени тяжести или брадикардией, связанной с синкопальным состоянием, без кардиостимулятора, подвержены более высокому риску развития брадиаритмий.

Источник: <http://www.fda.gov>

25. Топирамат

В августе 2016 года регуляторный орган США (FDA) на основании результатов пострегистрационных исследований принял решение о дополнении инструкций по медицинскому применению ЛС, содержащих топирамат, информацией о риске развития кровотечений. В обобщенном анализе плацебо-контролируемых исследований о возникновении кровотечения как нежелательной реакции чаще сообщалось при приеме топирамата в сравнении с группой плацебо (4,5 % против 3,0 % у взрослых пациентов, и 4,4 % по сравнению 2,3 % с пациентами детского возраста). В данном исследовании частота встречаемости серьезных кровотечений для топирамата и плацебо составила 0,3 % против 0,2 % для взрослых пациентов и 0,4 % против 0 % для пациентов детского возраста соответственно. Были зафиксированы следующие кровотечения: носовые кровотечения, экхимозы, усиленные менструальные кровотечения, угрожающие жизни геморрагии.

Риск развития кровотечений увеличивает у пациентов, принимающих одновременно ЛП, приводящие к развитию тромбоцитопении (другие противоэпилептические препараты) или влияющие на функцию тромбоцитов или коагуляцию крови (например, аспирин, нестероидные противовоспалительные

препараты, селективные ингибиторы обратного захвата серотонина, варфарин или другие антикоагулянты).

Источник: <http://www.fda.gov>

26. Трамадол

В феврале 2017 года регуляторный орган Канады (Health Canada) на основании результатов пострегистрационных исследований принял решение о дополнении инструкций по медицинскому применению ЛС, содержащих трамадол, информацией о риске развития угнетения дыхания у детей и подростков. Регуляторный орган Канады (Health Canada) не рекомендует применять трамадол у пациентов до 18 лет.

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

27. Трабектин

Регуляторный орган США (FDA) на основании результатов пострегистрационных исследований принял решение о внесении дополнений в описание инструкции по медицинскому применению ЛС, содержащих трабектедин (противоопухолевое средство растительного происхождения).

Гепатотоксичность. Проведение функциональных печеночных тестов необходимо перед каждым введением трабектедина — противоопухолевого средства растительного происхождения — и сравнение результатов тестов с ранее существовавшим нарушением функции печени. При повышении показателей печеночных тестов необходимо решить вопрос о прерывании лечения, снижении дозы или прекращении терапии трабектедином на основе тяжести и длительности отклонений тестов от нормы.

Применение у пациентов с нарушением функции печени. Значение экспозиции трабектедина было (97 %) выше у пациентов с умеренными нарушениями функции печени (уровень билирубина от 1,5 до 3 раз выше ВГН, а АСТ и АЛТ менее чем в 8 раз выше ВГН) по сравнению с пациентами с нормальной функцией печени (показатель общего билирубина менее ВГН и значения АСТ и АЛТ менее ВГН). У пациентов с умеренными нарушениями функции печени необходимо снижение дозы трабектедина.

Не следует назначать трабектедин пациентам с тяжелой печеночной недостаточностью.

стью (уровень билирубина в 3–10 раз выше ВГН при любых значениях АСТ и АЛТ).

Источник: <http://www.rlsnet.ru>

28. Циклоспорин

В октябре 2016 года регуляторный орган США (FDA) на основании результатов пострегистрационных исследований принял решение о дополнении инструкций по медицинскому применению ЛС, содержащих циклоспорин, информацией о риске повреждения глаз и развития инфекции.

Источник: <http://www.fda.gov>

29. Эксеместан

Регуляторный орган США (FDA) на основании результатов пострегистрационных исследований принял решение о внесении дополнений в раздел «Взаимодействие с другими лекарственными препаратами» инструкции по медицинскому применению ЛС, содержащих эксеместан. ЛС, которые индуцируют CYP3A4 (например рифампицин, фенитоин, карбамазепин, фенобарбитал или

зверобой продырявленный) при сочетанном применении могут значительно снижать экспозицию эксеместана. Рекомендуется увеличение дозы эксеместана для пациентов, которые одновременно получают сильный индуктор CYP3A4.

Источник: <http://www.rlsnet.ru/>

30. Эрибулин

В октябре 2016 года регуляторный орган США (FDA) на основании результатов пострегистрационных исследований принял решение о дополнении инструкций по медицинскому применению ЛС, содержащих эрибулин (активное вещество: эрибулина мезилат), информацией о риске развития следующих НР:

– Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей: синдром Лайелла (токсический эпидермальный некролиз), синдром Стивенса–Джонсона.

Источник: <http://www.fda.gov>

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

ИЗВЕЩЕНИЕ О НЕЖЕЛАТЕЛЬНОЙ РЕАКЦИИ ИЛИ ОТСУТСТВИИ ТЕРАПЕВТИЧЕСКОГО ЭФФЕКТА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

☐ Первичное

☐ Дополнительная информация к сообщению
№ _____ от _____

Данные пациента							
Инициалы пациента (код пациента)* _____ Пол ☐ М ☐ Ж Вес _____ кг							
Возраст _____ Беременность ☐ , срок _____ недель							
Аллергия ☐ Нет ☐ Есть, на _____							
Лечение ☐ амбулаторное ☐ стационарное ☐ самолечение							
Лекарственные средства, предположительно вызвавшие НР							
	Наименование ЛС (торговое)*	Производитель	Номер серии	Доза, путь введения	Дата начала терапии	Дата окончания терапии	Показание
1							
2							
3							
Нежелательная реакция						Дата начала НР	
Описание реакции* (укажите все детали, включая данные лабораторных исследований)						Критерии серьезности НР:	
						☐ Смерть	
						☐ Угроза жизни	
						☐ Госпитализация или ее продление	
						☐ Инвалидность	
						☐ Врожденные аномалии	
Дата разрешения НР _____						☐ Клинически значимое событие	
						☐ Не применимо	
Предпринятые меры							
☐ Без лечения ☐ Отмена подозреваемого ЛС ☐ Снижение дозы ЛС							
☐ Немедикаментозная терапия (в т.ч. хирургическое вмешательство)							
☐ Лекарственная терапия							
Исход							
☐ Выздоровление без последствий ☐ Улучшение состояния ☐ Состояние без изменений							
☐ Выздоровление с последствиями (указать) _____							
☐ Смерть ☐ Неизвестно ☐ Не применимо							

Сопровождалась ли отмена ЛС исчезновением НР? ☐ Нет ☐ Да ☐ ЛС не отменялось ☐ Не применимо							
Назначалось ли лекарство повторно? ☐ Нет ☐ Да Результат _____ ☐ Не применимо							
Другие лекарственные средства, принимаемые в течение последних 3 месяцев, включая ЛС, принимаемые пациентом самостоятельно (по собственному желанию)							
	Наименование ЛС (торговое)	Производитель	Номер серии	Доза, путь введения	Дата начала терапии	Дата окончания терапии	Показание
1							
2							
3							
4							
5							
Данные сообщаемого лица							
☐ Врач ☐ Другой специалист системы здравоохранения ☐ Пациент ☐ Иной							
Контактный телефон/e-mail:* _____							
Ф.И.О. _____							
Должность и место работы _____							
Дата сообщения _____							

* Поле обязательно к заполнению.

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 персонифицированного доступа к системе АИС «Нежелательные побочные реакции»

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

ПРАВИЛА ОФОРМЛЕНИЯ, НАПРАВЛЕНИЯ, РЕЦЕНЗИРОВАНИЯ И ОПУБЛИКОВАНИЯ СТАТЕЙ

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

искаженное воспроизведение имен собственных по вине автора.

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

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

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

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

Библиографическое описание книги: автор(ы), точка, название, точка, город (место издания), двоеточие, название издательства, точка с запятой, год издания. Если ссылка дается на главу книги: автор(ы); название главы; после точки ставится «В кн.:» или «In:» и фамилия(и) автора(ов) или редактора(ов), затем название книги и выходные данные.

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

Для учета требований таких международных систем цитирования как Web of Science и Scopus библиографические списки входят в

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

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